

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Еплериум 25 mg филмирани таблетки

Eplerium 25 mg film-coated tablets

Еплериум 50 mg филмирани таблетки

Eplerium 50 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № *20160284/85*

Разрешение № *BG/147176-55831-2*

Одобрение № / *27. 08. 2021*

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg еплеренон (*eplerenone*).

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg еплеренон (*eplerenone*).

Помощни вещества с известно действие:

Еплериум 25 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 35,08 mg лактоза (като лактоза монохидрат) и 0,3655 mg натрий.

Еплериум 50 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 70,16 mg лактоза (като лактоза монохидрат) и 0,731 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Еплериум 25 mg филмирани таблетки: Бяла или почти бяла, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка. На едната ѝ страна е гравирано: „CG3”, на другата страна няма обозначения.

Еплериум 50 mg филмирани таблетки: Бяла или почти бяла, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка. На едната ѝ страна е гравирано: „CG4”, на другата страна няма обозначения.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Еплеренон е показан:

- Като допълнение към стандартна терапия, включваща бета-блокери, за намаляване на риска от сърдечно-съдова смъртност и заболяемост при стабилизирани пациенти с левокамерна дисфункция ($LVEF \leq 40\%$) и клинични данни за сърдечна недостатъчност след скорошен миокарден инфаркт;
- Като допълнение към стандартна терапия за намаляване на риска от сърдечно-съдова смъртност и заболяемост при възрастни пациенти с (хронична) сърдечна недостатъчност клас II по NYHA и левокамерна систолна дисфункция ($LVEF \leq 30\%$) (вижте точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

За индивидуална корекция на дозата се предлагат таблетки от 25 mg и 50 mg. Максималната дневна доза е 50 mg.

При пациенти със сърдечна недостатъчност след инфаркт на миокарда



Препоръчителната поддържаща доза на еплеренон е 50 mg веднъж дневно (ВД). Лечението трябва да започне с 25 mg веднъж дневно и тази доза да се титрира до прицелната доза от 50 mg веднъж дневно, за предпочитане в рамките на 4 седмици, като се вземат предвид серумните нива на калий (вж. Таблица 1). Лечението с еплеренон обикновено трябва да започне в рамките на 3 до 14 дни след остър миокарден инфаркт.

При пациенти със сърдечна недостатъчност (хронична) клас II по NYHA:

При пациентите с хронична сърдечна недостатъчност клас II по NYHA лечението трябва да бъде започнато с доза 25 mg веднъж дневно и титрирано до прицелната доза 50 mg веднъж дневно, за предпочитане в рамките на 4 седмици, като се вземат предвид концентрациите на серумния калий (вижте таблица 1 и точка 4.4).

При пациенти, при които серумният калий е $> 5,0$ mmol/l не трябва да се започва лечение с еплеренон (вж. точка 4.3). Серумният калий трябва да се измерва преди започване на лечението с еплеренон, през първата седмица и на първия месец след започване на лечение или корекция на дозата. След това, серумният калий трябва да се изследва периодически при необходимост. След започване на лечението дозата трябва да бъде коригирана спрямо нивото на серумния калий, както е показано в Таблица 1.

Таблица 1: Таблица за коригиране на дозата след започване на лечението

Серумен калий (mmol/l)	Действие	Корекция на дозата
$< 5,0$	Повишаване	25 mg ПД* до 25 mg ВД 25 mg ВД до 50 mg ВД
5,0 – 5,4	Поддържане	Без корекция на дозата
5,5 – 5,9	Понижаване	50 mg ВД до 25 mg ВД 25 mg ВД до 25 mg ПД* 25 mg ПД* до спиране
$\geq 6,0$	временно прекратяване на лечението	Неприложимо

* ПД: през ден; ВД: веднъж дневно

След временно прекратяване на приема на еплеренон поради серумен калий $\geq 6,0$ mmol/l, лечението с еплеренон може да започне отново с доза от 25 mg през ден, когато нивата на калия спаднат под 5,0 mmol/l.

Педиатрична популация

Не е установена безопасността и ефикасността на еплеренон при деца и юноши. Наличната информация е представена в точка 5.1 и 5.2.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст не се налага корекция на началната доза. Поради възрастово обусловено понижаване на бъбречната функция, при пациентите в старческа възраст съществува по-висок риск от хиперкалиемия. Допълнително повишаване на риска може да има при съпътстващо заболяване, свързано с повишена системна експозиция, и по-конкретно – леко до умерено нарушение на чернодробната функция. Препоръчва се периодически проследяване на серумния калий (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

При пациенти с леко нарушение на бъбречната функция не се налага корекция на началната доза. Препоръчва се периодически проследяване на серумния калий (вж. точка 4.4) и корекция на дозите според таблица 1.

Пациентите с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30–60 ml/min) трябва да започнат лечението с 25 mg през ден и дозата да бъде определена въз основа на концентрациите на калий.



на калия (виж таблица 1). Препоръчва се периодично проследяване на серумния калий (виж точка 4.4).

Няма опит при пациенти с креатининов клирънс под 50 ml/min и сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт. Употребата на еплеренон при тези пациенти трябва да се извършва внимателно.

Дози над 25 mg дневно не са проучвани при пациенти с креатининов клирънс под 50 ml/min. Приложението при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min) е противопоказано (виж точка 4.3). Еплеренон не се диализира.

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на началната доза при пациенти с леко до умерено нарушение на чернодробната функция. Поради повишена системна експозиция на еплеренон при пациентите с леко до умерено нарушение на чернодробната функция при тях се препоръчва често и редовно проследяване на серумния калий, особено ако са в старческа възраст (вж. точка 4.4).

Едновременно прилагане с други лекарства

В случай на едновременно лечение със слаби до умерени инхибитори на CYP3A4, например амиодарон, дилтиазем и верапамил, може да се започне с начална доза от 25 mg веднъж дневно. Дозата не трябва да надвишава 25 mg веднъж дневно (вж. точка 4.5).

Еплеренон може да се прилага със или без храна (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към еплеренон или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Пациенти с нива на серумния калий > 5,0 mmol/l при започване;
- Пациенти с тежка бъбречна недостатъчност ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$);
- Пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (клас C по Child-Pugh);
- Пациенти, приемащи калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. итраконазол, кетоконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин и нефазодон) (вж. точка 4.5);
- Комбиниране на инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE инхибитор) и ангиотензин рецепторен блокатор (АРБ) с еплеренон.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хиперкалиемия

В съответствие с механизма на действие на еплеренон, при приема му може да настъпи хиперкалиемия. При започване на лечението и при промяна на дозировката нивата на серумния калий трябва да се проследяват редовно при всички пациенти. След това се препоръчва периодично проследяване, особено при пациенти с риск от развитие на хиперкалиемия, като например пациенти в старческа възраст или такива с бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2) и пациенти с диабет. Не се препоръчва прилагане на калиеви добавки след започване на лечението с еплеренон, поради повишен риск от хиперкалиемия. Установено е, че намаляването на дозата на еплеренон води до намаляване на нивата на серумния калий. При едно клинично проучване е установено е, че добавянето на хидрохлоротиазид към лечението с еплеренон компенсира повишението на нивата на серумния калий.

Рискът от хиперкалиемия може да се повиши, когато еплеренон се използва в комбинация с инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE) и/или ангиотензин рецепторен блокатор (АРБ). Комбинацията на инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE) и ангиотензин рецепторен блокатор (АРБ) с еплеренон не трябва да се използва (вижте точки 4.3 и 4.5).



Нарушена бъбречна функция

Нивата на калий трябва редовно да се проследяват при пациенти с нарушена бъбречна функция, включително такива с диабетна микроалбуминурия. Рискът от хиперкалиемия расте с намаляване на бъбречната функция. Въпреки ограничените данни от проучването EPHESUS при пациенти с диабет тип 2 и микроалбуминурия при този малък брой пациенти е наблюдавано по-често възникване на хиперкалиемия. Поради това, такива пациенти трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. Еплеренон не се отстранява чрез хемодиализа.

Нарушена чернодробна функция

При пациенти с леко до умерено нарушение на чернодробната функция (клас А и клас В по Child Pugh) не е наблюдавано повишаване на серумния калий над 5,5 mmol/l. При пациенти с леко до умерено нарушение на чернодробната функция е необходимо да се проследяват нивата на електролитите. Употребата на еплеренон при пациенти с тежко нарушение на чернодробната функция не е оценявана и поради това е противопоказана (вж. точка 4.3).

Индуктори на CYP3A4

Не се препоръчва едновременно прилагане на еплеренон с мощни индуктори на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Литий, циклоспорин, такролимус трябва да се избягват по време на лечението с еплеренон (вж. точка 4.5).

Помощни вещества

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие **Фармакодинамични взаимодействия**

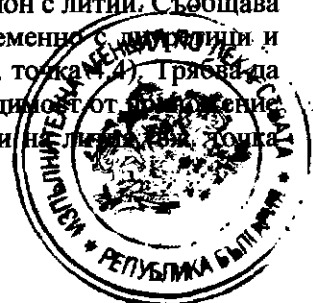
Калий-съхраняващи диуретици и калиеви добавки: Еплеренон не трябва да се прилага при пациенти, приемащи калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки, поради повишен риск от хиперкалиемия (вж. точка 4.3). Калий-съхраняващите диуретици могат да потенцират ефекта на антихипертензивните средства и други диуретици.

АСЕ инхибитори, ангиотензин рецепторни блокери (АРБ)

Рискът от хиперкалиемия може да се повиши, когато еплеренон се използва в комбинация с инхибитор на ангиотензин конвертирация ензим (АСЕ) и/или ангиотензин рецепторен блокер (АРБ). Препоръчва се строго проследяване на серумния калий и бъбречната функция, особено при пациенти с риск от увредена бъбречна функция, например пациенти в старческа възраст. Тройната комбинация от инхибитор на ангиотензин конвертирация ензим (АСЕ) и ангиотензин рецепторен блокер (АРБ) с еплеренон не трябва да се използва (вижте точка 4.3 и 4.4).

Литий

Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия на еплеренон с литий. Съобщава се обаче за литиева токсичност при пациенти, приемащи литий едновременно с диуретици и инхибитор на ангиотензин конвертирация ензим (АСЕ инхибитори) (вж. точка 4.4). Трябва да се избягва едновременното прилагане на еплеренон с литий. При необходимост от лечение на тази комбинация, трябва да се проследяват плазмените концентрации на литий (вж. точка 4.4).



Циклоспорин, такролимус

Циклоспорин и такролимус могат да доведат до нарушение на бъбречната функция и повишаване на риска от хиперкалиемия. Едновременното прилагане на еплеренон с циклоспорин и такролимус трябва да се избягва. Ако е необходимо прилагане на циклоспорин и такролимус по време на лечението с еплеренон, препоръчва се внимателно проследяване на серумния калий и бъбречната функция (вж. точка 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)

Лечението с НСПВС може да доведе до остра бъбречна недостатъчност чрез директно действие върху гломерулната филтрация, особено при рискови пациенти (в старческа възраст и/или дехидратирани пациенти). Пациентите, приемащи еплеренон и НСПВС трябва да бъдат адекватно хидратирани, бъбречната им функция проверена преди започване на лечението.

Триметоприм

Едновременното прилагане на триметоприм с еплеренон повишава риска от хиперкалиемия. Трябва да се извършва редовно проследяване на серумния калий и бъбречната функция, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция и при пациенти в старческа възраст.

Алфа-1 блокери (напр. празозин, алфузосин)

При комбиниране на алфа-1 блокери с еплеренон съществува потенциал за повишаване на хипотензивния ефект и/или за постурална хипотония. По време на комбинирано прилагане с алфа-1 блокери се препоръчва клинично проследяване за постурална хипотония.

Трициклически антидепресанти, невролептици, амифостин, баклофен

Едновременното прилагане на тези лекарства с еплеренон може потенциално да увеличи антихипертензивните ефекти и/или риска от постурална хипотония.

Глюкокортикоиди, тетракозактид

Едновременното прилагане на тези лекарства с еплеренон може потенциално да намали антихипертензивните ефекти (задръжка на натрий и течности).

Фармакокинетични взаимодействия

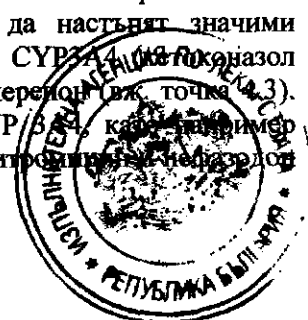
Проучванията *in vitro* показват, че еплеренон не е инхибитор на изоензимите CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4. Еплеренон не е субстрат или инхибитор на Р-гликопротеин.

Дигоксин: Системната експозиция (AUC) към дигоксин нараства с 16% (90% CI: 4% - 30%) при едновременно приложение с еплеренон. Необходимо е повишено внимание при дозиране на дигоксин близо до горната граница на терапевтичния диапазон.

Варфарин: Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия с Варфарин. Необходимо е повишено внимание, когато варфарин се прилага в доза, близка до горната граница на терапевтичния прозорец.

Субстрати на CYP3A4: Резултатите от фармакокинетичните проучвания с тест – субстрати на CYP3A4, напр. мидазолам и цизаприд не показват значими фармакокинетични взаимодействия при прилагане на тези лекарства съвместно с еплеренон.

Инхибитори на CYP3A4: - Мощни инхибитори на CYP3A4: При съвместно прилагане на еплеренон с лекарства, които инхибират ензима CYP3A4, могат да настъпят значими фармакокинетични взаимодействия. Един от мощните инхибитори на CYP3A4 (итраконазол 200 mg два пъти дневно) е довел до покачване с 441% на AUC на еплеренон (вж. точка 4.3). Едновременната употреба на еплеренон с мощни инхибитори на CYP3A4, като например кетоназол, итраконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин и нефазодол е противопоказана (вж. точка 4.3).



Слаби до умерени инхибитори на CYP3A4: Съвместното прилагане с еритромицин, саквинавир, амиодарон, дилтиазем, верапамил и флуконазол води до значими фармакокинетични взаимодействия, които увеличават с значително стойността на AUC в диапазона от 98% до 187%. Поради това, прилаганите дози еплеренон не трябва да надвишават 25 mg, ако еплеренон се прилага съвместно със слаби до умерено силни инхибитори на CYP3A4 (вж. точка 4.2).

Индуктори на CYP3A4: Едновременното приложение на жълт кантарион (мощен индуктор на CYP3A4) с еплеренон предизвиква намаляване с 30% на стойността на AUC на еплеренон. При по-силни индуктори на CYP3A4, като например рифампицин, може да настъпи по-забележимо намаляване на стойността на AUC на еплеренон. Поради риск от понижена ефикасност на еплеренон не се препоръчва съвместна употреба на еплеренон с мощни индуктори на CYP 3A4 (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенobarбитал, жълт кантарион) (вж. точка 4.4).

Антиациди: Въз основа на резултатите от фармакокинетично клинично проучване не се очаква значимо взаимодействие при съвместно прилагане на антиациди с еплеренон.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност: Липсват достатъчно данни относно употребата на еплеренон при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки нежелани ефекти по отношение на бременността, ембриофеталното развитие, раждането и постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Трябва да се подхожда с повишено внимание при предписване на еплеренон на бременни жени.

Кърмене: Не е известно дали след перорално приложение еплеренон се екскретира в майчиното мляко при човека. Предклиничните данни обаче показват, че еплеренон и/или неговите метаболити се откриват в кърмата на плъхове, както и че малките на плъховете се развиват нормално при експозиция. Поради неизвестния потенциал за нежелани лекарствени реакции върху кърмачето, трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или да се спре прилагането на лекарството, като се вземе предвид значението на лекарството за майката.

Фертилитет: Липсват данни относно фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изпитвания за влиянието на еплеренон върху способността за шофиране и работа с машини. Еплеренон не причинява сънливост или нарушение на когнитивните функции, но при шофиране на превозни средства и при работа с машини трябва да се има предвид, че по време на лечението може да настъпи замайване.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В две проучвания (проучване, оценяващо ефикасността и преживяемостта при приложение на еплеренон при сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study -EPHESUS) и проучване, оценяващо хоспитализирането и преживяемостта при приложение на еплеренон при лека сърдечна недостатъчност (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure - EMPHASIS-HF), общата честота на нежелани лекарствени реакции, съобщавана при еплеренон е била сходна с плацебо. Най-честата нежелана реакция, съобщена в проучването EMPHASIS - HF е била хиперкалиемия с честота съответно 8,7% и 4% за еплеренон и плацебо.

Посочените по-долу нежелани реакции са такива, при които се подозира връзка с лечението и са повече, отколкото при плацебо или са сериозни и значително повече, отколкото при плацебо или са наблюдавани по време на постмаркетинговия период. Нежеланите събития са изброени по системо-органен клас и по абсолютна честота. Честотите се дефинират по следния начин: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$).

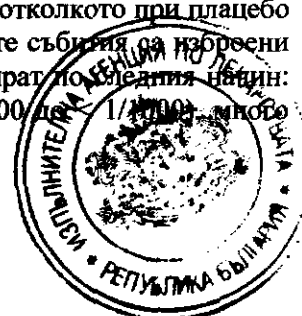


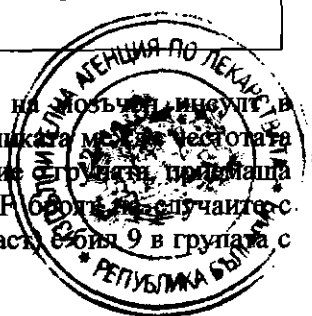
Таблица 2: Честота на нежеланите лекарствени реакции в плацебо-контролирани проучвания с еплеренон

MedDRA системо-органен клас	Нежелана лекарствена реакция
Инфекции и инфестации <i>Нечести</i>	пиелонефрит, инфекции, фарингит.
Нарушения на кръвта и лимфната система <i>Нечести</i>	Еозинофилия
Нарушения на ендокринната система <i>Нечести</i>	хипотиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето <i>Чести</i> <i>Нечести</i>	хиперкалиемия (вж. точки 4.3 и 4.4), хиперхолестеролемия. хипонатриемия, дехидратация, хипертриглицеридемия.
Психични нарушения <i>Чести</i>	безсъние
Нарушения на нервната система <i>Чести</i> <i>Нечести</i>	Замаяност, синкоп, главоболие хипоестезия
Сърдечни нарушения <i>Чести</i> <i>Нечести</i>	Левакамерна сърдечна недостатъчност, предсърдно мъждене тахикардия
Съдови нарушения <i>Чести</i> <i>Нечести</i>	хипотония артериална тромбоза на крайник ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	кашлица



Чести	
Стомашно-чревни нарушения	
<i>Чести</i>	Диария, гадене, запек, повръщане,
<i>Нечести</i>	флатуленция
Хепатобилиарни нарушения	
<i>Нечести</i>	холецистит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
<i>Чести</i>	Обрив, пруритус
<i>Нечести</i>	хиперхидроза, ангиоедем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
<i>Чести</i>	Мускулни спазми, болки в гърба
<i>Нечести</i>	мускулно-скелетни болки
Нарушение на бъбреците и пикочните пътища	
<i>Чести</i>	Бъбречно увреждане (вж. точка 4.4 и 4.5).
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
<i>Нечести</i>	Гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
<i>Чести</i>	астения
<i>Нечести</i>	неразположение
Изследвания	
<i>Чести</i>	Повишена урея в кръвта, повишен креатинин в кръвта
<i>Нечести</i>	Понижена активност на рецептора на епидермалния растежен фактор, повишена глюкоза в кръвта

При проучването EPHESUS са наблюдавани числено повече случаи на мозъчен инсулт в групата на пациентите в старческа възраст (≥ 75 -годишна възраст). Разликата между честотата на настъпване на инсулт в групата, лекувана с еплеренон (30) в сравнение с групата, приемаща плацебо (22) не е показала статистическа значимост. В EMPHASIS-HF болките за случаите с инсулт при пациентите в много напреднала възраст (≥ 75 -годишна възраст) са били 9 в групата с еплеренон и 8 в групата с плацебо.



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ №8

1303 София

тел.: +3592 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Не са съобщени случаи на предозиране на еплеренон при хора. Най-вероятната очаквана проява на предозирането при човек би била хипотония или хиперкалиемия. Еплеренон не може да се отстранява чрез хемодиализа. Установено е, че еплеренон се свързва във висока степен с активен въглен. При евентуална поява на симптоматична хипотония трябва да се започне поддържаща терапия. Ако се развие хиперкалиемия, трябва да се започне стандартно лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: диуретици, антагонисти на алдостерон,

АТС код: C03DA04

Механизъм на действие

Еплеренон проявява относителна селективност при свързване с човешки рекомбинантни минералкортикоидни рецептори в сравнение със свързването му с човешки рекомбинантни гликокортикоидни, прогестеронови и андрогенни рецептори. Еплеренон пречи на свързването на алдостерон – ключов хормон в системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS), който участва в регулирането на кръвното налягане и в патофизиологията на сърдечно-съдовите заболявания.

Фармакодинамични ефекти

Установено е, че еплеренон предизвиква трайно повишаване на плазмения ренин и на серумния алдостерон, което съответства на инхибиране на негативния регулаторен ефект на алдостерон по механизма на обратна връзка върху секрецията на ренин. Полученото в резултат увеличение на активността на ренин в плазмата и на нивата на циркулиращия алдостерон не преодоляват ефектите на еплеренон.

При проучвания върху диапазона на дозиране при хронична сърдечна недостатъчност (клас II-IV по NYHA), добавянето на еплеренон към стандартното лечение е довело до очаквано дозозависимо повишаване на алдостерон. Аналогично, при кардио-реналното подпроучване към проучването EPHESUS, терапията с еплеренон е предизвикала значимо повишаване на алдостерон. Тези резултати потвърждават блокадата на минералкортикоидните рецептори в тези популации.

Еплеренон е изследван в рамките на проучването за ефикасност и преживяемост при приложение на еплеренон при сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт (наречено съкратено EPHESUS). EPHESUS е двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с продължителност 3 години при 6 632 пациенти с остър миокарден инфаркт (МИ), левокамерна дисфункция (според данни от измерената левокамерна фракция на изтласкване (ЛКФ) $\leq 40\%$) и клиничните признаци за сърдечна недостатъчност. В рамките на 3 до 14 дни след остър МИ в допълнение към стандартното лечение пациентите са получавали еплеренон или плацебо в начална доза 25 mg веднъж дневно, която е била титрирана до целевата доза от 50 mg веднъж дневно след 4 седмици, при условие че серумният калий е бил $\leq 5.0 \text{ mmol/L}$. По

време на проучването на пациентите е прилагано стандартно лечение, включващо ацетилсалицилова киселина (92%), ACE инхибитори (90%), β -блокери (83%), нитрати (72%), бримкови диуретици (66%) или инхибитори на HMG-CoA редуктазата (60%).

При проучването EPHESUS първичните крайни точки са били смъртност по всички причини и съставна крайна точка за СС (сърдечно-съдова) смърт или СС хоспитализация; 14,4 % от пациентите, получаващи еплеренон и 16,7 % от пациентите, получаващи плацебо, са починали (по всички причини), а 26,7 % от пациентите, получаващи еплеренон и 30,0 % от пациентите, получаващи плацебо, са достигнали до съставната крайна точка за СС смърт или хоспитализация. Следователно, при проучването EPHESUS еплеренон е намалил риска от смърт по всякакви причини с 15% (PP 0,85; 95% ИД, 0,75-0,96; $p=0,008$) в сравнение с плацебо, основно чрез намаляване на сърдечно-съдовата (СС) смъртност. Рискът от СС смърт или СС хоспитализация е бил по-малък с 13% при еплеренон (PP 0,87; 95% ИД, 0,79-0,95; $p=0,002$). Абсолютното намаляване на риска за крайните точки за смъртност по всички причини и сърдечно-съдова смъртност/хоспитализация е било съответно 2,3 % и 3,3%. Клиничната ефикасност се демонстрира предимно в случаите, в които лечението с еплеренон е започнато при пациенти на възраст < 75 години. Ползата от лечението при пациенти на възраст над 75 години е неясна. Функционалният клас по NYHA се подобрява или остава непроменен за статистически значимо по-голям дял от пациентите, получаващи еплеренон, в сравнение с пациентите на плацебо. Честотата на хиперкалиемия е била 3,4 % в групата с еплеренон, в сравнение с 2,0 % при плацебо групата ($p < 0,001$). Честотата на хипокалиемия е била 0,5 % в групата с еплеренон, в сравнение с 1,5 % при плацебо групата ($p < 0,001$).

Еднопосочни ефекти на еплеренон върху сърдечната честота, продължителността на QRS интервала или на PR или QT интервалите не са наблюдавани при 147 здрави лица, подложени на оценка за промени на електрокардиограмата в рамките на фармакокинетични проучвания.

В проучването, оценяващо хоспитализирането и преживяемостта при приложение на еплеренон при лека сърдечна недостатъчност (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure, EMPHASIS - HF) е проучван ефектът на еплеренон, добавен към стандартна терапия, върху клиничните събития при пациенти със систолична сърдечна недостатъчност и леки симптоми (функционален клас II по NYHA).

Пациентите са били включвани, ако са били на възраст поне 55 години, имали са левокамерна фракция на изтласкване (LVEF) $\leq 30\%$ или $\leq 35\%$, в допълнение към QRS продължителност от над 130 милисекунди и са били или хоспитализирани поради сърдечно-съдови заболявания 6 месеца преди включване към проучването, или са имали плазмени нива на натриуретичен пептид В-тип (BNP) поне 250 pg/ml или плазмени нива на N-терминален про-BNP поне 500 pg/ml при мъже (750 pg/ml при жени). Лечението с еплеренон е било започнато с доза 25 mg веднъж дневно, която е била повишена след 4 седмици до 50 mg веднъж дневно, ако серумните нива на калий са били $< 5,0$ mmol/l. В случай, че изчислената GFR е била 30-49 ml/min/1,73 m², лечението с еплеренон е започвало с 25 mg през ден и повишено до 25 mg веднъж дневно.

Общо 2737 пациенти са били рандомизирани (двойно сляпо) към лечение с еплеренон или плацебо, включващо предходна терапия с диуретици (85%), ACE инхибитори (78%), ангиотензин рецепторни блокери (19%), бета-блокери (87%), антитромботични (88%), липидопонижаващи лекарства (63%) и дигиталисови гликозиди (27%). Средната LVEF е била приблизително 26%, а средната продължителност на QRS е била приблизително 122 милисекунди. Повечето от пациентите (83,4%) са били хоспитализирани преди това в рамките на 6 месеца от рандомизирането, по сърдечно-съдови причини като около 50% от тях са се дължали на сърдечна недостатъчност. Около 20% от пациентите са имали имплантирани дефибрилатори или са били на терапия за сърдечна ресинхронизация.

Първичната крайна точка, дефинирана като смърт от сърдечно съдово събитие или хоспитализация за сърдечна недостатъчност е възникнала при 249 пациенти (11,4%) в групата с еплеренон и 356 пациенти (25,9 %) в групата с плацебо (RR 0,63, 95% CI, 0,54-0,74; $p < 0,001$).



Ефектът на еплеренон върху събитията от първичната крайна точка е бил еднакъв във всички предварително определени подгрупи.

Вторичната крайна точка, дефинирана като обща смъртност е възникнала при 171 пациенти (12,5%) в групата с еплеренон и 213 пациенти (15,5%) в групата с плацебо (RR 0,76; 95% CI, 0,62 -0,93; $p=0,008$). Сърдечно-съдова смърт е съобщена при 147 (10,8 %) пациенти в групата с еплеренон и 185 (13,5%) пациенти в плацебо групата (RR 0,76; 95% CI, 0,61-0,94; $p=0,01$).

По време на проучването е съобщавана хиперкалиемия (серумни нива на калий $> 5,5$ mmol/l) при 158 пациенти (11,8 %) в групата с еплеренон и 96 пациенти (7,2%) в плацебо групата ($p<0,001$). Хипокалиемията, дефинирана като серумни нива на калий $< 4,0$ mmol/l е била статистически по-ниска при еплеренон в сравнение с плацебо (38,9 % за еплеренон в сравнение с 48,4% за плацебо, $p=0,0001$).

Педиатрична популация

Не са правени проучвания с еплеренон при деца със сърдечна недостатъчност.

В едно 10-седмично проучване с педиатрични пациенти с хипертония (възрастов диапазон от 4 до 17 години, $n= 304$), еплеренон, прилаган в дози (от 25 mg до 100 mg дневно), при което експозицията е подобна на тази при възрастни пациенти, не понижава ефективно кръвното налягане. При това проучване и при още 1 едногодишно проучване за безопасността, проведено със 149 пациенти, профилът на безопасност е подобен на този при възрастни. Еплеренон не е проучван при пациенти под 4-годишна възраст с хипертония, защото проучването с по-големи педиатрични пациенти не доказва ефикасност (вижте точка 4.2).

Не е проучван ефект (в дългосрочен план) върху хормоналното състояние при педиатрични пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение:

Абсолютната бионаличност на еплеренон е неизвестна. Максимални плазмени концентрации се достигат след около 2 часа. Както максималните плазмени нива (C_{max}), така и площта под кривата (AUC), са пропорционални на дозата в границите на дози от 10 до 100 mg и по-ниски от пропорционалните в граници на дозата над 100 mg. Равновесие се достига в рамките на 2 дни. Абсорбцията не се влияе от храна.

Свързването на еплеренон с плазмените протеини е около 50% и е предимно с алфа-1-кисели гликопротеини. Привидният обем на разпределение при равновесно състояние се изчислява на $50 (\pm 7)$ L. Еплеренон не се свързва преференциално с еритроцитите.

Биотрансформация и елиминиране

Еплеренон се метаболизира предимно чрез CYP3A4. В човешката плазма не са открити активни метаболити на еплеренон.

По-малко от 5% от дозата на еплеренон се открива урината и фекалите под формата на непроменено лекарство. След прилагане на еднократна перорална доза на радиоактивно белязаното лекарство около 32% от тази доза се екскретира в изпражненията и приблизително 67% се екскретира в урината. Елиминационният полуживот на еплеренон е приблизително 3 до 5 часа. Привидният плазмен клирънс е приблизително 10 l/h.

Специални популации

Възраст, пол и раса: Направени са проучвания на фармакокинетиката на еплеренон при доза от 100 mg веднъж дневно при хора в старческа възраст (≥ 65 години), при мъже и жени и при чернокожи. Фармакокинетиката на еплеренон при мъже и при жени не показва значими различия. При равновесно състояние при лицата в старческа възраст се установява увеличена C_{max} (22%) и AUC (45%) в сравнение с по-млади индивиди (на възраст от 18 до 45 години). При равновесно състояние C_{max} е била с 19% по-ниска, а AUC е била с 26% по-ниска при чернокожи (вж. точка 4.2).



Педиатрична популация

Фармакокинетиката на концентрациите на еплеренон при тази популация, доказана при две проучвания с участвали 51 педиатрични пациенти с хипертония на възраст между 4 и 16 години, сочи че телесното тегло има статистически значим ефект върху обема на разпределение на еплеренон, но не и върху неговия клирънс. Обемът на разпределение на еплеренон и неговата пикова експозиция при по-тежки педиатрични пациенти се очаква да бъдат подобни на тези при възрастни пациенти със сходно телесно тегло. При пациенти под 45 kg обемът на разпределение е 40% по-малък и пиковата експозиция се очаква да бъде по-висока, отколкото при възрастни индивиди. Лечението с еплеренон при педиатрични пациенти е започнало с 25 mg начална доза еднократно дневно, която е повишена до 25 mg два пъти дневно след 2 седмици и евентуално повишавана до 50 mg два пъти дневно, ако е клинично показано. При тези дози, най-високата концентрация на еплеренон при педиатрични пациенти не е била значително по-висока от тази при възрастни пациенти с начална терапия от 50 mg еплеренон веднъж дневно.

Бъбречна недостатъчност: Направена е оценка на фармакокинетиката на еплеренон при пациенти с различна степен на бъбречна недостатъчност, както и при пациенти на хемодиализа. В сравнение с контролни лица, стойностите на AUC и C_{max} при равновесно състояние са били по-високи съответно с 38% и с 24% при пациентите с тежко нарушение на бъбречната функция и са били по-ниски съответно с 26% и 3% при пациентите на хемодиализа. Не е наблюдавана корелация между плазмения клирънс на еплеренон и креатининовия клирънс. Еплеренон не се отстранява чрез хемодиализа (вж. точка 4.4).

Чернодробна недостатъчност: Изследвана е фармакокинетиката на еплеренон 400 mg при пациенти с умерено нарушение на чернодробната функция (клас B по Child Pugh) и е направено сравнение със здрави индивиди. При равновесно състояние C_{max} и AUC на еплеренон са били съответно с 3,6% и 42% по-високи (вж. точка 4.2). Тъй употребата на еплеренон при пациенти с тежко нарушение на чернодробната функция не е изследвана, прилагането му при тази група пациенти е противопоказано (вж. точка 4.3).

Сърдечна недостатъчност: Направена е оценка на фармакокинетиката на еплеренон 50 mg при пациенти със сърдечна недостатъчност (клас II-IV по NYHA). В сравнение със здрави участници, съответстващи по възраст, телесно тегло и пол, стойностите при равновесно състояние на AUC и C_{max} при пациентите със сърдечна недостатъчност са били съответно 38% и 30% по-високи. В съответствие с тези резултати, популационният фармакокинетичен анализ на еплеренон на базата на подгрупа от пациенти в проучването EPHEsus показва, че клирънсът на еплеренон при пациенти със сърдечна недостатъчност е бил сходен на този при участниците в старческа възраст.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните проучвания за фармакологична безопасност, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност не разкриват особена опасност при хора. При проучвания за токсичност при многократно приложение е наблюдавана атрофия на простатата при плъхове и кучета при нива на експозиция, които са били малко по-високи от нивата на клинична експозиция. Простатните промени не са били свързани с нежелани функционални последици. Клиничното значение на тези данни е неизвестно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат

Целулоза, микрокристална (тип 101)



Кроскармелоза натрий
Хипромелоза (тип 2910)
Целулоза, микрокристална (тип 102)
Натриев лаурилсулфат
Талк
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:

Лактоза монохидрат
Хипромелоза (тип 2910)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 4000

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Еплериум филмирани таблетки са опаковани в блистер от PVC/алуминий.

Блистерите са опаковани в картонени кутии, като във всяка кутия е приложена и листовка.

Размер на опаковката: 30, 50, 60 и 90 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Еплериум 25 mg филмирани таблетки - Рег. №: 20160284

Еплериум 50 mg филмирани таблетки - Рег. №: 20160285

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 01.09.2016

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2021

