

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Еплеренон Акорд 25 mg филмирани таблетки
Eplerenone Accord 25 mg film-coated tablets

Еплеренон Акорд 50 mg филмирани таблетки
Eplerenone Accord 50 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 25 mg еплеренон (eplerenone).
Всяка таблетка съдържа 50 mg еплеренон (eplerenone).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка от 25 mg съдържа 19 mg лактоза монохидрат (вж. точка 4.4).

Всяка таблетка от 50 mg съдържа 38 mg лактоза монохидрат (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

25 mg филмирани таблетки: Жълта, двойноизпъкнала филмирана таблетка с формата на диамант, с релефно обозначение „E1” от едната страна и гладка от другата страна. Дължината, широчината и дебелината на таблетката са съответно $7,20 \pm 0,3$ mm, $6,40 \pm 0,3$ mm и $3,15 \pm 0,3$ mm.

50 mg филмирани таблетки: Жълта, двойноизпъкнала филмирана таблетка с формата на диамант, с релефно обозначение „E2” от едната страна и гладка от другата страна. Дължината, широчината и дебелината на таблетката са съответно $9,00 \pm 0,3$ mm, $8,10 \pm 0,3$ mm и $4,25 \pm 0,3$ mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Еплеренон е показан:

- като допълнение към стандартно лечение, включващо бета-блокери за намаляване на риска от сърдечносъдова смъртност и заболяемост при стабилни пациенти с левокамерна дисфункция ($LVEF \leq 40\%$) и клинични данни за сърдечна недостатъчност след скорошен миокарден инфаркт.
- като допълнение към стандартно оптимално лечение за намаляване на риска от сърдечносъдова смъртност и заболяемост при възрастни пациенти с (хронична) сърдечна недостатъчност II клас по NYHA и левокамерна систолна дисфункция ($LVEF \leq 30\%$) (вж. точка 5.1).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20150425/26
Разрешение №	BG/MA/MP-45005-6
Одобрение №	26-03-2019



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

За индивидуализиране на дозата са налични таблетки от 25 и 50 mg. Максималната доза е 50 mg дневно.

При пациенти със сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт:

Препоръчителната поддържаща доза на еплеренон е 50 mg веднъж дневно. Лечението трябва да бъде започнато с 25 mg веднъж дневно и титрирано до прицелната доза от 50 mg веднъж дневно, за предпочитане в рамките на 4 седмици, като се вземат предвид серумните концентрации на калия (вж. Таблица 1). Лечението с еплеренон обикновено започва в рамките на 3 до 14 дни след остър миокарден инфаркт.

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

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

При пациенти със серумен калий $> 5,0$ mmol/l не трябва да се започва лечение с еплеренон (вж. точка 4.3).

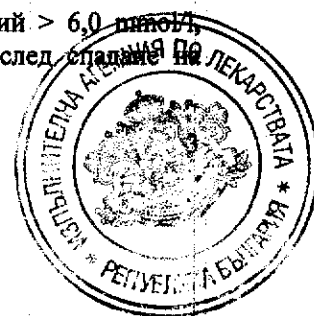
Серумният калий трябва да бъде измерен преди започване на лечение с еплеренон, през първата седмица и един месец след започване на лечението или корекция на дозата. След това серумният калий трябва да бъде изследван периодически при необходимост.

След започване на лечението, дозата трябва да бъде коригирана спрямо концентрацията на серумния калий, както е показано в Таблица 1.

Таблица 1: Коригиране на дозата след започване на лечението

Серумен калий (mmol/l)	Действие	Коригиране на дозата
$< 5,0$	Повишаване на дозата	25 mg през ден до 25 mg веднъж дневно 25 mg веднъж дневно до 50 mg веднъж дневно
5,0-5,4	Поддържане на дозата	Не е необходима корекция на дозата
5,5 - 5,9	Понижаване на дозата	От 50 mg веднъж дневно до 25 mg веднъж дневно
		От 25 mg веднъж дневно до 25 mg през ден
		25 mg през ден или временно прекратяване на лечението
$> 6,0$	Временно прекратяване на лечението	**

След временно прекратяване на приема на еплеренон поради серумен калий $> 6,0$ mmol/l, лечението с еплеренон може да бъде подновено в доза 25 mg през ден след спадане на концентрациите на калий под 5,0 mmol/l.



Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на еплеренон при деца и юноши не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1 и 5.2.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст не е необходима корекция на началната доза. Поради възрастово-обусловеното понижаване на бъбречната функция, рискът от хиперкалиемия нараства при пациенти в старческа възраст. Този риск може да нарасне допълнително при наличие на придружаващи заболявания, свързани с повишена системна експозиция, в частност при леко до умерено чернодробно увреждане. Препоръчва се периодично проследяване на серумния калий (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

При пациенти с леко бъбречно увреждане не е необходима корекция на началната доза. Препоръчва се периодично проследяване на серумния калий (вж. точка 4.4) и корекция на дозите в съответствие с 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 калия (вж. Таблица 1). Препоръчва се периодично проследяване на серумния калий (вж. 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 (вж. точка 4.3).

Еплеренон не се диализира.

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не е необходима корекция на началната доза. Поради повишена системна експозиция на еплеренон при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане се препоръчва често и редовно проследяване на серумния калий при тези пациенти, особено когато са в старческа възраст (вж. точка 4.4).

Придружаващо лечение

В случай на придружаващо лечение с леки до умерени инхибитори на CYP3A4, напр. амиодарон, дилтиазем и верапамил, може да се започне с доза от 25 mg веднъж дневно. Дозировката не трябва да превишава 25 mg веднъж дневно (вж. точка 4.5).

Начин на приложение

Еплеренон може да бъде приеман със или без храна (вижте точка 5.2). Таблетките трябва да се поглъщат цели с обилно количество вода.



4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти с изходна концентрация на серумния калий $> 5,0 \text{ mmol/l}$.
- Пациенти с тежка бъбречна недостатъчност ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (клас C по Child-Pugh).
- Пациенти, получаващи калий-съхраняващи диуретици 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) и ангиотензин рецепторен блокер (АРБ) с еплеренон.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хиперкалиемия:

Обусловено от неговия механизъм на действие, с еплеренон е възможно да настъпи хиперкалиемия. При всички пациенти серумните калиеви концентрации трябва да бъдат проследявани в началото на лечението и при промяна на дозировката. След това се препоръчва периодично проследяване, особено при пациенти с риск от развитие на хиперкалиемия, като пациенти в старческа възраст, пациенти с бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2) и пациенти с диабет. Не се препоръчва употребата на калиеви добавки след започване на лечение с еплеренон поради повишен риск от хиперкалиемия. Намаляването на дозата на еплеренон понижава концентрациите на серумния калий. Едно клинично проучване показва, че добавянето на хидрохлоротиазид към терапията с еплеренон е компенсирало нарастването на серумния калий.

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

Нарушена бъбречна функция:

Калиевите концентрации трябва да бъдат редовно проследявани при пациенти с увредена бъбречна функция, включително при диабетна микроалбуминурия. Рискът от хиперкалиемия нараства с понижаване на бъбречната функция. Въпреки ограничените данни от проучването EPHESUS при пациенти с диабет тип 2 и микроалбуминурия, при този малък брой пациенти е наблюдавана повишена честота на хиперкалиемия. Следователно, тези пациенти трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. Еплеренон не се диализира.

Нарушена чернодробна функция:

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (Child Pugh клас A и B) не са наблюдавани покачвания на серумния калий над $5,5 \text{ mmol/l}$. При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане трябва да бъдат проследявани стойностите на електролитите. Употребата на еплеренон при пациенти с тежко чернодробно увреждане не е изследвана и поради това е противопоказана (вж. точки 4.2 и 4.3).

Индуктори на CYP3A4:

Не се препоръчва едновременно приложение на еплеренон със силни индуктори на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Литий, циклоспорин и такролимус трябва да бъдат избягвани по време на лечение с еплеренон (вж. точка 4.5).



Лактоза:

Таблетките съдържат лактоза и не трябва да бъдат прилагани при пациенти с редки вродени проблеми, като непоносимост към галактоза, дефицит на лактаза на Larr или глюкозо-галактозна малабсорбция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Калий-съхраняващи диуретици и калиеви добавки:

Поради повишен риск от хиперкалиемия еплеренон не трябва да бъде прилаган при пациенти, получаващи други калий-съхраняващи диуретици и калиеви добавки (вж. точка 4.3). Калий-съхраняващите диуретици могат също да засилят ефекта на антихипертензивни лекарства 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 конвертиращия 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, напр. пациенти в напреднала възраст. Тройната комбинация от инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ) и ангиотензин рецепторен блокер (АРБ) с еплеренон не трябва да се използва (вж. точки 4.3 и 4.4).

Литий:

Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия на еплеренон с литий. Въпреки това при пациенти, получаващи литий едновременно с диуретици и АСЕ инхибитори, се съобщава за литиева токсичност (вж. точка 4.4). Едновременното приложение на еплеренон и литий трябва да бъде избягвано. При необходимост от приложение на тази комбинация, плазмените концентрации на лития трябва да се проследяват (вж. точка 4.4).

Циклоспорин, такролимус:

Циклоспорин и такролимус могат да доведат до нарушение на бъбречната функция и повишаване на риска от хиперкалиемия. Едновременното приложение на еплеренон и циклоспорин или такролимус трябва да бъде избягвано. Ако употребата на циклоспорин и такролимус по време на лечение с еплеренон е наложителна, се препоръчва често 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 пряко действие върху гломерулната филтрация, особено при рискови пациенти (в напреднала възраст и/или дехидратирани пациенти). Пациенти, приемащи еплеренон и НСПВС, трябва да бъдат адекватно хидратирани, а бъбречната им функция - проконтролирана преди започване на лечението.

Триметоприм:

Едновременното приложение на триметоприм с еплеренон повишава риска от хиперкалиемия. Серумният калий и бъбречната функция трябва да бъдат проследявани, особено при пациенти с бъбречно увреждане и в напреднала възраст.

Алфа-1-блокери (напр. празозин, алфузозин):

При комбиниране на алфа-1-блокери с еплеренон съществува потенциал за засилен хипотензивен ефект и/или постурална хипотония. При едновременно приложение на алфа-1-блокери се препоръчва клинично наблюдение за постурална хипотония.



Трициклически антидепресанти, невролептици, амифостин, баклофен:

Едновременното приложение на тези лекарства с еплеренон може потенциално да повиши антихипертензивните ефекти и риска от постурална хипотония.

Глюкокортикоиди, тетракозактид:

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

Фармакокинетични взаимодействия

Проучвания *in vitro* показват, че еплеренон не е инхибитор на изоензимите CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 или 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 при дозиране на варфарин близо до горната граница на терапевтичния диапазон.

Субстрати на CYP3A4: Резултатите от фармакокинетични проучвания с тест-субстрати на CYP3A4, напр. мидазолам и цизаприд, не показват значими фармакокинетични взаимодействия при едновременно приложение на тези лекарства и еплеренон.

Инхибитори на CYP3A4:

- Мощни инхибитори на CYP3A4: При едновременно приложение на еплеренон и лекарства, инхибиращи ензима CYP3A4, могат да настъпят значими фармакокинетични взаимодействия. Мощен инхибитор на CYP3A4 (кетоназол 200 mg два пъти дневно) е довел до покачване с 441% на AUC на еплеренон (вж. точка 4.3). Едновременната употреба на еплеренон и инхибитори на CYP3A4, като кетоназол, итраконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин и нефазадон е противопоказано (вж. точка 4.3).
- Леки до умерени инхибитори на CYP3A4: Едновременното приложение с еритромицин, саквинавир, амиодарон, дилтиазем, верапамил и флуконазол е довело до значими фармакокинетични взаимодействия с нарастване на AUC от порядъка на 98% до 187%. Следователно, дозировката на еплеренон не трябва да превишава 25 mg при едновременно приложение на леки до умерени инхибитори на CYP3A4 и еплеренон (вж. точка 4.2).

Индуктори на CYP3A4:

Едновременното приложение на жълт кантарион (мощен индуктор на CYP3A4) с еплеренон е предизвикало понижение на AUC на еплеренон с 30%. По-изразено понижение на AUC на еплеренон може да настъпи при още по-мощни индуктори на CYP3A4 като рифампицин. Поради риска от понижена ефикасност на еплеренон едновременното приложение на силни CYP3A4 индуктори (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, жълт кантарион) с еплеренон не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Антиацитиди:

Въз основа на резултатите от фармакокинетично клинично проучване не се очаква значимо взаимодействие при едновременно приложение на антиацитиди с еплеренон.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват достатъчно данни за употребата на еплеренон при бременни жени. Проучвания при животни не показват преки или непреки неблагоприятни ефекти по отношение на бременността, ембриофеталното развитие, раждането и постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Необходимо е внимание при предписване на еплеренон на бременни жени.

Кърмене

Не е известно дали еплеренон се екскретира в кърмата при човека след перорално приложение. Предклинични данни, обаче, показват, че еплеренон и/или метаболити се установяват в кърмата при плъхове и че новородени плъхове, изложени чрез този път на прием, се развиват нормално.

Поради неизвестния потенциал за нежелани реакции върху кърмачето трябва да се вземе решение дали да бъде спряно кърменето или да се спре 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 проучвания за влиянието на еплеренон върху способността за шофиране или работа с машини. Еплеренон не предизвиква сънливост или нарушение на когнитивните функции, но при управление на МПС или работа с машини трябва да се вземе предвид, че по време на лечението е възможна поява на замаяване.

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 такива, които са сериозни и са значително повече, отколкото при плацебо, или са наблюдавани по време на постмаркетинговия период.

Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас и абсолютна честотата. Честотите са определени като:

Много чести ($\geq 1/10$)

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 ($1/10\,000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



MedDRA - системо-органен клас	Нежелана лекарствена реакция
Инфекции и инфестации	
Нечести	пиелонефрит, инфекция, фарингит
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Нечести	еозинофилия
Нарушения на ендокринната система	
Нечести	хипотиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	хиперкалиемия (вж. точки 4.3 и 4.4), хиперхолестеролемия
Нечести	хипонатриемия, дехидратация, хипертриглицеридемия
Психични нарушения	
Чести	безсъние
Нарушения на нервната система	
Чести	световъртеж, синкоп, главоболие
Нечести	хипоестезия
Сърдечни нарушения	
Чести	левокамерна сърдечна недостатъчност, предсърдно мъждене
Нечести	тахикардия
Съдови нарушения	
Чести	хипотония
Нечести	артериална тромбоза на крайник, ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	кашлица
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	диария, гадене, запек, повръщане
Нечести	флатуленция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	обрив, пруритус
Нечести	хиперхидроза, ангиоедем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	мускулни спазми, болки в гърба
Нечести	мускулно-скелетна болка
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 4.5)



Хепатобилиарни нарушения	
Нечести	холецистит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести	гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	астения
Нечести	неразположение
Изследвания	
Чести	повишена урея в кръвта, повишен креатинин в кръвта
Нечести	Понижена активност на рецептора на епидермалния растежен фактор, повишена глюкоза в кръвта

В проучването EPHESUS са били наблюдавани числено повече случаи на инсулт в групата пациенти в напреднала старческа възраст (> 75 години). Разликата между честотата на инсулта в групата с еплеренон (30) и тази с плацебо (22) обаче не показва статистическа значимост. В EMPHASIS-HF броят на случаите с инсулт при пациентите в напреднала старческа възраст (> 75 години) е бил 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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антагонисти на алдостерона, АТС код: C03DA04

Механизъм на действие

Еплеренон има относителна селективност за свързване с рекомбинантните човешки минералкортикоидни рецептори в сравнение с неговото свързване с рекомбинантните човешки глюкокортикоидни, прогестеронови и андрогенни рецептори. Еплеренон предотвратява свързването на алдостерон, ключов хормон от ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС), която участва в регулацията на кръвното налягане и патофизиологията на сърдечно-съдовите заболявания.

Фармакодинамични ефекти

Доказано е, че еплеренон предизвиква трайно покачване на плазмения ренин и серумния алдостерон съответстващо на инхибирането на отрицателната регулаторна обратна връзка.



упражнявана от алдостерона върху рениновата секреция. Повишените по тази причина плазмена ренинова активност и циркулиращи нива на алдостерон не преодоляват ефектите на еплеренон.

В проучвания с флексибилни дози при хронична сърдечна недостатъчност (II-IV клас по NYHA) добавянето на еплеренон към стандартното лечение е довело до очаквани доза-зависими покачвания на алдостерона. По същия начин в кардиореналното подпроучване на EPHESUS лечението с еплеренон е довело до сигнификантно покачване на алдостерона. Тези резултати потвърждават блокадата на минералкортикоидния рецептор в тези популации.

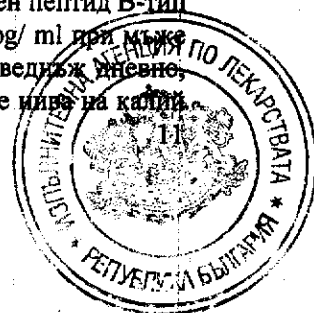
Еплеренон е проучен в изпитването за ефикасност и преживяемост при еплеренон при сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт (EPHESUS). EPHESUS е слъпо, плацебо-контролирано проучване с продължителност 3 години при 6 632 пациенти с остър миокарден инфаркт (МИ), левокамерна дисфункция (според измерената левокамерна фракция на изтласкване [LVEF] < 40%) и клинични прояви на сърдечна недостатъчност. В рамките на 3 до 14 дни (средно 7 дни) след остър МИ пациентите са получили еплеренон или плацебо в допълнение към стандартно лечение в начална доза 25 mg веднъж дневно, титрирана до прицелната доза от 50 mg веднъж дневно след 4 седмици, при условие че серумният калий е бил < 5,0 mmol/l. По време на проучването пациентите са получавали стандартно лечение, включително ацетилсалицилова киселина (92%), АСЕ инхибитори (90%), бета-блокери (83%), нитрати (72%), бримкови диуретици (66%) или инхибитори на HMG CoA редуктазата (60%).

Първичните крайни точки в проучването EPHESUS са обща смъртност и комбинирана крайна точка за сърдечно-съдова (СС) смърт или хоспитализация; 14,4% от пациентите, получаващи еплеренон, и 16,7% от пациентите, получаващи плацебо, са починали (обща смъртност), докато 26,7% от пациентите, получаващи еплеренон, и 30,0%, получаващи плацебо са постигнали комбинираната крайна точка за СС смърт или хоспитализация. По този начин, в проучването EPHESUS еплеренон е понижил общата смъртност спрямо плацебо с 15% (RR 0,85; 95% CI, 0,75-0,96; $p=0,008$), предимно чрез намаляване на СС смъртност. Еплеренон е намалил риска от СС смърт или СС хоспитализация с 13% (RR 0,87; 95% CI, 0,79-0,95; $p<0,002$). Абсолютната редукция на риска за крайните точки обща смъртност и СС смърт/хоспитализация е съответно 2,3% и 3,3%. Клинична ефикасност е демонстрирана предимно при започване на лечение с еплеренон при пациенти < 75-годишна възраст. Ползата от лечението при пациенти на възраст над 75 години е неясна. При сигнификантно по-голям дял пациенти, получаващи еплеренон, в сравнение с плацебо, е настъпило подобрение или запазване на функционалния клас по NYHA. Честотата на хиперкалиемията е била 3,4% в групата с еплеренон спрямо 2,0% в плацебо-групата ($p < 0,001$). Честотата на хипокалиемията е била 0,5% в групата на еплеренон спрямо 1,5% в групата на плацебо ($p < 0,001$).

При 147 здрави лица, оценени за електрокардиографски промени по време на фармакокинетични проучвания, не са наблюдавани трайни ефекти на еплеренон върху сърдечната честота и продължителността на QRS или PR, или QT интервалите.

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) < 30% или < 35%, в допълнение към QRS продължителност от над 130 милисекунди и са били или хоспитализирани за сърдечно-съдови събития 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 $<5,0 \text{ mmol/l}$. В случай че изчислената GRF е била $30-49 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, лечението с еплеренон е започвало с 25 mg през ден и повишено до 25 mg веднъж дневно.

Общо 2 737 пациенти са били рандомизирани (двойно сляпо) към лечение с еплеренон или плацебо, включващо предходна терапия с диуретици (85%), АСЕ 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% са се дължали на сърдечна недостатъчност. Около 20% от пациентите са имали имплантируеми дефибрилатори или са били на терапия за сърдечна ресинхронизация.

Първичната крайна точка, дефинирана като смърт от сърдечносъдово събитие или хоспитализация за сърдечна недостатъчност е възникнала при 249 пациенти (18,3%) 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 $> 5,5 \text{ mmol/l}$) 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 калий $< 4,0 \text{ mmol/L}$, 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

Еплеренон не е проучван при педиатрични пациенти със сърдечна недостатъчност.

При 10-седмично проучване при педиатрични пациенти с хипертония (възрастов диапазон от 4 до 16 години, $n=304$), еплеренон в дози (от 25 mg до 100 mg дневно), които дават експозиция, сходна с експозицията при възрастни, не е довел до ефективно намаляване на кръвното налягане. При това проучване и при друго едногодишно педиатрично проучване за безопасност при 149 пациенти (възрастов диапазон от 4 до 17 години), профилът на безопасност е бил подобен на този при възрастните. Еплеренон не е проучван при пациенти с хипертония на възраст под 4 години, тъй като проучване при педиатрични пациенти на по-голяма възраст е установило липса на ефикасност (вж. точка 4.2).

При педиатричната популация не са проучвани (дългосрочни) ефекти върху хормоналния статус.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на еплеренон е 69% след перорално приложение на 100 mg таблетка. Максимални плазмени концентрации се достигат след около 1,5 до 2 часа. Като максималните плазмени концентрации (C_{max}), така и площта под кривата (AUC) са пропорционални на дозата при дозировки от 10 до 100 mg и по-слабо пропорционални при дози над 100 mg . Равновесни концентрации се достигат в рамките на 2 дни. Абсорбцията не се влияе от храна.



Разпределение

Свързването на еплеренон с плазмените протеини е около 50% и е предимно с алфа-1-кисели гликопротеини. Привидният обем на разпределение при равновесни концентрации се изчислява на 42-90 l. Еплеренон не се свързва преференциално с еритроцитите.

Биотрансформация

Метаболизмът на еплеренон се осъществява главно чрез CYP3A4. В човешката плазма не са идентифицирани активни метаболити на еплеренон.

Елиминиране

По-малко от 5% от дозата на еплеренон се открива в непроменен вид в урината и изпражненията. След еднократна перорална доза от радиоактивно-белязано лекарство приблизително 32% от дозата се екскретира в изпражненията, а приблизително 67% се екскретира в урината. Времето на полуживот на еплеренон е приблизително 3 до 6 часа. Привидният плазмен клирънс е приблизително 10 l/час

Специални популации

Възраст, пол и раса:

Фармакокинетиката на еплеренон в доза от 100 mg веднъж дневно е била изследвана в напреднала възраст (> 65 години), при мъже и жени и при черната раса. Фармакокинетиката на еплеренон не се различава значимо при мъже и жени. При равновесни концентрации при лица в напреднала възраст има нарастване на С_{max} (22%) и AUC (45%) в сравнение с лица в млада възраст (18 - 45 години). При равновесни плазмени концентрации С_{max} е с 19% по-ниска, а AUC - с 26% по-ниска при чернокожи лица (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация:

Популационен фармако кин етичен модел на концентрациите на еплеренон от две проучвания върху 51 педиатрични пациенти с хипертония на възраст от 4 до 16 години установява, че телесното тегло на пациента има статистически значим ефект върху обема на разпределение на еплеренон, но не и върху неговия клирънс. Обемът на разпределение на еплеренон и пиковите стойности на експозиция при педиатричен пациент с по-голямо телесно тегло според прогнозата ще са подобни на тези при възрастен със същото телесно тегло; при пациент с по-ниско тегло под 45 kg, обемът на разпределение е около 40% по-малък и според прогнозите, а пиковите стойности на експозицията ще бъдат по-високи от типичните за възрастни. Лечението с еплеренон при педиатричните пациенти е започвало с 25 mg веднъж дневно и повишено до 25 mg два пъти дневно след 2 седмици, -и евентуално до 50 mg два пъти дневно, ако е имало клинични показания. При посочените дози най-високите установени концентрации на еплеренон при педиатричните участници не са били значително по-високи, отколкото при възрастни, при които лечението е било започнато с начална доза от 50 mg веднъж дневно.

Бъбречна недостатъчност:

Фармакокинетиката на еплеренон е оценена при пациенти с различна степен на бъбречна недостатъчност и при пациенти на хемодиализа. В сравнение с контролни лица равновесните AUC и С_{max} са съответно с 38% и 24% по-високи при пациенти с тежко бъбречно увреждане и съответно с 26% и 3% по-ниски при пациенти на хемодиализа. Не е наблюдавана корелация между плазмения клирънс на еплеренон и креатининовия клирънс. Еплеренон не се диализира (вж. точка 4.4).



Чернодробна недостатъчност:

Фармакокинетиката на еплеренон 400 mg е изследвана при пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B) и сравнена с тази при здрави доброволци. Равновесните С_{max} и AUC на еплеренон са съответно с 3,6% и с 42% по-високи (вж. точка 4.2). Тъй като употребата на еплеренон не е изследвана при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, това лекарство е противопоказано при тази група пациенти (вж. точка 4.3).

Сърдечна недостатъчност:

Фармакокинетиката на еплеренон 50 mg е оценена при пациенти със сърдечна недостатъчност (II-IV клас по NYHA). В сравнение със съответни по възраст, телесно тегло и пол здрави лица равновесните AUC и С_{max} при пациенти със сърдечна недостатъчност са съответно с 38% и с 30% по-високи. В съответствие с тези резултати популационният фармакокинетичен анализ на еплеренон, направен въз основа на данните при подгрупа пациенти от проучването EPHEsus показва, че клирънсът на еплеренон при пациенти със сърдечна недостатъчност е сходен с този при здрави лица в напреднала възраст.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклинични фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност не показват специфични рискове при хора.

При проучвания за токсичност при многократно приложение е била наблюдавана атрофия на простатата при плъхове и кучета при нива на експозиция малко над нивата при клинична експозиция. Простатните промени не са били свързани с неблагоприятни функционални последици. Клиничното значение на тези данни е неясно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат
Целулоза, микрокристална
Хипромелоза
Кроскармелоза натрий
Талк
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:

Жълто 13B520013 опадрай
Хипромелоза
Титанов диоксид (E 171)
Макрогол 400
Полисорбат 80
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.



6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Еплеренон Акорд 25 mg и 50 mg филмирани таблетки са опаковани в блистери от Alu/бял, непрозрачен PVC, съдържащи 10, 20, 28, 30, 50, 90 или 100 таблетки или в перфорирани еднородни блистери от Alu/бял, непрозрачен PVC, съдържащи 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 или 100 x 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa, Mazowieckie,
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Еплеренон Акорд 25 mg филмирани таблетки – Рег.№ 20150425
Еплеренон Акорд 50 mg филмирани таблетки – Рег.№ 20150426

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

Дата на първо разрешаване: 14.12.2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември 2018 г.

