

1.3.1	Eplerenone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Enplerasa 25 mg filmsko obložene tablete

Enplerasa 50 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

25 mg : Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg eplerenona.

50 mg : Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg eplerenona.

Pomožna snova z znanim učinkom: laktoza monohidrat

25 mg : Ena filmsko obložena tableta vsebuje 34,5 mg laktoze monohidrata.

50 mg : Ena filmsko obložena tableta vsebuje 69 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

25 mg: rumene, okrogle, izbočene filmsko obložene tablete z oznako 25 na eni strani.

Velikost: premer 6 mm.

50 mg: rumene, okrogle, izbočene filmsko obložene tablete z oznako 50 na eni strani.

Velikost: premer 7.5 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Enplerasa je indicirano:

- poleg standardnega zdravljenja, ki vključuje tudi antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, za zmanjšanje tveganja za srčnožilno umrljivost in obolevnost pri stabilnih bolnikih z disfunkcijo levega prekata (LVEF 40 %) in s kliničnimi znaki srčnega popuščanja po nedavnem miokardnem infarktu.
- poleg najustreznejšega standardnega zdravljenja za zmanjšanje tveganja za srčnožilno umrljivost in obolevnost pri odraslih bolnikih s (kroničnim) srčnim popuščanjem razreda II po lestvici New York Heart Association (NYHA) in z disfunkcijo levega prekata (LVEF $\leq$ 30 %) (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

1.3.1	Eplerenone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Za individualno prilagoditev odmerka sta na voljo jakosti 25 mg in 50 mg. Največji priporočeni odmerek je 50 mg na dan.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem po miokardnem infarktu

Priporočeni vzdrževalni odmerek eplerenona je 50 mg enkrat na dan. Zdravljenje je treba začeti s 25 mg enkrat na dan in ga titrirati do ciljnega odmerka 50 mg enkrat na dan, po možnosti v 4 tednih, ob upoštevanju koncentracije kalija v serumu (glejte preglednico 1). Zdravljenje z eplerenonom je običajno treba začeti od 3 do 14 dni po akutnem miokardnem infarktu.

Pri bolnikih s (kroničnim) srčnim popuščanjem razreda II po NYHA

Pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem razreda II po NYHA je treba zdravljenje začeti z odmerkom 25 mg enkrat na dan in ga titrirati do ciljnega odmerka 50 mg enkrat na dan, po možnosti v 4 tednih, ob upoštevanju koncentracije kalija v serumu (glejte preglednico 1 in poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki imajo kalij v serumu $> 5,0$ mmol/l, eplerenona ne smemo uvesti (glejte poglavje 4.3).

Kalij v serumu je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja z eplerenonom, v prvem tednu in en mesec po začetku zdravljenja ali po prilagoditvi odmerka. Pozneje je treba kalij v serumu določati občasno, po potrebi.

Po začetku je treba odmerek prilagajati glede na koncentracijo kalija v serumu, kot prikazuje preglednica 1.

Preglednica 1: Prilagoditev odmerka po začetku

kalij v serumu (mmol/l)	ukrep	prilagoditev odmerka
$< 5,0$	zvečanje	25 mg v. d. d.* na 25 mg enkrat na dan 25 mg enkrat na dan na 50 mg enkrat na dan
5,0–5,4	vzdrževanje	brez prilagajanja odmerka
5,5–5,9	zmanjšanje	50 mg enkrat na dan na 25 mg enkrat na dan 25 mg enkrat na dan na 25 mg v. d. d.* 25 mg v. d. d.* na prekinitev odmerka
$\geq 6,0$	prekinitev	ne pride v poštev

* v. d. d.: vsak drugi dan

Če eplerenon ukinemo, ker je kalij v serumu $\geq 6,0$ mmol/l, ga lahko znova uvedemo v odmerku 25 mg vsak drugi dan, ko se koncentracija kalija zmanjša pod 5,0 mmol/l.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost eplerenona pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2.

1.3.1	Eplerenone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Starejši

Uvodna prilagoditev odmerka pri starejših ni potrebna. Zaradi zmanjšane delovanja ledvic, povezanega s starostjo, obstaja pri starejših bolnikih večje tveganje za hiperkaliemijo. Tveganje lahko dodatno povečajo sočasne bolezni, ki jih spremlja večja sistemska izpostavljenost, zlasti blaga do zmerna okvara jeter. Priporočljivo je periodično spremljanje koncentracije kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic začetnega odmerka ni treba prilagoditi. Priporočljivo je redno periodično spremljanje koncentracije kalija v serumu (glejte poglavje 4.4) in prilagajanje odmerka, kot kaže preglednica 1.

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina [CrCl] 30–60 ml/min) je treba zdravljenje začeti s 25 mg vsak drugi dan, odmerek pa je treba prilagajati glede na koncentracijo kalija (glejte preglednico 1). Priporočljivo je periodično spremljanje koncentracije kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Izkušnje z zdravljenjem pri bolnikih s CrCl < 50 ml/min in s srčnim popuščanjem po miokardnem infarktu ni. Pri teh bolnikih je treba eplerenon uporabljati previdno. Uporabe odmerkov nad 25 mg na dan pri bolnikih s CrCl < 50 ml/min niso preučevali.

Uporaba zdravila pri bolnikih hudo okvaro ledvic (CrCl < 30 ml/min) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Eplerenon se ne dializira.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter začetnega odmerka ni treba prilagajati. Sistemska izpostavljenost eplerenonu je pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter večja, zato je pri teh bolnikih priporočljivo pogosto in redno spremljanje koncentracije kalija v serumu; to še posebej velja za starejše bolnike (glejte poglavje 4.4).

Sočasno zdravljenje

V primeru sočasnega zdravljenja z blagimi do zmernimi zaviralci CYP3A4, npr. amiodaronom, diltiazemom ali verapamilom, je mogoče uporabiti začetni odmerek 25 mg enkrat na dan. Odmerjanje ne sme preseči 25 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.5).

Eplerenon se lahko vzame s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki s koncentracijo kalija v serumu > 5,0 mmol/l na začetku zdravljenja.
- Bolniki s hudo insuficienco ledvic (eGFR < 30 ml na minuto na 1,73 m²).
- Bolniki s hudo insuficienco jeter (razred C po Child-Pughu).
- Bolniki, ki dobivajo diuretike, ki zadržujejo kalij, dodatke kalija ali močne zaviralce CYP 3A4 (npr. itakonazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromicin, telitromicin in nefazodon) (glejte poglavje 4.5).
- Kombinacija zaviralca angiotenzinske konvertaze (ACE) in antagonist angiotenzinskih receptorjev (ARB) z eplerenonom.

1.3.1	Eplerenone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hiperkaliemija

Med uporabo eplerenona se lahko glede na mehanizem njegovega delovanja pojavi hiperkaliemija. Koncentracijo kalija v serumu je treba preveriti pri vseh bolnikih na začetku zdravljenja in po spremembi odmerjanja. Pozneje je priporočljivo periodično spremljanje, zlasti pri bolnikih, ki jih ogroža hiperkaliemija, npr. pri starejših bolnikih, bolnikih z insuficienco ledvic (glejte poglavje 4.2) in bolnikih s sladkorno boleznijo. Ker obstaja večje tveganje za hiperkaliemijo, po začetku zdravljenja z eplerenonom ni priporočljivo uporabljati dodatkov kalija. Ugotovili so, da zmanjšanje odmerka eplerenona zmanjša koncentracijo kalija v serumu. V eni študiji so ugotovili, da dodatek hidroklorotiazida zdravljenju z eplerenonom odpravi zvečanje kalija v serumu.

Tveganje za hiperkaliemijo se lahko poveča, kadar se eplerenon uporablja skupaj z zaviralcem ACE in/ali ARB. Kombinacija zaviralca ACE in ARB z eplerenonom se ne sme uporabljati (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Okvarjeno delovanje ledvic

Koncentracijo kalija je treba redno spremljati pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, vključno z diabetično mikroalbuminurijo. Tveganje za hiperkaliemijo se povečuje s slabšanjem delovanja ledvic. Podatki o bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in mikroalbuminurijo iz študije EPHEUS (študija o učinkovitosti eplerenona pri srčnem popuščanju po akutnem miokardnem infarktu in o vplivu na preživetje – Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) so omejeni, vendar so pri teh maloštevilnih bolnikih opazili pogostejše pojavljanje hiperkaliemije. Zato je treba te bolnike zdraviti previdno. Eplerenona ni mogoče odstraniti s hemodializo.

Okvarjeno delovanje jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (razreda A in B po Child Pughu) niso opazili zvečanja kalija v serumu nad 5,5 mmol/l. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je treba spremljati koncentracijo elektrolitov. Uporaba eplerenona pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni bila ocenjena, zato je zdravljenje pri teh bolnikih kontraindicirano (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba eplerenona z močnimi induktorji CYP3A4 ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Litiju, ciklosporinu in takrolimusu se je treba med zdravljenjem z eplerenonom izogibati (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Enplerasa vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Enplerasa vsebuje natrij. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

PI_Text080713_3	15.10.2024 - Updated: 29.11.2024	Page 4 of 15
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Eplerenone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Farmakodinamično medsebojno delovanje

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, in dodatki kalija

Zaradi večjega tveganja za hiperkaliemijo eplerenona ne smejo dobiti bolniki, ki prejemajo druge diuretike, ki zadržujejo kalij, ali dodatke kalija (glejte poglavje 4.3). Diuretiki, ki zadržujejo kalij, lahko stopnjujejo tudi učinek antihipertenzivnih zdravil in drugih diuretikov.

Zaviralci ACE, ARB

Tveganje za hiperkaliemijo se lahko poveča, kadar se eplerenon uporablja skupaj z zaviralcem ACE in/ali ARB. Priporočljivo je skrbno spremljanje koncentracije kalija v serumu in delovanja ledvic, še zlasti pri bolnikih s tveganjem za zmanjšano delovanje ledvic, npr. pri starejših. Trojna kombinacija zaviralca ACE in ARB z eplerenonom se ne sme uporabljati (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Litij

Študije medsebojnega delovanja z eplerenonom in litijem niso bile izvedene. Poročali pa so o toksičnih učinkih litija pri bolnikih, ki so dobivali litij sočasno z diuretiki in zaviralci ACE (glejte poglavje 4.4). Sočasni uporabi eplerenona in litija se je treba izogibati. Če se ta kombinacija izkaže za potrebno, je treba spremljati koncentracijo litija v plazmi (glejte poglavje 4.4).

Ciklosporin, takrolimus

Ciklosporin in takrolimus lahko okvarita delovanje ledvic in povečata tveganje za hiperkaliemijo. Sočasni uporabi eplerenona in ciklosporina ali takrolimusa se je treba izogibati. Če je sočasna uporaba potrebna, je v primeru uporabe ciklosporina oz. takrolimusa med zdravljenjem z eplerenonom priporočljivo skrbno spremljanje koncentracije kalija v serumu in delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)

Zdravljenje z NSAID lahko povzroči akutno odpoved ledvic, ker deluje neposredno na glomerularno filtracijo; to še posebej velja za ogrožene bolnike (starejše in/ali dehidrirane bolnike). Bolnike, ki dobivajo eplerenon in NSAID, je treba pred začetkom zdravljenja ustrezno hidrirati in spremljati njihovo delovanje ledvic.

Trimetoprim

Sočasna uporaba trimetoprima in eplerenona povečuje tveganje za hiperkaliemijo. Spremljati je treba koncentracijo kalija v serumu in delovanje ledvic, zlasti pri bolnikih z okvaro ledvic in pri starejših.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa-1 (npr. prazosin, alfuzosin)

1.3.1	Eplerenone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri sočasni uporabi antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa-1 in eplerenona obstaja možnost za močnejši hipotenzivni učinek in/ali posturalno hipotenzijo. Med sočasno uporabo antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa-1 je priporočljivo bolnike klinično spremljati glede posturalne hipotenzije.

Triciklični antidepressivi, nevroleptiki, amifostin, baklofen

Sočasna uporaba teh zdravil z eplerenonom lahko poveča antihipertenzivne učinke in tveganje za posturalno hipotenzijo.

Glukokortikoidi, tetrakozaktid

Sočasna uporaba teh zdravil z eplerenonom lahko zmanjša antihipertenzivne učinke (zadrževanje natrija in tekočine).

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Študije *in vitro* kažejo, da eplerenon ne zavira izoencimov CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 ali CYP3A4. Eplerenon ni substrat ali zaviralec glikoproteina P.

Digoksin

Med sočasno uporabo z eplerenonom se sistemska izpostavljenost (AUC) digoksinu poveča za 16 % (90 % IZ: 4 %–30 %). Previdnost je potrebna, kadar digoksin odmerjamo blizu zgornje meje terapevtskega območja.

Varfarin

Z varfarinom niso ugotovili klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij. Previdnost je potrebna, kadar varfarin odmerjamo blizu zgornje meje terapevtskega območja.

Substrati CYP3A4

Rezultati farmakokinetičnih študij z vzorcema substratov CYP3A4, tj. midazolamom in cisapridom, niso pokazali pomembnih kliničnih interakcij, če sta bili ti zdravili uporabljeni sočasno z eplerenonom.

Zaviralci CYP3A4

- Močni zaviralci CYP3A4: Če je eplerenon uporabljen sočasno z zdravili, ki zavirajo encim CYP3A4, se lahko pojavijo pomembne farmakokinetične interakcije. Močan zaviralec CYP3A4 (ketokonazol 200 mg dvakrat na dan) je povzročil 441 % povečanje AUC eplerenona (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba eplerenona z močnimi zaviralci CYP3A4, npr. ketokonazolom, itraconazolom, ritonavirjem, nelfinavirjem, klaritromicinom, telitromicinom ali nefazodonom, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
- Blagi do zmerni zaviralci CYP3A4: Sočasna uporaba z eritromicinom, sakvinavirjem, amiodaronom, diltiazemom, verapamilom in flukonazolom je povzročila pomembne farmakokinetične interakcije z zvišanjem AUC od 98 % do 187 %. V primeru sočasne

1.3.1	Eplerenone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

uporabe blagih do zmernih zaviralcev CYP3A4 in eplerenona zato odmerjanje eplerenona ne sme preseči 25 mg (glejte poglavje 4.2).

Induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba šentjanževke (ki je močan induktor CYP3A4) in eplerenona je zmanjšala AUC eplerenona za 30 %. Z močnejšimi induktorji CYP3A4, kakršen je npr. rifampicin, se lahko pojavi še izrazitejše zmanjšanje AUC eplerenona. Ker obstaja tveganje za manjšo učinkovitost eplerenona, sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4 (rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, šentjanževka) z eplerenonom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Antacidi

Na podlagi rezultatov klinične študije farmakokinetike med sočasno uporabo antacidov in eplerenona ni pričakovati pomembnih interakcij.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi eplerenona pri nosečnicah. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih neželenih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Pri predpisovanju eplerenona nosečnicam je potrebna previdnost.

Dojenje

Ni znano, ali se eplerenon po peroralni uporabi pri ljudeh izloča v materino mleko. Predklinični podatki pa kažejo, da so eplerenon in/ali njegovi presnovki prisotni v mleku podgan; podganji mladiči, ki so bili zdravljeni izpostavljeni po tej poti, so se razvijali normalno. Zaradi neznanega potenciala za neželene učinke pri dojenem otroku se je treba odločiti med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z zdravilom, upoštevaje prednosti zdravlila za mater.

Plodnost

Podatkov o plodnosti pri človeku ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu eplerenona na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene. Eplerenon ne povzroča zaspanosti in ne okvari kognitivnega delovanja, vendar je treba pri vožnji in upravljanju strojev upoštevati, da se med zdravljenjem lahko pojavi omotica.

4.8 Neželeni učinki

V dveh študijah (študija o učinkovitosti eplerenona pri srčnem popuščanju po akutnem miokardnem infarktu in o vplivu na preživetje – Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study [EPHESUS] in študija o vplivu eplerenona na hospitalizacijo bolnikov z blagimi težavami pri srčnem popuščanju in o vplivu na preživetje – Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure

1.3.1	Eplerenone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

[EMPHASIS-HF]) je bila celokupna pogostnost neželenih učinkov, o katerih so poročali ob uporabi eplerenona, podobna kot pri placebo.

Spodaj navedeni neželeni učinki so učinki, pri katerih obstaja sum na povezanost z zdravljenjem in jih je več kot pri placebo, ali so resni in jih je pomembno več kot pri placebo, ali pa so bili opaženi med spremljanjem v obdobju trženja zdravila. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in absolutni pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2: Pogostnost neželenih učinkov v s placebom nadzorovanih študijah z eplerenonom

Razvrstitev na organske sisteme po MedDRA	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni <i>Občasni</i>	pielonefritis, okužba, faringitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema <i>Občasni</i>	eozinofilija
Bolezni endokrinega sistema <i>Občasni</i>	hipotiroidizem
Presnovne in prehranske motnje <i>Pogosti</i> <i>Občasni</i>	hiperkaliemija (glejte poglavji 4.3 in 4.4), hiperholesterolemija hiponatriemija, dehidracija, hipertrigliceridemija
Psihiatrične motnje <i>Pogosti</i>	nespečnost
Bolezni živčevja <i>Pogosti</i> <i>Občasni</i>	sinkopa, omotica, glavobol hipestezija
Srčne bolezni <i>Pogosti</i> <i>Občasni</i>	levostransko srčno popuščanje, atrijska fibrilacija tahikardija
Žilne bolezni <i>Pogosti</i> <i>Občasni</i>	hipotenzija arterijska tromboza okončine, ortostatska hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora <i>Pogosti</i>	kašelj

1.3.1	Eplerenone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Bolezni prebavil <i>Pogosti</i> <i>Občasni</i>	diareja, navzea, zaprtje, bruhanje flatulenca
Bolezni kože in podkožja <i>Pogosti</i> <i>Občasni</i>	izpuščaj, pruritus angioedem, hiperhidroza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva <i>Pogosti</i> <i>Občasni</i>	mišični krči, bolečine v hrbtu mišično-skeletna bolečina
Bolezni sečil <i>Pogosti</i>	okvara ledvic (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov <i>Občasni</i>	holecistitis
Motnje reprodukcije in dojk <i>Občasni</i>	ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije <i>Pogosti</i> <i>Občasni</i>	astenija splošno slabo počutje
Preiskave <i>Pogosti</i> <i>Občasni</i>	zvečanje sečnine v krvi, zvečanje kreatinina v krvi zmanjšanje receptorja za epidermalni rastni dejavnik, zvečanje glukoze v krvi

V študiji EPHESUS je bilo številčno več možganskih kapi v skupini zelo starih bolnikov (starost ≥ 75 let), ni pa bilo statistično pomembne razlike med pojavljanjem možganske kapi v skupini z eplerenonom (30) in placebom (22). V študiji EMPHASIS-HF je bilo število možganskih kapi v skupini zelo starih bolnikov (starost ≥ 75 let) v skupini z eplerenonom 9 in v skupini s placebom 8.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

PI_Text080713_3	15.10.2024 - Updated: 29.11.2024	Page 9 of 15
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Eplerenone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri ljudeh ni opisanih primerov neželenih učinkov, povezanih s prevelikim odmerjanjem eplerenona. Kot najverjetnejši manifestaciji prevelikega odmerjanja pri ljudeh je mogoče pričakovati hipotenzijo in hiperkaliemijo. Eplerenona ni mogoče odstraniti s hemodializo, dokazano pa je, da se izdatno veže na oglje. Če se pojavi simptomatska hipotenzija, je treba uvesti podporno zdravljenje. Če se pojavi hiperkaliemija, je treba uvesti standardno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: diuretiki, antagonisti aldosteronskih receptorjev; oznaka ATC: C03DA04.

Mehanizem delovanja

Eplerenon je pri vezavi na rekombinantne humane receptorje za mineralokortikoide razmeroma selektiven v primerjavi z vezavo na rekombinantne humane receptorje za glukokortikoide, progesterone in androgene. Eplerenon preprečuje vezavo aldosterona, ključnega hormona v sistemu renin-angiotenzin-aldosteron, ki sodeluje pri uravnavanju krvnega tlaka in pri patofiziologiji srčnožilnih bolezni.

Farmakodinamični učinki

Dokazano je, da eplerenon trajno zveča renin v plazmi in aldosteron v serumu, skladno z zavrtjem negativne regulacijske povratne zveze aldosterona na izločanje renina. Posledično zvečanje aktivnosti renina in koncentracije krožečega aldosterona v plazmi ne odpravi učinkov eplerenona.

V študijah razpona odmerkov pri kroničnem srčnem popuščanju (razred II–IV po NYHA) je dodatek eplerenona standardnemu zdravljenju povzročil pričakovano, od odmerka odvisno zvečanje aldosterona. Podobno je zdravljenje z eplerenonom povzročilo pomembno zvečanje aldosterona tudi v kardioresenalni podštudiji študije EPHESUS. Rezultati potrjujejo blokado mineralokortikoidnih receptorjev v teh populacijah.

Eplerenon so preučevali v študiji EPHESUS. Študija EPHESUS je bila dvojno slepa, s placebom nadzorovana 3-letna študija 6632 preiskovancev z akutnim miokardnim infarktom (MI), disfunkcijo levega prekata (izmerjeno z iztisnim deležem levega prekata [LVEF] $\leq$ 40 %) in kliničnimi znaki srčnega popuščanja. V obdobju od 3 do 14 dni (mediana: 7 dni) po akutnem MI so preiskovanci poleg standardnih zdravljenj dobili še eplerenon ali placebo. Začetni odmerek je bil 25 mg enkrat na dan in je bil titriran do ciljnega odmerka 50 mg enkrat na dan po 4 tednih, če je bil kalij v serumu $< 5,0$ mmol/l. Med študijo so preiskovanci dobivali standardno zdravljenje, vključno z acetilsalicilno kislino (92 %), zaviralci ACE (90 %), antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (83 %), nitrati (72 %), diuretiki zanke (66 %) oz. zaviralci reduktaze HMG CoA (60 %).

V študiji EPHESUS sta bila glavna opazovana dogodka umrljivost zaradi vseh vzrokov in kombinirani opazovani dogodek smrti ali hospitalizacij zaradi srčnožilnih vzrokov. Umrlo je

1.3.1	Eplerenone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

14,4 % preiskovancev, razvrščenih na eplerenon, in 16,7 % preiskovancev, razvrščenih na placebo (vsi vzroki). Kombinirani opazovani dogodek smrti ali hospitalizacij zaradi srčnožilnih vzrokov se je pojavil pri 26,7 % preiskovancev, razvrščenih na eplerenon, in pri 30,0 % preiskovancev, razvrščenih na placebo. Tako je v študiji EPHESUS eplerenon v primerjavi s placebom zmanjšal tveganje za smrt zaradi kateregakoli vzroka za 15 % (RT 0,85, 95 % IZ 0,75–0,96, $p = 0,008$), in sicer predvsem z zmanjšanjem srčnožilne umrljivosti. Tveganje za smrti in hospitalizacije zaradi srčnožilnih vzrokov se je z eplerenonom zmanjšalo za 13 % (RT 0,87, 95 % IZ 0,79–0,95, $p = 0,002$). Absolutno zmanjšanje tveganja za opazovani dogodek umrljivosti zaradi vseh vzrokov je bilo 2,3 % in za umrljivost/hospitalizacije zaradi srčnožilnih vzrokov 3,3 %. Klinična učinkovitost je bila dokazana predvsem v primerih, ko je bilo zdravljenje z eplerenonom vpeljeno pri preiskovancih, starih < 75 let. Koristi zdravljenja preiskovancev, starejših od 75 let, niso jasne. Izboljšanje ali ohranitev funkcijske razvrstitve po NYHA so v primerjavi s placebom zabeležili pri statistično pomembno večjem deležu preiskovancev, ki so dobivali eplerenon. Incidenca hiperkaliemije je bila v skupini z eplerenonom 3,4 % in v skupini s placebom 2,0 % ($p < 0,001$). Incidenca hipokaliemije je bila v skupini z eplerenonom 0,5 % in v skupini s placebom 1,5 % ($p < 0,001$).

V farmakokinetičnih študijah ocenjevanje elektrokardiografskih sprememb pri 147 normalnih preiskovancih ni pokazalo doslednih vplivov eplerenona na srčno frekvenco ali trajanje intervalov QRS, PR in QT.

V študiji EMPHASIS-HF so preučevali učinek na klinične izide pri preiskovancih s sistoličnim srčnim popuščanjem in blagimi simptomi (funkcionalni razred II po NYHA), če standardnemu zdravljenju dodamo eplerenon.

Preiskovanci so bili vključeni, če so bili stari vsaj 55 let, je pri njih iztisna frakcija levega prekata (LVEF) znašala ≤ 30 % oziroma $LVEF \leq 35$ % ob trajanju intervala QRS > 130 ms, hospitalizirani pa so bili bodisi zaradi srčnožilnih vzrokov 6 mesecev pred vključitvijo, ali pa je pri njih raven natriuretičnega peptida tipa B (BNP) v plazmi znašala najmanj 250 pg/ml, oziroma raven N-terminalnega pro-BNP v plazmi najmanj 500 pg/ml pri moških (750 pg/ml pri ženskah). Zdravljenje z eplerenonom so začeli z odmerkom 25 mg enkrat na dan, odmerek pa so po 4 tednih povečali na 50 mg enkrat na dan, če je koncentracija kalija v serumu znašala < 5,0 mmol/l. Če je ocenjena hitrost glomerulne filtracije (GFR) znašala 30–49 ml/min/1,73 m², so zdravljenje z eplerenonom začeli z odmerkom 25 mg vsak drugi dan, odmerek pa nato povečali na 25 mg enkrat na dan.

Skupno 2737 preiskovancev je bilo (dvojno slepo) randomiziranih na skupino, ki je prejela eplerenon oziroma placebo, vključno z osnovnim zdravljenjem z diuretiki (85 %), zaviralci ACE (78 %), antagonisti receptorjev za angiotenzin II (19 %), antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (87 %), antitrombotičnimi zdravili (88 %), zdravili za zmanjševanje ravni lipidov (63 %) in digitalisovimi glikozidi (27 %). Povprečna vrednost LVEF je bila ~26 %, povprečni čas trajanja intervala QRS pa je bil ~122 ms. Večina preiskovancev (83,4 %) je bila predhodno hospitaliziranih zaradi vzrokov, povezanih z delovanjem srčnožilnega sistema, v 6 mesecih pred randomizacijo, približno 50 % od njih zaradi srčnega popuščanja. Približno 20 % preiskovancev je imelo implantabilne defibrilatorje oziroma se je pri njih izvajalo zdravljenje za resinhronizacijo delovanja srca.

1.3.1	Eplerenone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Do primarnega opazovanega dogodka, smrti zaradi srčnožilnih vzrokov ali hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja, je prišlo pri 249 preiskovancih (18,3 %) v skupini, ki je prejela eplerenon, in pri 356 preiskovancih (25,9 %) v skupini, ki je prejela placebo (RT 0,63; 95 % IZ, 0,54–0,74; $p < 0,001$). Učinek eplerenona na izide primarnih opazovanih dogodkov je bil dosleden v vseh predhodno specificiranih podskupinah.

Do sekundarnega opazovanega dogodka, smrti zaradi kateregakoli vzroka, je prišlo pri 171 preiskovancih (12,5 %) v skupini, ki je prejela eplerenon, in pri 213 preiskovancih (15,5 %) v skupini, ki je prejela placebo (RT 0,76; 95 % IZ, 0,62–0,93; $p = 0,008$). O smrti zaradi srčnožilnih vzrokov so poročali pri 147 preiskovancih (10,8 %) v skupini, ki je prejela eplerenon, in pri 185 preiskovancih (13,5 %) v skupini, ki je prejela placebo (RT 0,76; 95 % IZ, 0,61–0,94; $p = 0,01$).

Med potekom študije so o hiperkaliemiji (koncentracija kalija v serumu $> 5,5$ mmol/l) poročali pri 158 preiskovancih (11,8 %) v skupini, ki je prejela eplerenon, in pri 96 preiskovancih (7,2 %) v skupini, ki je prejela placebo ($p < 0,001$). Število primerov hipokaliemije, definirane kot ravni kalija v serumu $< 4,0$ mmol/l, je bilo statistično manjše v skupini, ki je prejela eplerenon, v primerjavi s placebom (38,9 % pri eplerenonu v primerjavi z 48,4 % pri placebu, $p < 0,0001$).

Pediatrična populacija

Eplerenona pri pediatričnih preiskovancih s srčnim popuščanjem niso preučevali.

V 10 tednov trajajoči študiji pediatričnih preiskovancev s hipertenzijo (starost od 4 do 16 let, $n = 304$), eplerenon pri odmerkih (od 25 mg do 100 mg na dan), ki so povzročili podobno izpostavljenost kot pri odraslih, ni učinkovito znižal krvnega tlaka. V tej študiji, kot tudi v enoletni pediatrični študiji varnosti pri 149 preiskovancih (starost od 5 do 17 let), je bil varnostni profil podoben kot pri odraslih. Uporabe eplerenona pri preiskovancih s hipertenzijo, mlajših od 4 let, niso preučevali, saj je študija pri starejših pediatričnih preiskovancih pokazala pomanjkanje učinkovitosti (glejte poglavje 4.2).

Kakršnegakoli (dolgoročnega) vpliva na hormonski status pri pediatričnih preiskovancih niso preučevali.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost eplerenona po peroralnem zaužitju 100 mg tablete je 69 %.

Največjo koncentracijo v plazmi doseže po približno 1,5 do 2 urah. Največja koncentracija v plazmi (C_{max}) in površina pod krivuljo (AUC) sta pri odmerkih od 10 do 100 mg sorazmerni odmerku, pri odmerkih nad 100 mg pa manjši od sorazmerja. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v 2 dneh. Hrana ne vpliva na absorpcijo.

Porazdelitev

1.3.1	Eplerenone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Vezava eplerenona na beljakovine v plazmi je približno 50 %; vezan je predvsem na alfa-1-kisle glikoproteine. Ocenjeni navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja znaša 42 do 90 l. Eplerenon ne kaže preferenčne vezave na eritrocite.

Biotransformacija

Presnova eplerenona poteka predvsem prek CYP3A4. V človeški plazmi niso ugotovili aktivnih presnovkov eplerenona.

Izločanje

Manj kot 5 % odmerka eplerenona se kot nespremenjeno zdravilo pojavi v urinu in blatu. Po enem samem peroralnem odmerku radioaktivno označenega zdravila se je približno 32 % odmerka izločilo v blatu in približno 67 % v urinu. Razpolovni čas izločanja eplerenona je približno 3 do 5 ur. Navidezni plazemski očistek je približno 10 l/uro.

Posebne populacije

Starost, spol in rasa

Farmakokinetiko eplerenona v odmerku 100 mg enkrat na dan so preučevali pri starejših (≥ 65 let), moških in ženskah in pri črncih. Farmakokinetika eplerenona se med spoloma ni pomembno razlikovala. V stanju dinamičnega ravnovesja so imeli starejši preiskovanci večjo $C_{\max}$ (22 %) in AUC (45 %) kot mlajši (od 18 do 45 let). Pri črncih sta bili v stanju dinamičnega ravnovesja $C_{\max}$ in AUC nižji za 19 % oz. 26 % (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Populacijski farmokinetični model za koncentracije eplerenona iz dveh preiskav pri 51 pediatričnih preiskovancih s hipertenzijo, starih od 4 do 16 let, je pokazal, da je telesna masa bolnika imela statistično pomemben vpliv na volumen porazdelitve eplerenona, ne pa tudi na njegov očistek. Volumen porazdelitve eplerenona in največja izpostavljenost sta pri težjemu pediatričnemu bolniku predvidoma podobni kot pri odrasli osebi podobne telesne mase; pri lažjem 45 kg bolniku je volumen porazdelitve približno 40 % manjši, največja izpostavljenost pa predvidoma večja kot pri odraslih osebah. Pri pediatričnih bolnikih so zdravljenje z eplerenonom začeli s 25 mg enkrat na dan; odmere so po 2 tednih povečali na 25 mg dvakrat na dan in nato na 50 mg dvakrat na dan, če je bilo klinično potrebno. Pri teh odmerkih največja zabeležena koncentracija eplerenona pri pediatričnih preiskovancih ni bila občutno večja kot pri odraslih osebah z začetnim odmerkom 50 mg enkrat na dan.

Insuficienca ledvic

Farmakokinetiko eplerenona so ocenili pri bolnikih z različno stopnjo insuficience ledvic in pri bolnikih na hemodializi. V primerjavi s kontrolnimi preiskovanci sta bili AUC in $C_{\max}$ v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s hudo okvaro ledvic večji za 38 % oz. 24 %, pri bolnikih na hemodializi pa manjši za 26 % oz. 3 %. Med očiščkom eplerenona iz plazme in očiščkom kreatinina niso ugotovili korelacije. Hemodializa ne odstrani eplerenona (glejte poglavje 4.4).

1.3.1	Eplerenone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Insuficienca jeter

Farmakokinetiko 400 mg eplerenona so preučevali pri bolnikih z zmerno (razred B po Child-Pughu) okvaro jeter in jo primerjali z normalnimi preiskovanci. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila C_{max} eplerenona večja za 3,6 %, AUC pa za 42 % (glejte poglavje 4.2). Ker uporaba eplerenona pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni raziskana, je eplerenon v tej skupini bolnikov kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Srčno popuščanje

Farmakokinetiko 50 mg eplerenona so ocenili pri bolnikih s srčnim popuščanjem (razred II–IV po NYHA). V primerjavi z zdravimi preiskovanci, usklajenimi po starosti, telesni masi in spolu, je bila pri bolnikih s srčnim popuščanjem v stanju dinamičnega ravnovesja AUC večja za 38 %, C_{max} pa za 30 %. Skladno s temi rezultati tudi analiza populacijske farmakokinetike eplerenona na podlagi podskupine bolnikov v študiji EPHEsus kaže, da je očistek eplerenona pri bolnikih s srčnim popuščanjem podoben kot pri zdravih starejših preiskovancih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične študije farmakološke varnosti, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in škodljivega vpliva na razmnoževanje ne kažejo posebnega tveganja za ljudi.

V študijah toksičnosti ponavljajočih odmerkov so pri podganah in psih opazili atrofijo prostate pri izpostavljenosti, ki je rahlo presejala klinično izpostavljenost. Spremembe na prostati niso imele neželenih funkcijskih posledic. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
hipromeloza
magnezijev stearat
natrijev lavrilsulfat

Filmska obloga

hipromeloza
makrogol 400
titanov dioksid (E171)
polisorbat 80
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

1.3.1	Eplerenone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti (PVC/ PVDC bel, neprozoren/Al folija): 10, 20, 28, 30, 50, 90 in 100 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Perforirani deljivi pretisni omoti (PVC/PVDC bel, neprozoren /Al folija): 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 in 100 x 1 filmsko obložena tableta, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02485/001 - 028

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. 9. 2018

Datum zadnjega podaljšanja: 28. 11. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 10. 2024