

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

INSPRA 25 mg filmom obalené tablety

INSPRA 50 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 25 mg eplerenónu.

Každá tableta obsahuje 50 mg eplerenónu.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Každá 25 mg tableta obsahuje 33,9 mg laktózy, čo zodpovedá 35,7 mg monohydrátu laktózy (pozri časť 4.4).

Každá 50 mg tableta obsahuje 67,8 mg laktózy, čo zodpovedá 71,4 mg monohydrátu laktózy (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

25 mg tableta: žltá tableta s nápisom „VLE“ na jednej strane tablety, „NSR“ nad „25“ na druhej strane tablety.

50 mg tableta: žltá tableta s nápisom „VLE“ na jednej strane tablety, „NSR“ nad „50“ na druhej strane tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Eplerenón je indikovaný:

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

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Na individuálne nastavenie dávkovania sú k dispozícii sily 25 mg a 50 mg. Maximálny dávkový režim je 50 mg denne.

#### Pre pacientov so srdcovým zlyhávaním po IM

Odporúčaná udržiavacia dávka eplerenónu je 50 mg raz denne. Liečba má začať dávkou 25 mg raz denne a titrovať k cieľovej dávke 50 mg raz 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 so srdcovým zlyhávaním triedy NYHA II (chronickým)

Pre pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním 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; pritom 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   | 25 mg EOD* na 25 OD<br>25 mg OD na 50 mg OD                             |
| 5,0 – 5,4                        | udržať   | Bez úpravy dávky                                                        |
| 5,5 – 5,9                        | znižiť   | 50 mg OD na 25 mg OD<br>25 mg OD na 25 mg EOD*<br>25 mg EOD na prerušiť |
| $\geq 6,0$                       | prerušiť | neaplikovateľné                                                         |

\* EOD = každý druhý deň

OD = raz denne

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 dospievajúcich neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1 a 5.2.

#### Starší ľudia

U starších ľudí 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 ľahkom až stredne závažnom stupni poruchy funkcie pečene. Odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.4).

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s mierne závažnou 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 závažnou 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 sérového draslíka (pozri časť 4.4).

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

Používanie u pacientov so závažnou 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 závažnou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje úprava úvodnej dávky. Z dôvodu zvýšenej systémovej expozície eplerenónom u pacientov s miernou až stredne závažnou 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 raz denne. Dávka nesmie prekročiť 25 mg raz 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 so závažnou renálnou insuficienciou ( $\text{eGFR} < 30 \text{ ml za minútu na } 1,73 \text{ m}^2$ ).
- Pacienti so závažnou hepatálnou insuficienciou (stupeň 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 angiotenzín konvertujúceho enzýmu (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 inhibítorom 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 týchto pacientov treba liečiť s opatnosťou. Eplerenón nie je dialyzovateľný.

#### Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (stupeň A a B podľa Childa-Pugha) sa nepozorovalo zvýšenie hladiny draslíka v sére nad 5,5 mmol/l. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa majú monitorovať hladiny elektrolytov. Podávanie eplerenónu sa nehodnotilo u pacientov so závažným 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).

#### Laktóza

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

#### Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, 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 diuretik.

##### *ACE inhibítory, 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. Avšak toxicita lítia bola hlásená u pacientov, ktorí dostávali lítium súbežne s diuretikami a ACE-inhibítormi (pozri časť 4.4). Eplerenón a lítium sa nemajú podávať súbežne. V prípade, že je táto kombinácia nevyhnutná, hladina 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 podávať spoločne s cyklosporínom a 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).

##### *Nesteroidové antiflogistiká (NSAID)*

U rizikových pacientov (starší, dehydratovaní pacienti, pacienti užívajúci diuretiká, pacienti s poruchou funkcie obličiek) sa môže vyskytnúť akútne zlyhanie obličiek v dôsledku zníženej glomerulárnej filtrácie (inhibícia vazodilatačných prostaglandínov následkom nesteroidových antiflogistik). Tieto účinky sú zvyčajne reverzibilné. Taktiež môže dôjsť k zníženiu antihypertenzného účinku. Je potrebná hydratácia pacienta a monitorovanie funkcie obličiek na začiatku liečby a pravidelne počas podávania tejto kombinácie (pozri časti 4.2 a 4.4.).

##### *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.

*Alfa-1-blokátory (napr. prazosín, alfuzosín)*

Ak sa kombinujú alfa-1-blokátory s eplerenónom, môže sa zvýšiť ich hypotenzný účinok a/alebo riziko posturálnej hypotenzie. Počas súbežného podávania alfa-1-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 (ACTH, syntetický kortikotropín)*

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

Farmakokinetické interakcie

Štúdie *in vitro* ukazujú, 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 testovacími substrátmi CYP3A4, t. j. midazolamom a cisapridom, neukázali žiadne významné farmakokinetické interakcie, keď sa tieto lieky podávali súbežne s eplerenónom.

*Inhibítory CYP3A4*

– Silné inhibítory CYP3A4: Ak sa eplerenón podáva súbežne s liekmi, 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 s rádovým zvýšením AUC 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 signifikantné interakcie pri súbežnom podávaní antacid s eplerenónom.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

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

##### Dojčenie

Nie je známe, či eplerenón po perorálnom podaní prechádza do ľudského materského mlieka. Avšak predklinické údaje ukazujú, že eplerenón a/alebo jeho metabolity sú prítomné v materskom mlieku u 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 príhod zaznamenaných pri eplerenóne rovnaký ako pri placebe.

*Nežiaduce účinky uvedené nižšie sú tie, u ktorých sa predpokladá súvis s liečbou a ich výskyt prevyšuje výskyt u placeba alebo sú závažné a signifikantne prevyšujú výskyt u placeba 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 (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).*

Tabuľka 2: Výskyt nežiaducich účinkov eplerenónu v placebom kontrolovaných štúdiách

| Trieda systémových orgánov podľa názvoslovia MedDRA | Nežiaduca reakcia                     |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Infekcie a nákazy<br>Menej časté                    | pyelonefritída, infekcia, faryngitída |

| <b>Trieda systémových orgánov podľa názvoslovia MedDRA</b>                                              | <b>Nežiaduca reakcia</b>                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b><br><i>Menej časté</i>                                        | eozinofília                                                                                                                                            |
| <b>Poruchy endokrinného systému</b><br><i>Menej časté</i>                                               | hypotyreoidizmus                                                                                                                                       |
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b><br><i>Časté</i><br><br><i>Menej časté</i>                           | hyperkaliémia (pozri časti 4.3 a 4.4),<br>hypercholesterolémia<br>hyponatriémia, dehydrácia,<br>hypertriglyceridémia                                   |
| <b>Psychické poruchy</b><br><i>Časté</i>                                                                | nespavosť                                                                                                                                              |
| <b>Poruchy nervového systému</b><br><i>Časté</i><br><i>Menej časté</i>                                  | synkopa, závraty, bolesť hlavy<br>hypestézia                                                                                                           |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b><br><i>Časté</i><br><br><i>Menej časté</i>                      | zlyhávanie ľavej srdcovej komory, fibrilácia<br>predsiení<br>tachykardia                                                                               |
| <b>Poruchy ciev</b><br><i>Časté</i><br><i>Menej časté</i>                                               | hypotenzia<br>arteriálna trombóza končatiny, ortostatická<br>hypotenzia                                                                                |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b><br><i>Časté</i>                                  | kašeľ                                                                                                                                                  |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b><br><i>Časté</i><br><i>Menej časté</i>                        | hnačka, nevoľnosť, zápcha, vracanie<br>plynatosť                                                                                                       |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b><br><i>Časté</i><br><i>Menej časté</i>                          | vyrážka, svrbenie<br>angioedém, hyperhidróza                                                                                                           |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b><br><i>Časté</i><br><i>Menej časté</i> | svalové kŕče, bolesti chrbtice<br>bolesti kostrového svalstva                                                                                          |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b><br><i>Časté</i>                                                | porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.4<br>a 4.5)                                                                                                    |
| <b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b><br><i>Menej časté</i>                                            | cholecystitída                                                                                                                                         |
| <b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b><br><i>Menej časté</i>                                   | gynekomastia                                                                                                                                           |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b><br><i>Časté</i><br><i>Menej časté</i>                 | asténia<br>nevoľnosť                                                                                                                                   |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b><br><i>Časté</i><br><br><i>Menej časté</i>                       | zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina<br>kreatinínu v krvi<br>znížený epidermálny receptor rastového<br>faktoru, zvýšená hladina glukózy v krvi |

V štúdií EPHEsus sa číselne vyskytlo viac prípadov cievnych mozgových príhod v skupine veľmi starých pacientov ( $\geq 75$  ročných). Avšak nezistil sa 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 mozgovej príhody u veľmi starých pacientov (vo veku  $\geq 75$  rokov) 9 v skupine s eplerenónom a 8 v placebovej skupine.

#### 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 dialýzou. Bolo dokázané, že eplerenón sa silne viaže na aktívne uhlie. V prípade výskytu symptomatickej hypotenzie, sa má zahájiť podporná liečba. Ak sa vyskytne hyperkaliémia, má sa zahájiť štandardná liečba.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: 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 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 srdcového chronického zlyhávania (NYHA klasifikácia II – IV), ktoré sa zaoberali dávkovacou škálou eplerenónu, pridanie eplerenónu do štandardnej liečby 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 štúdií EPHESUS. EPHESUS bola dvojito zaslepená, placebo 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 srdcového zlyhávania. 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 raz denne, táto sa počas 4 týždňov upravovala k cieľovej dávke 50 mg raz denne, ak hladina draslíka v sére bola  $< 5,0$  mmol/l. Štandardná liečba počas štúdie zahŕňala kyselinu acetylsalicylovú (92 % účastníkov), ACE-inhibítory (90 %), betablokátory (83 %), nitráty (72 %), slučkové diuretiká (66 %) alebo inhibítory hydroxy-metyl-glutaryl-CoA reduktázy (60 %).

V štúdií EPHESUS boli primárne posudzovanými parametrami mortalita z akejkoľvek príčiny a kombinovaný parameter skladajúci sa z úmrtia, resp. hospitalizácií z kardiovaskulárnych (KV) príčin. V skupine s eplerenónom zomrelo (z akejkoľvek príčiny) 14,4 % účastníkov a v skupine s placebo 16,7 % účastníkov, zatiaľ čo 26,7 % účastníkov v skupine s eplerenónom a 30 % účastníkov v skupine s placebo zomrelo alebo bolo hospitalizovaných z KV dôvodov. V štúdií EPHESUS teda 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, resp. KV mortality/hospitalizácie bolo 2,3 %, resp. 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 normálnych jedincov, 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 srdcovým zlyhávaním a ľahkými symptómami (funkčná trieda NYHA II).

Účastníci boli zaradení, ak mali minimálne 55 rokov, mali LVEF  $\leq 30$  % alebo LVEF  $\leq 35$  % okrem dĺžky QRS  $> 130$  ms a buď boli hospitalizovaní z KV dôvodov 6 mesiacov pred zaradením alebo mali plazmatickú hladinu nátriuretického peptidu typu B (BNP) minimálne 250 pg/ml alebo plazmatickú hladinu N-terminálneho pro-BNP 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. Eventuálne, keď bola odhadovaná glomerulárna filtrácia (GFR) 30-49 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, eplerenón sa začal podávať v dávke 25 mg každý druhý deň a dávka sa zvýšila na 25 mg jedenkrát denne.

Celkovo bolo randomizovaných (dvojito zaslepených) 2 737 účastníkov na liečbu eplerenónom alebo placebom. Východisková liečba zahŕňala diuretiká (85 %), ACE inhibítory (78 %), blokátory receptora angiotenzínu II (19 %), betablokátory (87 %), antitrombotickú liečbu (88 %), hypolipidemiká (63 %) a digitálisové glykozidy (27 %). Priemerný LVEF bol  $\sim 26$  % a priemerná dĺžka QRS bola  $\sim 122$  ms. Väčšina účastníkov (83,4 %) bola v priebehu 6 mesiacov pred randomizáciou hospitalizovaná z dôvodu KVS príčin, pričom približne 50 % z nich z dôvodu srdcového zlyhávania. Približne 20 % účastníkov malo implantovateľné defibrilátory alebo resynchronizačnú liečbu srdca.

Primárny koncový ukazovateľ, úmrtie z KV príčin alebo hospitalizácia z dôvodu srdcového zlyhávania, sa vyskytoval u 249 (18,3 %) účastníkov v skupine s eplerenónom a 356 (25,9 %) účastníkov v placebovej skupine (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 koncový ukazovateľ, mortalita zo všetkých príčin, nastal u 171 (12,5 %) účastníkov v skupine s eplerenónom a u 213 (15,5 %) účastníkov v placebovej skupine (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 placebovej skupine (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 placebovej skupine ( $p < 0,001$ ). 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 dospievajúcich so srdcovým zlyhávaním.

V 10-týždňovej štúdii detí a dospievajúcich 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 (dlhotrvajúci) 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. V dávkach od 10 mg do 100 mg sú vrcholové plazmatické hladiny ( $C_{\max}$ ), ako aj plocha pod krivkou (AUC) úmerne závislé od dávky; pri dávkach vyšších ako 100 mg sú nižšie než úmerné dávke. Rovnovážny stav sa dosiahne do dvoch dní. Príjem potravy neovplyvňuje absorpciu.

### Distribúcia

Eplerenón sa viaže na plazmatické bielkoviny asi v 50 % a prednostne sa viaže na alfa-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. Eliminačný polčas eplerenónu je približne 3 až 6 hodín. Plazmatický klírens je približne 10 l/h.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Vek, pohlavie a rasa*

Farmakokinetika eplerenónu v dávke 100 mg raz denne sa skúmala u starších pacientov ( $\geq 65$  rokov), u mužov a žien, aj u černochohov. 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 černochohov 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 účinok na objem distribuovaného eplerenónu, no nemala účinok na jeho odbúravanie. Očakávalo sa, že objem distribuovaného eplerenónu a vrcholová expozícia u detí a dospievajúcich s vyššou hmotnosťou bude podobný ako v prípade dospelých s podobnou telesnou

hmotnosťou. U pacientov s nižšou hmotnosťou 45 kg je distribuovaný objem približne o 40 % nižší a očakáva sa, že vrcholová expozícia bude vyššia ako u dospelých. 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, prípadne na 50 mg dvakrát denne, ak bola klinicky určená. Pri týchto dávkach neboli najvyššie pozorované koncentrácie eplerenónu u detí a dospievajúcich výrazne vyššie ako u dospelých, ktorých liečba sa začala s 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 v rovnovážnom stave AUC a  $C_{\max}$  zvýšili o 38 %, resp. o 24 % u pacientov so závažným stupňom poruchy funkcie obličiek a znížili sa o 26 %, resp. o 3 % u dialyzovaných pacientov. Nepozorovala sa žiadna korelácia medzi plazmatickým klírensom eplerenónu a klírensom kreatinínu. Eplerenón nie je dialyzovateľný (pozri časť 4.4).

#### *Hepatálna insuficiencia*

V porovnaní s normálnymi jedincami sa farmakokinetika eplerenónu v dávke 400 mg skúmala u pacientov so stredne závažným stupňom poruchy funkcie pečene (stupeň B podľa Childa-Pugha). 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 so závažným stupňom poruchy funkcie pečene, je eplerenón kontraindikovaný u tejto skupiny pacientov (pozri časť 4.3).

#### *Srdcové zlyhávanie*

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

### **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 (E460)  
sodná soľ kroskarmelózy (E468)  
hypromelóza (E464)  
laurylsíran sodný  
mastenec (E553b)  
stearát horečnatý (E470b)

#### Obal tablety:

##### žltá Opadry:

hypromelóza (E464)  
oxid titaničitý (E171)

makrogol 400  
polysorbát 80 (E433)  
žltý oxid železitý (E172)  
červený oxid železitý (E172)

## 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

## 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

### 25 mg tablety

Nepriehľadné PVC/Al blistre obsahujúce 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 alebo 200 tabliet.

Nepriehľadné PVC/Al blistre s perforáciou umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky obsahujúce 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1, 100 x 1 alebo 200 x 1 (10 balení po 20 x 1) tabletu.

HDPE fľaše obsahujúce 100 tabliet.

### 50 mg tablety

Nepriehľadné PVC/Al blistre obsahujúce 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 alebo 200 tabliet.

Nepriehľadné PVC/Al blistre s perforáciou umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky obsahujúce 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1, 100 x 1 alebo 200 x 1 (10 balení po 20 x 1) tabletu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Upjohn EESV  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle aan den IJssel  
Holandsko

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

INSPIRA 25 mg: 50/0071/06-S

INSPIRA 50 mg: 50/0072/06-S

## 9. DÁTUM REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. februára 2006

Dátum posledného predĺženia registrácie: 2. júna 2009

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2025