

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Apleria 25 mg filmom obalené tablety

Apleria 50 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

25 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg eplerenónu.

50 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg eplerenónu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy

25 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 34,5 mg monohydrátu laktózy.

50 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 69 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

25 mg: Žlté, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety, s označením 25 na jednej strane.

Rozmery: priemer 6 mm.

50 mg: Žlté, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety, s označením 50 na jednej strane.

Rozmery: priemer 7,5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Eplerenón je indikovaný:

- k štandardnej liečbe zahŕňajúcej betablokátory, na zníženie rizika kardiovaskulárnej (KV) mortality a morbiditu u stabilizovaných pacientov s dysfunkciou ľavej komory (ejekčná frakcia ľavej komory $LVEF \leq 40 \%$) a klinickými prejavmi zlyhávania srdca po nedávno prekonanom infarkte myokardu (IM).
- k štandardnej optimálnej liečbe na zníženie rizika KV mortality a morbiditu u dospelých pacientov s (chronickým) zlyhávaním srdca podľa New York Heart Association (NYHA) triedy II a systolickou dysfunkciou ľavej komory ($LVEF \leq 30 \%$) (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Na individuálnu úpravu dávkovania sú k dispozícii sily 25 mg a 50 mg. Maximálna dávka je 50 mg denne.

Pre pacientov so zlyhávaním srdca po IM

Odporúčaná udržiavacia dávka eplerenónu je 50 mg jedenkrát denne. Liečba má začať dávkou 25 mg jedenkrát denne a titrovať na cieľovú dávku 50 mg jedenkrát denne najlepšie počas 4 týždňov, pri kontrole hladiny draslíka v sére (pozri tabuľku 1). Liečba eplerenónom sa má začať do 3 - 14 dní po

akútnom IM.

Pre pacientov s (chronickým) zlyháváním srdca triedy NYHA II

Pre pacientov s chronickým zlyháváním srdca triedy NYHA II sa má liečba začať dávkou 25 mg jedenkrát denne a titrovať na cieľovú dávku 50 mg jedenkrát denne najlepšie počas 4 týždňov; pri tom je potrebné vziať do úvahy sérovú hladinu draslíka (pozri tabuľku 1 a časť 4.4).

Liečba eplerenónom sa nemá začínať u pacientov s hladinou draslíka v sére $> 5,0$ mmol/l (pozri časť 4.3).

Hladina draslíka v sére sa musí vyšetriť pred začatím liečby eplerenónom, počas prvého týždňa a jeden mesiac po začatí liečby alebo úprave dávky. Hladina draslíka v sére sa má podľa potreby ďalej pravidelne kontrolovať.

Po začatí liečby sa má dávka upraviť podľa hladiny draslíka v sére, ako ukazuje tabuľka 1.

Tabuľka 1: Úprava dávky eplerenónu po začatí liečby

Hladina draslíka v sére (mmol/l)	Zásah	Úprava dávky
$< 5,0$	Zvýšiť	Z 25 mg každý druhý deň na 25 mg jedenkrát denne Z 25 mg jedenkrát denne na 50 mg jedenkrát denne
5,0 – 5,4	Udržať	Bez úpravy dávky
5,5 – 5,9	Znížiť	Z 50 mg jedenkrát denne na 25 mg jedenkrát denne Z 25 mg jedenkrát denne na 25 mg každý druhý deň Z 25 mg každý druhý deň až do ukončenia užívania
$\geq 6,0$	Ukončiť	neaplikovateľné

Ak sa preruší liečba eplerenónom z dôvodu hladiny draslíka v sére $\geq 6,0$ mmol/l, eplerenón sa môže opäť začať podávať v dávke 25 mg každý druhý deň, ak hladina draslíka v sére klesne pod 5,0 mmol/l.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť eplerenónu u detí a dospelých neboli stanovené. V súčasnosti sú dostupné údaje opísané v časti 5.1 a 5.2.

Starší pacienti

U starších pacientov sa nevyžaduje úprava úvodnej dávky. Z dôvodu vekom podmieneného zníženia obličkových funkcií je však u starších pacientov zvýšené riziko hyperkaliémie. Toto riziko sa môže ďalej zvýšiť pri pridruženej komorbidite spojenej so zvýšenou systémovou expozíciou, zvlášť pri miernom až strednom stupni poruchy funkcie pečene. Odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava úvodnej dávky. Odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny draslíka v sére s úpravou dávky podľa tabuľky 1.

Pacienti so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl 30-60 ml/min) majú začať dávkou 25 mg každý druhý deň a dávka sa má upraviť na základe hladiny draslíka (pozri tabuľku 1). Odporúča sa pravidelné sledovanie hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.4).

Nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti u pacientov s CrCl < 50 ml/min so zlyháváním srdca po IM. Eplerenón sa má u týchto pacientov používať s opatrnosťou. Dávky vyššie ako 25 mg denne sa neskúmali u pacientov s CrCl < 50 ml/min.

Používanie u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Eplerenón nie je dialyzovateľný.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje úprava úvodnej dávky. Z dôvodu zvýšenej systémovej expozície eplerenónom u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa u týchto pacientov odporúča časté a pravidelné monitorovanie hladiny draslíka v sére, zvlášť u starších pacientov (pozri časť 4.4).

Súbežná liečba

V prípade súbežnej liečby stredne silnými inhibítormi CYP3A4, napr. amiodarónom, diltiazemom a verapamilom, liečba eplerenónom sa môže začať dávkou 25 mg jedenkrát denne. Dávka nesmie prekročiť 25 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.5).

Eplerenón sa môže podávať spolu s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti s hladinou draslíka v sére $> 5,0 \text{ mmol/l}$ pri začatí liečby.
- Pacienti s ťažkou renálnou insuficienciou ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml za minútu na } 1,73 \text{ m}^2$).
- Pacienti s ťažkou hepatálnou insuficienciou (trieda C podľa Childa-Pugha).
- Pacienti, ktorí užívajú draslík šetriace diuretiká alebo silné inhibítory CYP3A4 (napr. itraconazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromycín, telitromycín a nefazodón) (pozri časť 4.5).
- Kombinácia inhibítora enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) a blokátora receptora angiotenzínu (ARB) s eplerenónom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hyperkaliémia

Pri liečbe eplerenónom sa v súlade s jeho mechanizmom účinku môže vyskytnúť hyperkaliémia. Pri začatí liečby a pri zmene dávky sa u všetkých pacientov musí monitorovať hladina draslíka v sére. Ďalej sa odporúča pravidelné monitorovanie, zvlášť u pacientov s rizikom vzniku hyperkaliémie, ako sú starší pacienti, pacienti s renálnou insuficienciou (pozri časť 4.2) a pacienti s diabetom. Použitie draslíkových suplementov sa po začatí liečby eplerenónom neodporúča z dôvodu zvýšeného rizika hyperkaliémie. Potvrdilo sa, že pri znížení dávky eplerenónu sa zníži hladina draslíka v sére. V jednej štúdii sa potvrdilo, že pridanie hydrochlorotiazidu k liečbe eplerenónom kompenzovalo zvýšenie hladiny draslíka v sére.

Riziko hyperkaliémie sa môže zvýšiť pri používaní eplerenónu v kombinácii s inhibítormi ACE a/alebo ARB. Nemá sa používať kombinácia inhibítora ACE a ARB s eplerenónom (pozri časti 4.3 a 4.5).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek vrátane diabetickej mikroalbuminúrie sa má pravidelne monitorovať hladina draslíka v sére. Riziko hyperkaliémie sa zvyšuje s poklesom funkcie obličiek. Hoci sú údaje zo štúdie Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) u pacientov s diabetom 2. typu a mikroalbuminúriou obmedzené, u tohto malého počtu pacientov sa pozoroval zvýšený výskyt hyperkaliémie. Preto je potrebné týchto pacientov liečiť s opatrnosťou. Eplerenón nie je dialyzovateľný.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda A a B podľa Childa-Pugha) sa nepozorovalo zvýšenie hladiny draslíka v sére nad $5,5 \text{ mmol/l}$. U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa majú monitorovať hladiny elektrolytov. Podávanie eplerenónu sa

nehodnotilo u pacientov s ťažkým stupňom poruchy funkcie pečene, a preto je jeho použitie kontraindikované (pozri časti 4.2 a 4.3).

Induktory CYP3A4

Súbežné podávanie eplerenónu spolu so silnými induktormi CYP3A4 sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Lítium, cyklosporín, takrolimus sa nemajú podávať počas liečby eplerenónom (pozri časť 4.5).

Apleria obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Apleria obsahuje sodík. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Draslík šetriace diuretiká a draslíkové suplementy

Vzhľadom na zvýšené riziko hyperkaliémie sa eplerenón nemá podávať pacientom, ktorí užívajú iné draslík šetriace diuretiká a draslíkové suplementy (pozri časť 4.3). Draslík šetriace diuretiká môžu tiež zvyšovať účinok antihypertenzív a iných diuretík.

Inhibítory ACE, blokátory receptorov angiotenzínu (ARB)

Pri používaní eplerenónu v kombinácii s inhibítorom ACE a/alebo ARB sa môže zvýšiť riziko hyperkaliémie. Odporúča sa dôkladné sledovanie sérového draslíka a renálnej funkcie, predovšetkým u pacientov vystavených riziku poruchy renálnej funkcie, napr. u starších pacientov. Trojkombinácia inhibítora ACE a ARB s eplerenónom sa nemá používať (pozri časti 4.3 a 4.4).

Lítium

Štúdie interakcií eplerenónu s lítiom sa nerobili. Toxicita lítia však bola hlásená u pacientov, ktorí dostávali lítium súbežne s diuretikami a inhibítormi ACE (pozri časť 4.4). Eplerenón a lítium sa nemajú podávať súbežne. V prípade, že je táto kombinácia nevyhnutná, hladinu lítia v sére sa musí monitorovať (pozri časť 4.4).

Cyklosporín, takrolimus

Cyklosporín a takrolimus môžu viesť k poruche funkcie obličiek a zvýšiť riziko hyperkaliémie. Eplerenón sa nemá užívať súbežne s cyklosporínom alebo takrolimom. Ak sa cyklosporín alebo takrolimus má podávať počas liečby eplerenónom, odporúča sa dôkladné monitorovanie hladiny draslíka v sére a funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Nesteroidné antiflogistiká (NSAID)

Liečba NSAID môže viesť k akútnemu obličkovému zlyhaniu priamym účinkom na glomerulárnu filtráciu, najmä u rizikových pacientov (starší a/alebo dehydratovaní pacienti). Pacienti, ktorí užívajú eplerenón s NSAID, musia byť pred začatím liečby primerane hydratovaní a má sa monitorovať ich funkcia obličiek.

Trimetoprim

Súbežné podávanie trimetoprimu s eplerenónom zvyšuje riziko hyperkaliémie. Hladina draslíka v sére a obličkové funkcie sa majú monitorovať, zvlášť u pacientov s poruchou funkcie obličiek a u starších ľudí.

Alfa₁-blokátory (napr. prazosín, alfuzosín)

Ak sa kombinujú alfa₁-blokátory s eplerenónom, môže sa zvýšiť ich hypotenzívny účinok a/alebo riziko posturálnej hypotenzie. Počas súbežného podávania alfa₁-blokátorov sa odporúča klinické monitorovanie kvôli posturálnej hypotenzii.

Tricyklické antidepresíva, neuroleptiká, amifostín, baklofén

Súbežné podávanie týchto liekov s eplerenónom môže potenciálne zvýšiť antihypertenzívny účinok a riziko posturálnej hypotenzie.

Glukokortikoidy, tetrakozaktid

Súbežné podávanie týchto liečiv s eplerenónom môže potenciálne znížiť antihypertenzívny účinok (retencia sodíka a tekutín).

Farmakokinetické interakcie

Štúdie *in vitro* naznačujú, že eplerenón nie je inhibítorom izoenzýmov CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 alebo CYP3A4. Eplerenón nie je substrátom ani inhibítorom P-glykoproteínu.

Digoxín

Systémová expozícia (AUC) digoxínu sa zvýšila o 16 % (90 % IS: 4 % - 30 %) pri jeho súbežnom podávaní s eplerenónom. Zvýšená opatrnosť sa vyžaduje, ak sú dávky digoxínu pri hornej hranici terapeutického rozsahu.

Warfarín

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie s warfarínom. Zvýšená opatrnosť sa vyžaduje, ak sú dávky warfarínu pri hornej hranici terapeutického rozsahu.

Substráty CYP3A4

Výsledky farmakokinetických štúdií s pokusnými substrátmi CYP3A4, t.j. midazolamom a cisapridom, nepreukázali žiadne významné farmakokinetické interakcie, ak sa tieto lieky podávali súbežne s eplerenónom.

Inhibítory CYP3A4

- Silné inhibítory CYP3A4: Ak sa eplerenón podáva súbežne s liečivami, ktoré inhibujú enzým CYP3A4, môžu sa vyskytnúť významné farmakokinetické interakcie. Silný inhibítor CYP3A4 (ketokonazol 200 mg dvakrát denne) viedol k 441 % zvýšeniu AUC eplerenónu (pozri časť 4.3). Súbežné podávanie eplerenónu so silnými inhibítormi CYP3A4, ako sú ketokonazol, itraconazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromycín, telitromycín a nefazodón, je kontraindikované (pozri časť 4.3).
- Slabé až stredne silné inhibítory CYP3A4: Súbežné podávanie s erytromycínom, sachinavirom, amiodarónom, diltiazemom, verapamilom alebo flukonazolom viedlo k významným farmakokinetickým interakciám so zvýšením AUC v rozsahu od 98 % po 187 %. Dávka eplerenónu preto nemá prevýšiť 25 mg denne, ak sa slabé až stredne silné inhibítory CYP3A4 podávajú súbežne s eplerenónom (pozri časť 4.2).

Induktory CYP3A4

Súbežné podávanie eplerenónu s ľubovníkom bodkovaným (silným induktorom CYP3A4) zapríčinilo 30 % pokles AUC eplerenónu. Výraznejší pokles AUC eplerenónu sa môže vyskytnúť pri podávaní so

silnejšími induktormi CYP3A4, napr. s rifampicínom. Vzhľadom na riziko zníženej účinnosti eplerenónu sa jeho súbežné použitie so silnými induktormi CYP3A4 (rifampicín, karbamazepín, fenytoín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný) neodporúča (pozri časť 4.4).

Antacidá

Na základe výsledkov farmakokinetickej klinickej štúdie sa neočakávajú žiadne významné interakcie pri súbežnom podávaní antacid s eplerenónom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití eplerenónu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame nežiaduce účinky na graviditu, embryofetálny vývin, pôrod a postnatálny vývin (pozri časť 5.3). Pri predpisovaní eplerenónu tehotným ženám je potrebná opatrnosť.

Dojčenie

Nie je známe, či eplerenón po perorálnom podaní prechádza do ľudského materského mlieka. Predklinické údaje však naznačujú, že eplerenón a/alebo jeho metabolity sú prítomné v materskom mlieku potkanov, a že mláďatá potkanov exponované touto cestou sa vyvíjali normálne. Keďže nie sú známe možné nežiaduce účinky na dojčené dieťa, treba sa rozhodnúť, či sa preruší dojčenie alebo podávanie lieku, pričom sa má zvážiť dôležitosť tejto liečby pre matku.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch na plodnosť u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch eplerenónu na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Eplerenón nezapríčiňuje ospalosť, ani zhoršenie kognitívnych funkcií, ale pri šoférovaní alebo obsluhu strojov treba mať na pamäti možný výskyt závratov počas liečby.

4.8 Nežiaduce účinky

V dvoch štúdiách (EPHESUS a Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure [EMPHASIS-HF]) bol celkový výskyt nežiaducich účinkov zaznamenaných pri eplerenóne podobný ako pri placebe.

Nežiaduce účinky uvedené nižšie sú tie, u ktorých sa predpokladá súvis s liečbou a ich výskyt prevyšuje výskyt pri placebe alebo sú závažné a významne prevyšujú výskyt pri placebe, alebo sa pozorovali počas sledovania po uvedení lieku na trh. Nežiaduce účinky sú zoradené podľa orgánových systémov a absolútnej frekvencie. Frekvencie sú definované ako:

- Veľmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
- Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
- Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)
- Neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 2: Výskyt nežiaducich účinkov eplerenónu v placebom kontrolovaných štúdiách

Trieda systémových orgánov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy <i>Menej časté</i>	pyelonefritída, infekcia, faryngitída
Poruchy krvi a lymfatického systému	

<i>Menej časté</i>	eozinofília
Poruchy endokrinného systému <i>Menej časté</i>	hypotyreoidizmus
Poruchy metabolizmu a výživy <i>Časté</i> <i>Menej časté</i>	hyperkaliémia (pozri časti 4.3 a 4.4), hypercholesterolémia hyponatriémia, dehydratácia, hypertriglyceridémia
Psychické poruchy <i>Časté</i>	nespavosť
Poruchy nervového systému <i>Časté</i> <i>Menej časté</i>	synkopa, závraty, bolesť hlavy hypestézia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti <i>Časté</i> <i>Menej časté</i>	zlyhanie ľavej srdcovej komory, fibrilácia predsiení tachykardia
Poruchy ciev <i>Časté</i> <i>Menej časté</i>	hypotenzia arteriálna trombóza končatiny, ortostatická hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína <i>Časté</i>	kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu <i>Časté</i> <i>Menej časté</i>	hnačka, nevoľnosť, zápcha, vracanie plynatosť
Poruchy kože a podkožného tkaniva <i>Časté</i> <i>Menej časté</i>	vyrážka, svrbenie angioedém, hyperhidróza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva <i>Časté</i> <i>Menej časté</i>	svalové kŕče, bolesti chrbta muskuloskeletálna bolesť
Poruchy obličiek a močových ciest <i>Časté</i>	porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 4.5)
Poruchy pečene a žlčových ciest <i>Menej časté</i>	cholecystitída
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov <i>Menej časté</i>	gynekomastia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania <i>Časté</i> <i>Menej časté</i>	asténia celkový pocit choroby
Laboratórne a funkčné vyšetrenia <i>Časté</i> <i>Menej časté</i>	zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi znížený počet receptorov pre epidermálny rastový faktor, zvýšená hladina glukózy v krvi

V štúdií EPHEUS sa číselne vyskytlo viac prípadov cievnych mozgových príhod v skupine veľmi starých pacientov (≥ 75 ročných). Nezistil sa však žiadny štatisticky významný rozdiel vo výskyte cievnej mozgovej príhody medzi skupinou pacientov, ktorí dostávali eplerenón (30) a skupinou pacientov, ktorí dostávali placebo (22). V štúdií EMPHASIS-HF bol počet prípadov cievnej mozgovej príhody u veľmi starých pacientov (vo veku ≥ 75 rokov) 9 v skupine s eplerenónom a 8 v skupine na placebe.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady nežiaducich príhod súvisiacich s predávkovaním eplerenónom u ľudí. Predpokladá sa, že najpravdepodobnejším prejavom takéhoto predávkovania je hypotenzia alebo hyperkaliémia. Eplerenón sa nedá odstrániť hemodialýzou. Bolo dokázané, že eplerenón sa silne viaže na aktívne uhlie. V prípade výskytu symptomatickej hypotenzie, sa má začať podporná liečba. Ak sa vyskytne hyperkaliémia, má sa začať štandardná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Diuretiká; antagonisty aldosterónu, ATC kód: C03DA04

Mechanizmus účinku

Eplerenón sa relatívne selektívne viaže na ľudské rekombinantné mineralokortikoidové receptory v porovnaní s jeho väzbou na rekombinantné glukokortikoidové, progesterónové a androgénové receptory. Eplerenón bráni naviazaniu aldosterónu, kľúčového hormónu v systéme renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS), ktorý sa zúčastňuje regulácie tlaku krvi a má úlohu aj v patofyziológii kardiovaskulárnych (KV) ochorení.

Farmakodynamické účinky

Bolo preukázané, že eplerenón vyvoláva trvalý vzostup plazmatického renínu a aldosterónu v sére, zodpovedajúci inhibícii negatívnej spätnej väzby aldosterónu na sekréciu renínu. Následné zvýšenie plazmatickej aktivity renínu a hladiny cirkulujúceho aldosterónu neprevýši účinky eplerenónu.

V štúdiách chronického zlyhávania srdca (NYHA klasifikácia II – IV), ktoré sa zaoberali stanovením veľkosti liečebnej dávky eplerenónu, pridanie eplerenónu k štandardnej liečbe spôsobilo očakávané od dávky závislé zvýšenie aldosterónu. Podobne aj v kardiorenálnej podštúdii štúdie EPHESUS liečba eplerenónom viedla k významnému zvýšeniu aldosterónu. Tieto výsledky sú dôkazom blokovania mineralokortikoidových receptorov u pacientov liečených eplerenónom.

Eplerenón sa skúmal v štúdii EPHESUS. EPHESUS bola dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, trvala tri roky a zahŕňala 6 632 účastníkov s akútnym IM, dysfunkciou ľavej komory (stanovenej na základe zníženia ejekčnej frakcie ľavej komory [LVEF] na $\leq 40\%$) a klinickými prejavmi zlyhávania srdca. V rozpätí 3 až 14 dní po akútnom IM (v priemere 7 dní) začali účastníci k štandardnej liečbe užívať placebo alebo eplerenón v úvodnej dávke 25 mg jedenkrát denne, táto sa počas 4 týždňov titrovala na cieľovú dávku 50 mg jedenkrát denne, ak hladina draslíka v sére bola $< 5,0$ mmol/l. Štandardná liečba počas štúdie zahŕňala kyselinu acetylsalicylovú (92 % účastníkov), inhibitory ACE (90 %), betablokátory (83 %), nitráty (72 %), kľúčkové diuretiká (66 %) alebo inhibitory hydroxymetylglutaryl CoA - reduktázy (60 %).

V štúdii EPHESUS boli primárnymi cieľovými ukazovateľmi mortalita z akejkoľvek príčiny a kombinovaný ukazovateľ skladajúci sa z úmrtia alebo hospitalizácií z kardiovaskulárnych (KV) príčin. V skupine s eplerenónom zomrelo (z akejkoľvek príčiny) 14,4 % účastníkov a v skupine s placebom 16,7 % účastníkov, zatiaľ čo 26,7 % účastníkov v skupine s eplerenónom a 30 % účastníkov v skupine s placebom zomrelo alebo bolo hospitalizovaných z KV dôvodov. V štúdii EPHESUS eplerenón znížil riziko úmrtia z akejkoľvek príčiny o 15 % (RR 0,85; 95 % IS: 0,75 - 0,96; $p = 0,008$) v porovnaní s placebom, primárne znížením KV mortality. Eplerenón znížil riziko úmrtia

na KV ochorenie alebo hospitalizácie z dôvodu KV ochorenia o 13 % (RR 0,87; 95 % IS: 0,79 - 0,95; $p = 0,002$). Absolútne zníženie rizika z hľadiska sledovaných parametrov – mortality z akejkoľvek príčiny alebo KV mortality/hospitalizácie bolo 2,3 % a 3,3 %. Klinická účinnosť sa preukázala predovšetkým u účastníkov, ktorí mali pri začatí liečby eplerenónom menej ako 75 rokov. Prínos tejto liečby u účastníkov starších ako 75 rokov je nejasný. V porovnaní s placebom sa klasifikácia funkčného stupňa NYHA zlepšila, resp. ostala nezmenená u štatisticky významného vyššieho počtu účastníkov, ktorí dostávali eplerenón. Incidencia hyperkaliémie bola v skupine s eplerenónom 3,4 % oproti 2,0 % v skupine s placebom ($p < 0,001$). Incidencia hypokaliémie bola 0,5 % v skupine s eplerenónom oproti 1,5 % v skupine s placebom ($p < 0,001$).

U 147 zdravých osôb, u ktorých sa počas farmakokinetických štúdií hodnotili zmeny na EKG, sa nezaznamenalo žiadne významné ovplyvnenie pulzovej frekvencie, trvania QRS alebo PR alebo QT intervalov eplerenónom.

V štúdií EMPHASIS-HF sa skúmal vplyv eplerenónu po jeho pridaní k štandardnej liečbe na klinické výsledky u účastníkov so systolickým zlyhávaním srdca a miernymi symptómami (funkčná trieda NYHA II).

Účastníci boli zaradení, ak mali minimálne 55 rokov, mali LVEF ≤ 30 % alebo LVEF ≤ 35 % a dobu trvania QRS > 130 ms a buď boli hospitalizovaní z KV dôvodov 6 mesiacov pred zaradením do štúdie alebo mali plazmatickú hladinu natriuretického peptidu typu B (BNP) minimálne 250 pg/ml alebo plazmatickú hladinu N-terminálneho propeptidu typu B (NT-proBNP) minimálne 500 pg/ml u mužov (750 pg/ml u žien). Eplerenón sa začal podávať v dávke 25 mg jedenkrát denne a bol zvýšený po 4 týždňoch na 50 mg jedenkrát denne, ak sérová hladina draslíka bola $< 5,0$ mmol/l. Nakoniec, ak bola odhadovaná glomerulárna filtrácia (GFR) v rozmedzí 30-49 ml/min/1,73 m², eplerenón sa začal podávať v dávke 25 mg každý druhý deň a dávka sa zvýšila na 25 mg jedenkrát denne.

Celkovo bolo randomizovaných (dvojité zaslepenie) 2 737 účastníkov na liečbu eplerenónom alebo placebom, východisková liečba zahŕňala diuretiká (85 %), inhibítory ACE (78 %), blokátory receptora angiotenzínu II (19 %), betablokátory (87 %), antitrombotickú liečbu (88 %), hypolipidemiká (63 %) a digitálisové glykozidy (27 %). Priemerný LVEF bol ~ 26 % a priemerná doba trvania QRS bola ~ 122 ms. Väčšina účastníkov (83,4 %) bola v priebehu 6 mesiacov pred randomizáciou hospitalizovaná z dôvodu KV príčin, pričom približne 50 % z nich z dôvodu zlyhávania srdca. Približne 20 % účastníkov malo implantované defibrilátory alebo resynchronizačnú liečbu srdca.

Primárny cieľový ukazovateľ, úmrtie z KV príčin alebo hospitalizácia z dôvodu zlyhávania srdca, sa vyskytoval u 249 (18,3 %) účastníkov v skupine s eplerenónom a 356 (25,9 %) účastníkov v skupine na placebo (RR 0,63; 95 % IS: 0,54-0,74; $p < 0,001$). Vplyv eplerenónu na výsledky primárneho koncového ukazovateľa sa zhodovali vo všetkých vopred špecifikovaných podskupinách.

Sekundárny cieľový ukazovateľ, mortalita zo všetkých príčin, nastal u 171 (12,5 %) účastníkov v skupine s eplerenónom a u 213 (15,5 %) účastníkov v skupine na placebo (RR 0,76; 95 % IS: 0,62-0,93; $p = 0,008$). Úmrtie z KVS príčin sa zaznamenalo u 147 (10,8 %) účastníkov v skupine s eplerenónom a 185 (13,5 %) účastníkov v skupine na placebo (RR 0,76; 95 % IS: 0,61-0,94; $p = 0,01$).

Počas štúdie sa zaznamenala hyperkaliémia (hladina sérového draslíka $> 5,5$ mmol/l) u 158 (11,8 %) účastníkov v skupine s eplerenónom a 96 (7,2 %) účastníkov v skupine na placebo ($p < 0,001$). Hypokaliémia, definovaná ako hladiny sérového draslíka $< 4,0$ mmol/l, bola štatisticky nižšia pri eplerenóne v porovnaní s placebom (38,9 % pre eplerenón v porovnaní s 48,4 % pre placebo, $p < 0,0001$).

Pediatrická populácia

Eplerenón sa neskúmal u detí a dospelých so zlyhávaním srdca.

V 10-týždňovej štúdií detí a dospelých s hypertenziou (vekové rozmedzie od 4 do 16 rokov,

n = 304) eplerenón podávaný v dávkach (od 25 mg do 100 mg denne), ktoré predstavovali podobnú expozíciu ako v prípade dospelých, neznižoval účinne krvný tlak. V tejto štúdii a v štúdii bezpečnosti u detí a dospievajúcich, ktorá trvala 1 rok, vykonávanej u 149 pacientoch (vekové rozmedzie od 5 do 17 rokov), bol bezpečnostný profil podobný profilu u dospelých. Eplerenón sa neskúmal u účastníkov s hypertenziou mladších ako 4 roky, pretože štúdia u starších detí a dospievajúcich preukázala nedostatočnú účinnosť (pozri časť 4.2).

Žiadny (dlhodobý) účinok na hormonálny stav detí a dospievajúcich nebol skúmaný.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť eplerenónu je 69 % po perorálnom podaní 100 mg tablety.

Maximálne plazmatické koncentrácie dosiahne približne po 1,5 až 2 hodinách. Maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}), ako aj plocha pod koncentračnou krivkou (AUC) sú závislé na dávke v rozmedzí od 10 mg do 100 mg a a menej významná úmera je pri dávkach vyšších ako 100 mg. Rovnovážny stav sa dosiahne do dvoch dní. Príjem potravy neovplyvňuje absorpciu.

Distribúcia

Asi 50 % eplerenónu sa viaže na plazmatické bielkoviny a hlavne na α_1 -kyslé glykoproteíny. Zdanlivý distribučný objem v rovnovážnom stave sa odhaduje v rozmedzí 42 – 90 l. Eplerenón sa neviaže prednostne na erytrocyty.

Biotransformácia

Eplerenón sa primárne metabolizuje cestou CYP3A4. V ľudskej plazme sa nezistili žiadne aktívne metabolity eplerenónu.

Eliminácia

Menej ako 5 % dávky eplerenónu sa dostáva v nezmenenej forme do moču a stolice. Po perorálnom podaní jednorazovej dávky eplerenónu značeného rádioizotopom sa asi 32 % vylúčilo do stolice a približne 67 % do moču. Eliminálny polčas eplerenónu je približne 3 až 6 hodín. Zdanlivý plazmatický klírens je približne 10 l/h.

Osobitné skupiny pacientov

Vek, pohlavie a rasa

Farmakokinetika eplerenónu v dávke 100 mg jedenkrát denne sa skúmala u starších pacientov (≥ 65 rokov), u mužov a žien, aj u osôb čiernej rasy. Medzi farmakokinetikou u mužov a žien sa nezistili žiadne významné rozdiely. V porovnaní s mladšími jedincami (18 – 45 rokov) sa v rovnovážnom stave zvýšila u starších jedincov C_{max} (o 22 %) a AUC (o 45 %). U osôb čiernej rasy sa v rovnovážnom stave C_{max} znížila o 19 % a AUC o 26 % (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Farmakokinetický model populácie v prípade koncentrácií eplerenónu z dvoch štúdií s 51 deťmi a dospievajúcimi s hypertenziou vo veku od 4 do 16 rokov identifikoval, že hmotnosť pacienta mala štatisticky významný vplyv na distribučný objem eplerenónu, ale nemala účinok na jeho klírens. Predpokladalo sa, že distribučný objem eplerenónu a maximálna expozícia u detí a dospievajúcich s vyššou hmotnosťou budú podobné ako v prípade dospelých s podobnou telesnou hmotnosťou; u pacienta s nižšou hmotnosťou 45 kg je distribučný objem približne o 40 % nižší a očakáva sa, že maximálna expozícia bude vyššia ako u typického dospelého. Liečba eplerenónom sa začala dávkou

25 mg jedenkrát denne u detí a dospievajúcich a zvýšila sa na dávku 25 mg dvakrát denne po 2 týždňoch a nakoniec na 50 mg dvakrát denne, ak to bolo klinicky indikované. Pri týchto dávkach neboli najvyššie pozorované koncentrácie eplerenónu u detí a dospievajúcich výrazne vyššie ako u dospelých, ktorých liečba sa začala dávkou 50 mg jedenkrát denne.

Renálna insuficiencia

Farmakokinetika eplerenónu sa hodnotila u pacientov s rôznym stupňom renálnej insuficiencie a u pacientov v hemodialyzačnom programe. Oproti kontrolným skupinám sa AUC a $C_{\max}$ v rovnovážnom stave zvýšili o 38 % a o 24 % u pacientov s ťažkým stupňom poruchy funkcie obličiek a znížili sa o 26 % a o 3 % u pacientov na hemodialýze. Nepozorovala sa žiadna korelácia medzi plazmatickým klírensom eplerenónu a klírensom kreatinínu. Eplerenón nie je odstrániteľný hemodialýzou (pozri časť 4.4).

Hepatálna insuficiencia

Farmakokinetika eplerenónu v dávke 400 mg sa skúmala u pacientov so stredným stupňom poruchy funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) v porovnaní so zdravými osobami. V rovnovážnom stave sa $C_{\max}$ eplerenónu zvýšila o 3,6 % a AUC o 42 % (pozri časť 4.2). Vzhľadom na to, že sa liečba eplerenónom nesledovala u pacientov s ťažkým stupňom poruchy funkcie pečene, je eplerenón kontraindikovaný tejto skupine pacientov (pozri časť 4.3).

Zlyhávanie srdca

Farmakokinetika eplerenónu v dávke 50 mg sa hodnotila u pacientov so zlyhávaním srdca (NYHA klasifikácia II – IV). V porovnaní so zdravými osobami, ktoré boli rozdelené podľa veku, hmotnosti a pohlavia, boli u pacientov so zlyhávaním srdca AUC a $C_{\max}$ v rovnovážnom stave vyššie o 38 % a o 30 %. V súlade s týmito výsledkami je aj populačná farmakokinetická analýza eplerenónu, ktorá vychádza z podskupiny pacientov zo štúdie EPHEBUS, podľa ktorej je klírens eplerenónu u pacientov so zlyhávaním srdca podobný ako u zdravých starších osôb.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické farmakologické štúdie bezpečnosti, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách toxicity po opakovanom podaní sa u potkanov a psov pozorovala atrofia prostaty pri expozičných hladinách mierne vyšších ako klinické expozičné hladiny. Zmeny v prostate nemali za následok žiadne nežiaduce funkčné poruchy. Klinický význam týchto zistení nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
hypromelóza
stearát horečnatý
laurylsíran sodný

Obal tablety:

hypromelóza
makrogol 400
oxid titaničitý (E171)

polysorbát 80
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre (PVC/PVDC biele nepriehľadné/Al fólia): 10, 20, 28, 30, 50, 90 a 100 filmom obalených tablet v škatuľke.

Blistre s perforáciou umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky (PVC/PVDC biele nepriehľadné/Al fólia): 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 a 100 x 1 filmom obalených tablet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Apleria 25 mg: 50/0223/18-S

Apleria 50 mg: 50/0224/18-S

9. DÁTUM REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. júla 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).