

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

INSPRA 50 mg  
potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje eplerenonum 50 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna 50 mg tableta obsahuje 71,4 mg monohydrátu laktosy (viz bod 4.4)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Tableta 50 mg: žlutá tableta s vyraženým "Pfizer" na jedné straně, "NSR" nad "50" na druhé straně tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Eplerenon je indikován:

- jako doplněk standardní terapie, včetně terapie beta blokátory, pro snížení rizika kardiovaskulární (KV) mortality a morbidity u stabilizovaných pacientů s dysfunkcí levé komory (LVEF  $\leq$  40%) a s klinickými známkami srdečního selhání po nedávno prodělaném infarktu myokardu (IM).
- jako doplněk standardní terapie pro snížení rizika KV mortality a morbidity u dospělých pacientů s chronickým srdečním selháním třídy New York Heart Association (NYHA) II a s dysfunkcí levé komory (LVEF  $\leq$  30%) (viz bod 5.1).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Pro individuální úpravu dávky jsou dostupné tablety o síle 50 mg eplerenonu. Maximální dávka je 50 mg denně.

Přípravek v síle 25 mg není v ČR registrován, na trhu jsou k dispozici jiné přípravky s obsahem eplerenonu v síle 25 mg.

##### *Pacienti se srdečním selháním po prodělaném IM*

Doporučená udržovací dávka eplerenonu je 50 mg 1x denně. Léčba by měla být zahájena dávkou 25 mg 1x denně, která by měla být v průběhu nejlépe 4 následujících týdnů vytitrována do cílové denní dávky 50 mg, užívané 1x denně. Dávku je nutno titrovat s ohledem na plazmatickou hladinu draslíku

(viz tabulka 1). Léčba eplerenonem by měla být zahájena v rozmezí 3-14 dnů po prodělaném akutním IM.

#### *Pacienti s chronickým srdečním selháním třídy NYHA II*

U pacientů s chronickým srdečním selháním třídy NYHA II se začíná s dávkou 25 mg 1x denně, která je titrována na cílovou dávku 50 mg 1x denně nejlépe během 4 týdnů.; je však nutné vzít v úvahu plazmatické hladiny draslíku (viz tabulka 1 a bod 4.4).

U pacientů s plazmatickou hladinou draslíku > 5,0 mmol/l by neměla být léčba eplerenonem zahájena (viz bod 4.3).

Plazmatická hladina draslíku by měla být stanovena před zahájením léčby eplerenonem, v průběhu prvního týdne léčby a za měsíc po zahájení léčby nebo po každé úpravě dávky. V průběhu další léčby by měla být plazmatická hladina draslíku stanovována pravidelně podle potřeby.

Po zahájení léčby by měla být dávka upravena v závislosti na plazmatické hladině draslíku tak, jak znázorňuje tabulka 1.

Tabulka 1: Úprava dávky po zahájení léčby.

<b>Plazmatická hladina draslíku (mmol/l)</b>	<b>Postup</b>	<b>Úprava dávky</b>
< 5,0	Zvýšit	25 mg obden až 25 mg 1x denně 25 mg 1x denně až 50 mg 1x denně
5,0 – 5,4	Udržet	Bez úpravy dávky
5,5 – 5,9	Snížit	50 mg 1x denně až 25 mg 1x denně 25 mg 1x denně až 25 mg obden 25 mg obden až do vysazení
≥ 6,0	Vysadit	N/A

Pokud bylo podávání eplerenonu zastaveno z důvodu plazmatické hladiny draslíku dosahující  $\geq 6,0$  mmol/l, eplerenon může být znovu nasazen až tehdy, když plazmatické hodnoty draslíku poklesnou pod 5,0 mmol/l, a to v dávce 25 mg, podávané obden.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost eplerenonu u dětí a dospívajících nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.1 a 5.2.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů není nutná počáteční úprava dávky. Vzhledem k věkem podmíněnému poklesu renálních funkcí je u starších pacientů vyšší riziko vzniku hyperkalemie. Toto riziko může být dále zvýšeno, je-li spolu se zvýšenou systémovou expozicí přítomna komorbidita, a to zejména mírná až střední jaterní insuficience. Doporučuje se pravidelné sledování plazmatické hladiny draslíku (viz bod 4.4).

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin není nutná počáteční úprava dávky. Pravidelné sledování plazmatické hladiny draslíku s úpravou dávek je doporučováno podle tabulky 1.

Pacienti se středně závažnou poruchou funkce ledvin (CrCl 30-60 ml/min) začínají dávkou 25 mg obden, poté je dávka upravena dle hladiny draslíku (viz tabulka 1). Je doporučováno pravidelné sledování plazmatické hladiny draslíku (viz bod 4.4)

S podáváním eplerenonu u pacientů s CrCl<50 ml/min se srdečním selháním po prodělaném IM nejsou zkušenosti. Užití eplerenonu u těchto pacientů musí být pečlivě zváženo. U pacientů s CrCl<50 ml/min nebyly studovány dávky nad 25 mg denně.

Užití u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) je kontraindikováno (viz bod 4.3). Eplerenon nelze odstranit dialýzou.

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s mírnou až střední poruchou funkce jater není nutná počáteční úprava dávky. Vzhledem ke zvýšené systémové expozici eplerenonu u pacientů s mírnou až střední poruchou funkce jater, je u těchto pacientů, a to zejména u starších, doporučováno časté a pravidelné sledování plazmatické hladiny draslíku (viz bod 4.4).

#### *Souběžná léčba*

V případě souběžné léčby mírnými až středně silnými inhibitory CYP3A4, např. amiodaronem, diltiazemem a verapamilem, může být léčba zahájena dávkou 25 mg 1x denně. Dávka by neměla překročit 25 mg 1x denně (viz bod 4.5).

Eplerenon může být podáván s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti s plazmatickou hladinou draslíku  $> 5,0 \text{ mmol/l}$  při zahájení léčby.
- Pacienti se závažnou renální insuficiencí ( $\text{eGRF} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).
- Pacienti se závažnou jaterní insuficiencí (Třída C podle Child-Pugh).
- Pacienti užívající draslík šetřící diuretika nebo silné inhibitory enzymu CYP3A4 (např. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, klarithromycin, telithromycin a nefazodon) (viz bod 4.5).
- Kombinace inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a blokátoru receptoru pro angiotenzin (ARB) s eplerenonem.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Hyperkalemie

V souvislosti s mechanismem účinku eplerenonu může v průběhu jeho užívání dojít ke vzniku hyperkalemie. Plazmatické hladiny draslíku by měly být stanoveny u všech pacientů před zahájením léčby a při úpravě dávky. Během léčby je doporučováno pravidelné sledování plazmatické hladiny draslíku, zejména u pacientů s rizikem rozvoje hyperkalemie, jako jsou starší pacienti, pacienti s renální insuficiencí (viz bod 4.2) a pacienti s diabetem. Vzhledem ke zvýšenému riziku vzniku hyperkalemie není užívání doplňků stravy obsahujících draslík po zahájení léčby eplerenonem doporučováno. Bylo zjištěno, že snížení dávky eplerenonu snižuje plazmatické hladiny draslíku. V jedné studii bylo prokázáno, že přidání hydrochlorothiazidu k eplerenonu zamezuje zvýšení plazmatické hladiny draslíku.

Riziko hyperkalemie se může zvýšit při použití eplerenonu v kombinaci s inhibitorem ACE a/nebo s ARB. Tato kombinace inhibitoru ACE a ARB s eplerenonem nesmí být použita (viz bod 4.3 a 4.5).

#### Porucha funkce ledvin

Hladina draslíku by měla být pravidelně sledována u pacientů s poruchou renální funkce včetně diabetické mikroalbuminurie. Riziko hyperkalemie se zvyšuje se snižující se funkcí ledvin. Ačkoli jsou údaje ze studie Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) u pacientů s diabetem Typu 2 a mikroalbuminurií omezeny počtem pacientů, byl u nich pozorován zvýšený výskyt hyperkalemie. Proto by měli být tito pacienti léčeni s opatrností. Eplerenon není odstranitelný hemodialýzou.

#### Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až střední jaterní insuficiencí nebylo pozorováno zvýšení plazmatické hladiny draslíku nad  $5,5 \text{ mmol/l}$  (třída A a B podle Child-Pugh). U pacientů s mírnou až střední jaterní insuficiencí by měly být monitorovány hladiny iontů. Použití eplerenonu u pacientů se závažnou

jaterní insuficiencí nebylo hodnoceno, a proto je u těchto pacientů jeho použití kontraindikováno (viz bod 4.2 a 4.3).

#### Induktory enzymu CYP3A4

Současné podávání eplerenonu se silnými induktory enzymu CYP3A4 není doporučováno (viz bod 4.5).

*Lithium, cyklosporin, takrolimus* by neměly být v průběhu léčby eplerenonem užívány (viz bod 4.5).

#### Laktosa

Tablety obsahující laktosu by neměly být podávány pacientům se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Farmakodynamické interakce

##### *Draslík šetřící diuretika a doplňky stravy obsahující draslík*

Vzhledem ke zvýšenému riziku vzniku hyperkalemie by neměl být eplerenon podáván pacientům užívajícím jiná draslík šetřící diuretika a doplňky stravy obsahující draslík (viz bod 4.3). Draslík šetřící diuretika také mohou zesilovat účinek antihypertenziv a jiných diuretik.

##### *ACE inhibitory, ARBs*

Vzhledem ke zvýšenému riziku vzniku hyperkalemie je-li eplerenon podáván v kombinaci s inhibitorem ACE a/nebo ARB. Je doporučováno pečlivé sledování plazmatických hladin draslíku a renální funkce, speciálně u pacientů s rizikem porušené funkce ledvin, jako jsou např. starší pacienti. Trojkombinace inhibitoru ACE a ARB s eplerenonem nesmí být použita (viz bod 4.3 a 4.4).

##### *Lithium*

Nebyly provedeny farmakologické studie lékových interakcí eplerenonu s lithiem. Nicméně u pacientů užívajících lithium současně s diuretiky a ACE inhibitory byla zjištěna toxicita lithia (viz bod 4.4). Eplerenon by proto neměl být podáván současně s lithiem. Pokud je tato kombinace nezbytná, měly by být sledovány plazmatické hladiny lithia (viz bod 4.4).

##### *Cyklosporin, takrolimus*

Cyklosporin a takrolimus mohou způsobit poruchu funkce ledvin a zvyšují riziko vzniku hyperkalemie. Eplerenon by se proto neměl podávat současně s cyklosporinem nebo takrolimem. Pokud je tato kombinace nezbytná, měla by být pečlivě sledována plazmatická hladina draslíku a renální funkce (viz bod 4.4).

##### *Nesteroidní protizánětlivé látky (NSA)*

Použití NSA může způsobit zejména u rizikových pacientů (starších a/nebo dehydratovaných) akutní renální selhání, a to účinkem přímo na glomerulární filtraci. Pacienti užívající eplerenon a NSA by měli být přiměřeně hydratováni a před zahájením léčby by měla být vyšetřena jejich renální funkce.

##### *Trimethoprim*

Souběžné podávání trimethoprimu s eplerenonem zvyšuje riziko vzniku hyperkalemie. Proto by měla být sledována plazmatická hladina draslíku a renální funkce, a to zejména u pacientů s poruchou renální funkce a u starších pacientů.

##### *Alfa-1-blokátory (např. prazosin, alfuzosin)*

Při kombinaci alfa-1 blokátorů s eplerenonem existuje riziko zvýšení hypotenziho účinku a/nebo posturální hypotenze. V průběhu současného podávání alfa-1 blokátorů se doporučuje sledování vzniku možné posturální hypotenze.

##### *Tricyklická antidepresiva, neuroleptika, amifostin, baklofen*

Současné podávání těchto léčivých látek s eplerenonem může potencovat antihypertenzní účinek a riziko posturální hypotenze.

#### *Glukokortikoidy, tetrakosaktid*

Současné podávání těchto léčivých látek s eplerenonem může potenciálně snižovat antihypertenzní účinky eplerenonu (retence sodíku a tekutin).

#### Farmakokinetické interakce

Studie in vitro naznačují, že eplerenon neinhibuje izoenzymy CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 nebo CYP3A4. Eplerenon není substrátem ani inhibitorem P-glykoproteinu.

#### *Digoxin*

Je-li digoxin podáván současně s eplerenonem, zvyšuje se jeho AUC o 16% (90% CI: 4% - 30%). Opatrnost si vyžaduje podávání digoxinu v dávkách blízcích se horní hranici terapeutického rozmezí.

#### *Warfarin*

Při současném podávání warfarinu nebyly zaznamenány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce. Opatrnost si vyžaduje podávání warfarinu v dávkách blízcích se horní hranici terapeutického rozmezí.

#### *Substráty enzymu CYP3A4*

Výsledky farmakokinetických studií s pokusnými substráty enzymu CYP3A4, tj. s midazolamem a cisapridem, neprokázaly při podávání těchto léčivých látek současně s eplerenonem žádné významné farmakokinetické interakce.

#### *Inhibitory enzymu CYP3A4*

- Silné inhibitory enzymu CYP3A4: Je-li eplerenon podáván současně s látkami inhibujícími enzym CYP3A4, může dojít k významným farmakokinetickým interakcím. Při současném podání eplerenonu se silným inhibitorem enzymu CYP3A4 (ketokonazol 200 mg dvakrát denně) došlo ke 441% zvýšení AUC eplerenonu (viz bod 4.3). Současné užívání eplerenonu a silných inhibitorů enzymu CYP3A4, jako je např. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, nelfinavir, klarithromycin, telithromycin a nefazodon, je kontraindikováno (viz bod 4.3).

- Mírné až střední inhibitory enzymu CYP3A4: Současné podávání erytromycinu, sachinaviru, amiodaronu, diltiazemu, verapamilu nebo flukonazolu vede k významným farmakokinetickým interakcím s řádovým zvýšením AUC pohybujícím se od 98% do 187%. Při současném podávání těchto inhibitorů enzymu CYP3A4 by neměla denní dávka eplerenonu překročit 25 mg (viz bod 4.2).

#### *Induktory enzymu CYP3A4*

Současné podávání třezalky tečkované (silného induktoru enzymu CYP3A4) spolu s eplerenonem způsobilo 30% snížení AUC eplerenonu. Výraznější snížení AUC eplerenonu může nastat při použití silnějších induktorů enzymu CYP3A4 jako je rifampicin. Vzhledem k riziku snížené účinnosti eplerenonu při současném podávání silných induktorů enzymu CYP3A4 (rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, třezalka tečkovaná), není tato kombinace doporučována (viz bod 4.4).

#### *Antacida*

Na základě výsledků farmakokinetických klinických studií nejsou očekávány zvláštní interakce při současném použití antacid a eplerenonu.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Potřebné údaje o použití eplerenonu u těhotných žen nejsou dostupné. Studie na zvířatech neprokázaly přímé nebo nepřímé nežádoucí účinky na průběh těhotenství, embryofetální vývoj, porod a postnatální vývoj dítěte (viz bod 5.3). Eplerenon by měl být těhotným ženám předepisován se zvýšenou opatrností.

## Kojení

Není známo, zda-li dochází po perorálním podání eplerenonu k jeho vylučování do lidského mateřského mléka. Nicméně předklinické údaje ukázaly, že eplerenon a jeho metabolity jsou přítomny v mateřském mléce potkanů, a že mláďata vystavená eplerenonu touto cestou se vyvíjela normálně. Vzhledem k neznámým potenciálním nežádoucím účinkům na kojence, je nutno zvážit, zda-li přerušit kojení, nebo přerušit užívání léku matkou.

## Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o fertilitě u člověka.

### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Eplerenon nezpůsobuje ospalost nebo poruchu kognitivních funkcí, ale při řízení a obsluze strojů by se mělo počítat s možným rizikem vzniku závratí, které se mohou v průběhu léčby vyskytnout.

### 4.8 Nežádoucí účinky

Ve dvou studiích (EPHESUS a Eplerenon in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure Studie [EMPHASIS-HF]) byla celková incidence nežádoucích účinků zaznamenaná ve skupině léčené eplerenonem srovnatelná s incidencí nežádoucích účinků ve skupině s placebem.

*Níže jsou uvedené ty nežádoucí účinky, u nichž existuje pravděpodobná příčinná souvislost s léčbou a jejich incidence zde byla vyšší v porovnání se skupinou užívající placebo nebo jsou závažné a jejich incidence zde byla významně vyšší v porovnání se skupinou užívající placebo, nebo byly pozorovány po uvedení přípravku na trh. Nežádoucí účinky jsou uvedeny po orgánových systémech a s absolutní frekvencí. Frekvence výskytu je definována jako:*

*Velmi časté ( $\geq 1/10$ )*

*Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )*

*Méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ )*

*Vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ )*

*Velmi vzácné ( $< 1/10000$ )*

*Není známo (z dostupných údajů nelze určit).*

<b>Třídy orgánových systémů MedDRA</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
<b>Infekce a infestace</b> <i>Méně časté</i>	pyelonefritida, infekce, faryngitida
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b> <i>Méně časté</i>	eozinofilie
<b>Endokrinní poruchy</b> <i>Méně časté</i>	hypotyreóza
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b> <i>Časté</i>  <i>Méně časté</i>	hyperkalemie (viz body 4.3 a 4.4) , hypercholesterolemie hyponatremie, dehydratace, hypertriglyceridemie
<b>Psychiatrické poruchy</b> <i>Časté</i>	insomnie
<b>Poruchy nervového systému</b> <i>Časté</i> <i>Méně časté</i>	synkopa, závratě, bolesti hlavy hypestezie
<b>Srdeční poruchy</b> <i>Časté</i>  <i>Méně časté</i>	levostranné srdeční selhání, fibrilace síní tachykardie

<b>Cévní poruchy</b> <i>Časté</i> <i>Méně časté</i>	hypotenze arteriální trombóza končetin, ortostatická hypotenze
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b> <i>Časté</i>	kašel
<b>Gastrointestinální poruchy</b> <i>Časté</i> <i>Méně časté</i>	průjem, nauzea, zácpa, zvracení flatulence
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b> <i>Časté</i> <i>Méně časté</i>	vyrážka, pruritus angioedém, hyperhidróza
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b> <i>Časté</i> <i>Méně časté</i>	svalové křeče, bolest zad muskuloskeletální bolest
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b> <i>Časté</i>	porucha funkce ledvin (viz body 4.4 a 4.5)
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b> <i>Méně časté</i>	cholecystitida
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b> <i>Méně časté</i>	gynekomastie
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b> <i>Časté</i> <i>Méně časté</i>	astenie malátnost
<b>Vyšetření</b> <i>Časté</i> <i>Méně časté</i>	zvýšená močovina v krvi, zvýšený kreatinin v krvi snížení exprese receptoru epidermálního růstového faktoru, zvýšená glykemie

Ve studii EPHESES bylo zaznamenáno více případů cévní mozkové mrtvice u velmi starých pacientů ( $\geq 75$  let věku). Nicméně v incidenci cévní mozkové příhody u této věkové kategorie nebyl statisticky významný rozdíl mezi skupinou pacientů léčených eplerenonem (30) a skupinou užívající placebo (22). Ve studii EMPHASIS-HF bylo zaznamenáno 9 případů cévní mozkové příhody u starších ( $\geq 75$  let věku) pacientů ve skupině užívající eplerenon a 8 případů cévní mozkové příhody u pacientů ve skupině užívající placebo.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

#### **4.9 Předávkování**

Nebyly hlášeny nežádoucí účinky spojené s předávkováním eplerenonu u lidí. Jako nejpravděpodobnější klinická manifestace předávkování by se dala očekávat hypotenze nebo hyperkalemie. Eplerenon není odstranitelný hemodialýzou. Bylo prokázáno, že se eplerenon

významně váže na aktivní uhlí. Hrozí-li symptomatická hypotenze, měla by být zahájena podpůrná léčba. V případě výskytu hyperkalemie by měla být zahájena standardní léčba.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonist a aldosteronu, ATC kód: C03DA04.

#### Mechanismus účinku

Eplerenon je selektivnější pro rekombinantní lidské mineralokortikoidní receptory ve srovnání s vazbou na rekombinantní lidské glukokortikoidní receptory, receptory pro progesteron a androgeny. Eplerenon brání vazbě aldosteronu na mineralokortikoidní receptory; aldosteron je klíčový hormon v systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), který se účastní regulace krevního tlaku a patofyziologie KV chorob.

#### Farmakodynamické účinky

Bylo prokázáno, že eplerenon způsobuje trvalý vzestup plazmatické hladiny reninu a aldosteronu v důsledku inhibice negativní zpětné vazby aldosteronu na sekreci reninu. Z toho vyplývající zvýšená plazmatická reninová aktivita a cirkulující hladiny aldosteronu nepřevyšují účinek eplerenonu.

Ve studiích zabývajících se stanovením velikostí léčebné dávky u chronického srdečního selhání (NYHA klasifikace II-IV) mělo přidání eplerenonu ke standardní terapii za následek předpokládané, na dávce závislé zvýšení aldosteronu. Stejně tak v kardiorenální substudii studie EPHEUS, vedla terapie eplerenonem k významnému vzestupu hladiny aldosteronu. Tyto výsledky potvrzují blokádu mineralokortikoidních receptorů u pacientů s chronickým srdečním selháním.

Eplerenon byl hodnocen ve studii EPHEUS. EPHEUS byla dvojitě zaslepená, placebem kontrovaná studie trvající 3 roky a zahrnující 6632 subjektů s akutním IM, dysfunkcí levé komory (která byla stanovena pomocí měření ejekční frakce levé komory [LVEF]  $\leq 40\%$ ) a s klinickými známkami srdečního selhání. V průběhu 3 až 14 dnů (průměrně 7 dnů) po prodělání akutního IM dostávaly subjekty eplerenon nebo placebo, jako doplněk standardní terapie, a to v počáteční dávce 25 mg jednou denně. Tato dávka byla titrována po dobu 4 týdnů do cílové dávky 50 mg jednou denně, pokud hladiny plazmatického draslíku dosahovaly hodnot  $< 5,0$  mmol/l. V průběhu léčby dostávaly subjekty standardní léčbu včetně acetylsalicylové kyseliny (92%), ACE inhibitorů (90%), beta-blokátorů (83%), nitrátů (72%), kličkových diuretik (66%) nebo inhibitorů HMG CoA reductázy (60%).

Ve studii EPHEUS byly dva primární cílové hodnocené parametry (endpointy): celková mortalita a kombinace úmrtí na KV onemocnění nebo hospitalizace z kardiovaskulárních příčin; 14,4% subjektů užívajících eplerenon a 16,7% subjektů užívajících placebo zemřelo, zatímco 26,7% subjektů užívajících eplerenon a 30,0% subjektů užívajících placebo zemřelo nebo bylo hospitalizováno z KV příčin. Podle studie EPHEUS snižoval tedy eplerenon celkovou mortalitu o 15% (RR 0,85; 95% CI, 0,75-0,96;  $p = 0,008$ ) ve srovnání s placebem, a to primárním snížením KV mortality. Riziko KV smrti nebo KV hospitalizace bylo s eplerenonem sníženo o 13% (RR 0,87; 95% CI, 0,79-0,95;  $p = 0,002$ ). Absolutní snížení rizika celkové mortality a KV smrti/hospitalizace činilo 2,3% resp. 3,3%. Klinická účinnost byla prokázána primárně při zahájení léčby u subjektů  $< 75$  let věku. Přínos léčby u subjektů ve věku nad 75 let nebyl zjevný. Funkční klasifikace NYHA se zlepšila nebo zůstala stejná u statisticky významně většího počtu subjektů užívajících eplerenon oproti subjektům užívajícím placebo. Incidence hyperkalemie byla 3,4% ve skupině s eplerenonem oproti 2,0% ve skupině s placebem ( $p < 0,001$ ). Incidence hypokalemie byla 0,5% ve skupině s eplerenonem oproti 1,5% ve skupině s placebem ( $p < 0,001$ ).

V průběhu farmakokinetických studií byly hodnoceny elektrokardiografické změny u 147 zdravých jedinců a byly zaznamenány nejednoznačné účinky eplerenonu na srdeční frekvenci, šíři QRS, PR nebo QT interval.



Ve studii EMPHASIS-HF byl hodnocen účinek eplerenonu jako doplňku standardní terapie na klinický výsledek u subjektů se systolickým srdečním selháním a mírnými symptomy (funkční třída NYHA II).

Subjekty byly zahrnuty do studie, pokud dosáhly 55 let věku, měli LVEF  $\leq 30\%$  nebo LVEF  $\leq 35\%$ , a doba trvání QRS  $>130$  ms, kteří byly buď hospitalizováni z KV důvodů 6 měsíců před zahrnutím do studie nebo měly plazmatickou hladinu natriuretického peptidu typu B (BNP) alespoň 250 pg/ml nebo plazmatickou hladinu N-terminálního propeptidu typu B (NT-proBNP) alespoň 500 pg/ml u mužů (750 pg/ml u žen). Počáteční dávka eplerenonu byla 25 mg jednou denně. Po 4 týdnech byla dávka navýšena na 50 mg jednou denně pokud sérové hladiny draslíku byly  $< 5,0$  mmol/l. Eventuálně, pokud odhad glomerulární filtrace byl v rozmezí 30-49 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, byla počáteční dávka eplerenonu 25 mg každý druhý den. Tato dávka pak byla navýšena na 25 mg jednou denně.

Celkem bylo randomizováno pro léčbu eplerenonem nebo placebem 2 737 subjektů (dvojitě zaslepení) s výchozí léčbou diuretiky (85%), ACE inhibitory (78%), blokátory receptoru pro angiotenzin II (19%), beta-blokátory (87%), antitrombotiky (88%) hypolipidemiky (63%) a glykosidy (27%). Průměrná hodnota LVEF byla 26% a průměrná doba trvání QRS byla 122 ms. Většina subjektů (83,4%) byla již hospitalizována z kardiovaskulárních příčin během 6 měsíců randomizace, z toho okolo 50% z nich z důvodu srdečního selhání. Okolo 20% subjektů mělo implantováno defibrilátory nebo byly na kardiální resynchronizační terapii.

Primární cílový parametr, úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace v důsledku srdečního selhání, se vyskytl u 249 (18,3%) subjektů ve skupině léčené eplerenonem a u 356 (25,9%) subjektů ve skupině léčené placebem (RR 0,63, 95% CI, 0,54-0,74;  $p < 0,001$ ). Účinek eplerenonu na primární cílový parametr byl shodný u všech předem stanovených podskupin.

Sekundární cílový parametr celkové mortality byl ve skupině užívající eplerenon u 171 (12,5%) subjektů a u 213 (15,5%) subjektů ve skupině užívající placebo (RR 0,76; 95% CI, 0,62-0,93;  $p = 0,008$ ). Úmrtí z KV příčin bylo hlášeno u 147 (10,8%) subjektů ve skupině užívající eplerenon a u 185 (13,5%) subjektů ve skupině užívající placebo (RR 0,76; 95% CI, 0,61-0,94;  $p = 0,01$ ).

Během studie byla hlášena hyperkalemie (sérová hladina draslíku  $> 5,5$  mmol/l) u 158 (11,8%) subjektů ve skupině užívající eplerenon a u 96 (7,2%) subjektů ve skupině užívající placebo ( $p < 0,001$ ). Hypokalemie, definovaná jako sérové hladiny draslíku  $< 4,0$  mmol/l, byla statisticky nižší u eplerenonu v porovnání s placebem (38,9% u eplerenonu v porovnání s 48,4 % u placebo,  $p < 0,0001$ ).

#### Pediatrická populace

Eplerenon nebyl zkoumán u pediatrických subjektů se srdečním selháním.

V 10týdenní studii pediatrických subjektů s hypertenzí (ve věku od 4 do 16 let,  $n=304$ ), eplerenon při dávkách (od 25 mg až do 100 mg za den), které představovaly stejnou expozici jako u dospělých, účinně snižoval krevní tlak. V této studii a v 1leté studii pediatrické bezpečnosti u 149 subjektů (ve věku od 5 do 17 let) byl bezpečnostní profil podobný tomu u dospělých. Eplerenon nebyl zkoumán u subjektů s hypertenzí mladších 4 let, protože studie u starších pediatrických subjektů prokázala nedostatek účinnosti (viz bod 4.2).

Jakýkoliv (dlouhodobý) účinek na hormonální stav u pediatrických pacientů nebyl zjišťován.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Celková systémová biologická dostupnost eplerenonu je 69% při podání 100 mg tablety perorálně.. Maximální plazmatické koncentrace jsou dosaženy přibližně za 1,5 až 2 hodiny. Jak vrcholová plazmatická koncentrace ( $C_{max}$ ), tak plocha pod křivkou (AUC), rostou úměrně v rozmezí dávek 10 mg až 100 mg, s méně významnou úměrou při dávkách nad 100 mg. Ustálený stav je dosažen v průběhu 2 dnů. Absorpce není ovlivněna jídelm.

### Distribuce

Vazba eplerenonu na plazmatické proteiny je okolo 50% a eplerenon se primárně váže na alfa 1-kyselé glykoproteiny. Zdánlivý distribuční objem v ustáleném stavu je odhadován na 42-90 litrů. Eplerenon se neváže přednostně na červené krvinky.

### Biotransformace

Metabolismus eplerenonu je primárně zprostředkován CYP3A4. V lidské plazmě nebyly nalezeny aktivní metabolity eplerenonu.

### Eliminace

Méně než 5% dávky eplerenonu je vylučováno v nezměněné podobě močí a stolicí. Po perorálním podání jedné značené dávky bylo vyloučeno přibližně 32% dávky stolicí a přibližně 67% močí. Eliminační poločas eplerenonu činí přibližně 3 až 6 hodin. Zdánlivá plazmatická clearance je přibližně 10 l/hod.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Věk, pohlaví a rasa*

Farmakokinetika eplerenonu v dávce 100 mg jednou denně byla zkoumána u starších lidí ( $\geq 65$  let), mužů, žen a u černochů. Farmakokinetika eplerenonu se významně nelišila mezi muži a ženami. V ustáleném stavu měli starší pacienti ve srovnání s mladšími (18 až 45 let) zvýšenou  $C_{max}$  (22%) a AUC (45%). U černochů byla v ustáleném stavu  $C_{max}$  o 19% a AUC o 26% nižší (viz bod 4.2).

#### *Pediatriká populace*

Populační farmakokinetický model koncentrací eplerenonu ze dvou studií u 51 pediatrických subjektů s hypertenzí ve věku 4–16 let ukázal, že tělesná hmotnost pacienta měla statisticky významný vliv na distribuční objem eplerenonu, ale ne na jeho clearance. Distribuční objem eplerenonu a vrcholová expozice u těžších pediatrických pacientů jsou předpokládány stejné jako u dospělých s podobnou tělesnou hmotností; u lehčího 45kg pacienta je distribuční objem přibližně o 40 % nižší a vrcholová expozice je předpokládána vyšší než u typických dospělých. Léčba eplerenonem byla u pediatrických pacientů zahájena dávkami 25 mg jednou denně a navýšena na 25 mg dvakrát denně po 2 týdnech případně na 50 mg dvakrát denně, pokud to bylo klinicky indikováno. Při těchto dávkách nebyly nejvyšší pozorované koncentrace eplerenonu u pediatrických pacientů podstatně vyšší než ty u dospělých se zahájením dávky 50 mg jednou denně.

#### *Renální insuficience*

Farmakokinetika eplerenonu byla zkoumána u pacientů s různým stupněm renální insuficience a u pacientů podstupujících hemodialýzu. Ve srovnání s kontrolními jedinci byla AUC a  $C_{max}$  v ustáleném stavu o 38% resp. 24% vyšší u pacientů se závažnou renální insuficiencí a o 26% resp. 3% nižší u pacientů podstupujících hemodialýzu. Nebyl zaznamenán žádný vztah mezi plazmatickou clearancí eplerenonu a clearancí kreatininu. Eplerenon není odstranitelný hemodialýzou (viz bod 4.4).

#### *Jaterní insuficience*

Farmakokinetika eplerenonu 400 mg byla zkoumána a srovnávána u pacientů s mírnou jaterní insuficiencí (třída B podle Child-Pugh) a u jedinců s normálními jaterními funkcemi.  $C_{max}$  a AUC v ustáleném stavu byla zvýšena o 3,6% resp. 42% (viz bod 4.2). Protože použití eplerenonu nebylo hodnoceno u pacientů se závažnou jaterní insuficiencí, je eplerenon u této skupiny pacientů kontraindikován (viz bod 4.3).

#### *Srdeční selhání*

Farmakokinetika eplerenonu 50 mg byla zkoumána u pacientů se srdečním selháním (třída NYHA II-IV). Ve srovnání se zdravými jedinci odpovídajícího věku, hmotnosti a pohlaví byla AUC a  $C_{max}$  ustáleného stavu u pacientů se srdečním selháním o 38% resp. 30% vyšší. Ve shodě s těmito výsledky prokázala populační farmakokinetická analýza eplerenonu v podskupině pacientů ze studie EPHEBUS, že clearance eplerenonu byla u pacientů se srdečním selháním podobná clearance u zdravých starších osob.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve farmakologických studiích toxicity byla po opakovaném podávání u potkanů a psů zaznamenána atrofie prostaty po expozicích mírně převyšujících klinické expoziční hladiny. Změny prostaty nebyly spojeny s nežádoucími funkčními následky. Klinický význam těchto nálezů není znám.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Jádro tablety:

Monohydrát laktosy  
Mikrokryсталická celulóza (E460)  
Sodná sůl kroskarmelosy (E468)  
Hypromelosa (E464)  
Natrium-lauryl-sulfát  
Mastek (E553b)  
Magnesium-stearát (E470b)

#### Potahová vrstva tablety:

##### *Potahová soustava Opadry žlutá:*

Hypromelosa (E464)  
Oxid titaničitý (E171)  
Makrogol 400  
Polysorbát 80 (E433)  
Žlutý oxid železitý (E172)  
Červený oxid železitý (E172)

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Žádné zvláštní podmínky pro uchovávání nejsou nutné.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Neprůhledné PVC/Al blistry obsahující 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 nebo 200 tablet.

Neprůhledné PVC/Al blistry s perforovanými dávkovacími jednotkami obsahující 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1, 100 x 1 nebo 200 x 1 (10 balení po 20 x 1) tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

INSPRA 50 mg: 34/012/06-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

25.1. 2006/27.4.2009

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

2.3.2017