

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Apleria 25 mg filmom obložene tablete  
Apleria 50 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

25 mg: Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg eplerenona.  
50 mg: Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg eplerenona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza hidrat

25 mg: Jedna filmom obložena tableta sadrži 34,5 mg laktoza hidrata.  
50 mg: Jedna filmom obložena tableta sadrži 69 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

25 mg: Žute, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete, s oznakom 25 na jednoj strani.  
Dimenzije: promjer 6 mm.  
50 mg: Žute, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete, s oznakom 50 na jednoj strani.  
Dimenzije: promjer 7,5 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Eplerenon se primjenjuje:

- kao dodatak standardnoj terapiji uključujući beta-blokatore, radi smanjenja rizika od kardiovaskularnog (KV) mortaliteta i morbiditeta u stabilnih bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke (LVEF  $\leq$  40%) i kliničkim znacima zatajenja srca nakon nedavno preboljelog infarkta miokarda (IM).
- kao dodatak standardnoj optimalnoj terapiji u svrhu smanjenja rizika od KV mortaliteta i morbiditeta u odraslih bolesnika sa (kroničnim) zatajenjem srca NYHA (New York Heart Association) klase II i sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke (LVEF  $\leq$  30%) (vidjeti dio 5.1).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

U svrhu individualnog prilagođavanja doze, dostupne su tablete od 25 mg i 50 mg. Maksimalna doza je 50 mg na dan.

*Za bolesnike sa zatajenjem srca nakon IM-a*

Preporučena doza održavanja eplerenona je 50 mg jednom na dan. Liječenje se mora započeti dozom od 25 mg jednom na dan te je titrirati, po mogućnosti unutar 4 tjedna, do ciljane doze od 50 mg

jednom na dan, uzimajući u obzir razinu kalija u serumu (vidjeti Tablicu 1). Liječenje eplerenonom obično treba započeti unutar 3-14 dana nakon akutnog IM-a.

#### *Za bolesnike s (kroničnim) zatajenjem srca NYHA klase II*

Za bolesnike s kroničnim zatajenjem srca NYHA klase II liječenje se mora započeti dozom od 25 mg jedanput na dan i titrirati do ciljane doze od 50 mg jednom dnevno po mogućnosti unutar 4 tjedna; uzimajući u obzir razinu kalija u serumu (vidjeti Tablicu 1 i dio 4.4).

Bolesnici čija je serumska vrijednost kalija > 5,0 mmol/l ne smiju započeti liječenje eplerenonom (vidjeti dio 4.3).

Razina kalija u serumu mora se odrediti prije početka liječenja eplerenonom, unutar prvog tjedna liječenja te mjesec dana nakon početka liječenja ili prilagodbe doze. Nakon toga, serumske vrijednosti kalija moraju se procjenjivati povremeno, prema potrebi.

Nakon početka liječenja, doza se treba prilagoditi prema razini kalija u serumu, kako je prikazano u Tablici 1.

Tablica 1: Prilagođavanje doze nakon početka liječenja

Kalij u serumu (mmol/L)	Djelovanje	Prilagođavanje doze
< 5,0	Povećavanje	25 mg svaki drugi dan do 25 mg jednom na dan 25 mg jednom na dan do 50 mg jednom na dan
5,0 – 5,4	Održavanje	Bez prilagođavanja doze
5,5 – 5,9	Smanjivanje	50 mg jednom na dan do 25 mg jednom na dan 25 mg jednom na dan do 25 mg svaki drugi dan 25 mg svaki drugi dan do prekida
≥ 6,0	Prekid	-

Nakon prekida primjene eplerenona zbog serumske vrijednosti kalija ≥ 6,0 mmol/L, eplerenon se ponovno može početi primjenjivati u dozi od 25 mg svaki drugi dan kad vrijednosti kalija padnu ispod 5,0 mmol/l.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost eplerenona u djece i adolescenata nije utvrđena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2.

#### *Starije osobe*

U starijih osoba nije potrebno prilagođavanje početne doze. U starijih bolesnika povećan je rizik od hiperkalijemije zbog s dobi povezanog smanjenja funkcije bubrega. Taj se rizik može dodatno povećati uz komorbiditet povezan s povećanom sustavnom izloženošću lijeku, posebice blago do umjereno oštećenje funkcije jetre. Preporuča se povremeno praćenje kalija u serumu (vidjeti dio 4.4).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavanje početne doze. Preporuča se povremeno praćenje kalija u serumu s prilagođavanjem doze prema Tablici 1.

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl 30-60 ml/min) mora se započeti s dozom od 25 mg svaki drugi dan i doza se mora prilagoditi prema razini kalija (vidjeti Tablicu 1). Preporuča se povremeno praćenje kalija u serumu (vidjeti dio 4.4).

Nema iskustva u bolesnika sa CrCl < 50 ml/min sa srčanim zatajenjem nakon infarkta miokarda. U tih bolesnika nužan je oprez pri primjeni eplerenona. Doze iznad 25 mg dnevno nisu ispitivane u bolesnika s CrCl < 50 ml/min.

Primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl < 30 ml/min) je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Eplerenon se ne može dijalizirati.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre prilagođavanje početne doze nije potrebno. Zbog povećane sustavne izloženosti eplerenonu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, preporuča se često i redovito praćenje kalija u serumu u tih bolesnika, osobito u starijih (vidjeti dio 4.4).

#### *Istodobno liječenje*

U slučaju istodobnog liječenja blagim do umjerenim CYP3A4 inhibitorima, npr. amiodaronom, diltiazemom i verapamilom, liječenje se može započeti dozom od 25 mg jednom na dan. Maksimalna doza ne smije biti veća od 25 mg jednom na dan (vidjeti dio 4.5).

#### Način primjene

Eplerenon se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici s vrijednostima kalija u serumu > 5,0 mmol/l na početku liječenja
- Bolesnici s teškom bubrežnom insuficijencijom (eGFR < 30 ml po minuti na 1,73 m<sup>2</sup>)
- Bolesnici s teškom insuficijencijom jetre (Child-Pugh stupanj C)
- Bolesnici koji uzimaju diuretike koji štede kalij ili jake inhibitore CYP3A4 (npr. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromicin, telitromicin i nefazodon) (vidjeti dio 4.5)
- Kombinacija inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitora) i blokatora angiotenzinskih receptora (ARB) s eplerenonom

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### *Hiperkalijemija*

Sukladno njegovu mehanizmu djelovanja, pri primjeni eplerenona može doći do hiperkalijemije. U svih bolesnika moraju se pratiti serumske vrijednosti kalija na početku liječenja i pri promjeni u doziranju. Nakon toga, preporuča se povremeno praćenje, posebice u bolesnika u kojih postoji rizik od razvoja hiperkalijemije, kao što su stariji bolesnici, bolesnici s bubrežnom insuficijencijom (vidjeti dio 4.2) i dijabetičari. Po započetom liječenju eplerenonom ne preporuča se primjena nadomjestaka kalija, radi povećanog rizika od hiperkalijemije. Pokazalo se da sniženje doze eplerenona uzrokuje smanjenje vrijednosti kalija u serumu. Jedno je ispitivanje pokazalo da se dodavanjem hidroklorotiazida eplerenonu neutralizira porast kalija u serumu.

Rizik od hiperkalijemije može se povećati kad se eplerenon koristi u kombinaciji s inhibitorom ACE i/ili ARB. Kombinacija inhibitora ACE i blokatora ARB s eplerenonom ne smije se koristiti (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Moraju se redovito pratiti vrijednosti kalija u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, uključujući dijabetičku mikroalbuminuriju. Rizik od hiperkalijemije raste smanjivanjem funkcije bubrega. Iako su podaci dobiveni u *Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study* (EPHESUS) studiji, koji se odnose na bolesnike s dijabetesom tipa 2 i mikroalbuminurijom, ograničeni, u ovog je malog broja bolesnika uočena povećana pojava hiperkalijemije. Stoga ovi bolesnici moraju biti liječeni uz oprez. Eplerenon se ne uklanja hemodijalizom.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh stupanj A i B) nije uočen porast kalija u serumu iznad 5,5 mmol/l. U tih bolesnika moraju se pratiti razine elektrolita. Budući da primjena eplerenona u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre nije ispitivana, u njih je primjena eplerenona kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

#### *Induktori CYP3A4*

Ne preporuča se istodobna primjena eplerenona i jakih CYP3A4 induktora (vidjeti dio 4.5).

Litij, ciklosporin i takrolimus moraju se izbjegavati za vrijeme liječenja eplerenomom (vidjeti dio 4.5).

Apleria sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Apleria sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Farmakodinamičke interakcije

##### *Diuretici koji štede kalij i nadomjesci kalija*

Eplerenon se ne smije primjenjivati u bolesnika koji se liječe diureticima koji štede kalij i nadomjescima kalija, radi povećanog rizika od hiperkalijemije (vidjeti dio 4.3). Diuretici koji štede kalij mogu također pojačati učinak antihipertenziva i drugih diuretika.

##### *ACE inhibitori, ARB*

Rizik od hiperkalijemije može se povećati kad se eplerenon koristi u kombinaciji s inhibitorom ACE i/ili blokatorom angiotenzinskih receptora (ARB). Preporuča se pomno praćenje kalija u serumu i funkcije bubrega, posebice u bolesnika u kojih postoji rizik od oštećenja funkcije bubrega, npr. u starijih osoba. Trostruka kombinacija inhibitora ACE i ARB s eplerenomom ne smije se koristiti (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

##### *Litij*

Nisu provedena ispitivanja interakcija eplerenona i litija. Međutim, toksičnost litija zabilježena je u bolesnika istodobno liječenih litijem i diureticima te ACE inhibitorima (vidjeti dio 4.4). Mora se izbjegavati istodobna primjena eplerenona i litija. Ako je ova kombinacija nužna, moraju se pratiti plazmatske koncentracije litija (vidjeti dio 4.4).

##### *Ciklosporin, takrolimus*

Ciklosporin i takrolimus mogu izazvati oštećenje funkcije bubrega i tako povećati rizik od hiperkalijemije. Mora se izbjegavati istodobna primjena eplerenona i ciklosporina ili takrolimusa. U slučaju potrebe primjene ciklosporina i takrolimusa tijekom liječenja eplerenomom, preporučuje se pomno pratiti kalij u serumu te funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).

##### *Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i)*

Liječenje ovim lijekovima može izazvati akutno zatajenje bubrega zbog njihova direktnog djelovanja na glomerularnu filtraciju, posebice u rizičnih bolesnika (starijih i/ili dehidriranih). Bolesnike koji primaju eplerenon i nesteroidne protuupalne lijekove mora se adekvatno hidrirati te pratiti njihovu bubrežnu funkciju prije početka liječenja.

##### *Trimetoprim*

Istodobna primjena trimetoprime i eplerenona povećava rizik od hiperkalijemije. Stoga se mora pratiti kalij u serumu kao i funkcija bubrega, posebice u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega te u starijih

osoba.

#### *Alfa-1-blokatori (npr. prazosin, alfuzosin)*

U slučaju kombinacije eplerenona i alfa-1 blokatora postoji mogućnost pojačanog hipotenzivnog učinka i/ili posturalne hipotenzije. Preporuča se klinički nadzor zbog mogućnosti posturalne hipotenzije tijekom istodobne primjene alfa-1 blokatora.

#### *Triciklički antidepressivi, neuroleptici, amifostin, baklofen*

Istodobna primjena ovih lijekova i eplerenona može pojačati antihipertenzivne učinke i povećati rizik od posturalne hipotenzije.

#### *Glukokortikoidi, tetrakozaktid*

Istodobna primjena ovih lijekova i eplerenona može umanjiti antihipertenzivne učinke (retencija natrija i tekućine).

#### Farmakokinetičke interakcije

*In vitro* ispitivanja ukazuju da eplerenon nije inhibitor izozima CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 ili CYP3A4. Eplerenon nije ni supstrat niti inhibitor P-glikoproteina.

#### *Digoksin*

Sustavna izloženost (AUC - površina ispod krivulje) digoksinu raste za 16% (90% CI: 4% - 30%) u slučaju istodobne primjene s eplerenonom. Nužan je oprez u slučajevima kad je doza digoksina blizu gornje granice terapijskog raspona.

#### *Varfarin*

Nisu zapažene klinički značajne farmakokinetičke interakcije s varfarinom. Nužan je oprez u slučajevima kad je doza varfarina blizu gornje granice terapijskog raspona.

#### *Supstrati CYP3A4*

Rezultati farmakokinetičkih ispitivanja s ciljnim supstratima CYP3A4, midazolamom i cisapridom, nisu pokazali značajne farmakokinetičke interakcije u slučaju primjene tih lijekova istodobno s eplerenonom.

#### *Inhibitori CYP3A4*

- Jaki inhibitori CYP3A4: Istodobnom primjenom eplerenona i lijekova koji inhibiraju enzim CYP3A4 može doći do značajnih farmakokinetičkih interakcija. Jaki CYP3A4 inhibitor (ketokonazol 200 mg dvaput na dan) izazvao je povećanje AUC (površine ispod krivulje) eplerenona za 441% (vidjeti dio 4.3). Kontraindicirana je istodobna primjena eplerenona i jakih inhibitora CYP3A4 poput ketokonazola, itraconazola, ritonavira, nelfinavira, klaritromicina, telitromicina i nefazodona (vidjeti dio 4.3).
- Blagi do umjereni inhibitori CYP3A4: Istodobna primjena s eritromicinom, sakvinavirom, amiodaronom, diltiazemom, verapamilom ili flukonazolom dovela je do značajnih farmakokinetičkih interakcija, uz proporcionalno povećanje AUC (površine ispod krivulje) od 98% do 187%. Stoga doza eplerenona ne smije biti viša od 25 mg dnevno kad se primjenjuje istodobno s blagim do umjerenim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.2).

## Induktori CYP3A4

Istodobna primjena gospine trave (jaki induktor CYP3A4) i eplerenona uzrokovala je smanjenje AUC (površine ispod krivulje) eplerenona od 30%. Do izraženijeg smanjenja AUC (površine ispod krivulje) eplerenona može doći primjenom jačih induktora CYP3A4, poput rifampicina. Zbog rizika smanjene djelotvornosti eplerenona, ne preporuča se istodobna primjena jakih induktora CYP3A4 (rifampicina, karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala, gospine trave) i eplerenona (vidjeti dio 4.4).

## Antacidi

Na temelju rezultata jednog farmakokinetičkog kliničkog ispitivanja, ne očekuje se značajna interakcija kad se antacidi primjenjuju istodobno s eplerenonom.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni eplerenona u trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na izravne ili neizravne štetne učinke na graviditet, embriofetalni razvoj, porod te postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Nužan je oprez pri propisivanju eplerenona trudnicama.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se eplerenon u majčino mlijeko nakon peroralne primjene. Međutim, pretklinički podaci pokazuju da su eplerenon i/ili metaboliti prisutni u majčinom mlijeku u štakora, te da se mladunčad štakora izložena eplerenonu tim putem razvija normalno. Budući da nije poznato postoji li mogućnost nastanka nuspojava u dojenčeta, mora se donijeti odluka treba li prekinuti dojenje ili liječenje eplerenonom, uzimajući u obzir važnost lijeka za majku.

### Plodnost

Nema dostupnih podataka o plodnosti u ljudi.

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju eplerenona na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Iako eplerenon ne izaziva omamljenost ili slabljenje kognitivnih funkcija, pri upravljanju vozilima ili strojevima mora se uzeti u obzir da tijekom liječenja može doći do omaglice.

## 4.8 Nuspojave

U dva ispitivanja (EPHESUS i *Eplerenone in Mild Patients Hospitalisation and Survival Study in Heart Failure* [EMPHASIS-HF]), cjelokupna incidencija štetnih događaja zabilježenih s eplerenonom bila je slična placebo.

Niže navedene nuspojave su one za koje se sumnja da su povezane s liječenjem te su se javile češće nego u skupini bolesnika koji su dobivali placebo ili su ozbiljne i javile su se značajno češće nego u skupini bolesnika koji su dobivali placebo ili su bile uočene tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka na tržište. Nuspojave su navedene prema organskim sustavima i apsolutnoj učestalosti. Učestalost je definirana kao:

- Vrlo često ( $\geq 1/10$ )
- Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )
- Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )
- Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )
- Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Tablica 2: učestalost nuspojava u placebo kontroliranim studijama eplerenona

<b>Klasifikacije organskih sustava</b>	<b>Nuspojave</b>
<b>Infekcije i infestacije</b> <i>Manje često</i>	pielonefritis, infekcija, faringitis
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b> <i>Manje često</i>	eozinofilija
<b>Endokrini poremećaji</b> <i>Manje često</i>	hipotireoza
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b> <i>Često</i> <i>Manje često</i>	hiperkalijemija (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4), hiperkolesterolemija hiponatrijemija, dehidracija, hipertrigliceridemija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b> <i>Često</i>	insomnia
<b>Poremećaji živčanog sustava</b> <i>Često</i> <i>Manje često</i>	sinkopa, omaglica, glavobolja hipoestezija
<b>Srčani poremećaji</b> <i>Često</i> <i>Manje često</i>	zatajenje lijevog ventrikula, fibrilacija atrija tahikardija
<b>Krvožilni poremećaji</b> <i>Često</i> <i>Manje često</i>	hipotenzija tromboza perifernih arterija, ortostatska hipotenzija
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</b> <i>Često</i>	kašalj
<b>Poremećaji probavnog sustava</b> <i>Često</i> <i>Manje često</i>	proljevanje, mučnina, konstipacija, povraćanje nadutost
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b> <i>Često</i> <i>Manje često</i>	osip, svrbež angioedem, hiperhidroza
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b> <i>Često</i> <i>Manje često</i>	mišićni spazam, bol u leđima bolovi u mišićima i kostima
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b> <i>Često</i>	oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)
<b>Poremećaji jetre i žuči</b> <i>Manje često</i>	kolecistitis
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b> <i>Manje često</i>	ginekomastija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b> <i>Često</i> <i>Manje često</i>	astenija malaksalost
<b>Pretrage</b> <i>Često</i>  <i>Manje često</i>	povišena razina uree u krvi, povišena razina kreatinina u krvi smanjena razina receptora epidermalnog faktora rasta, povišena razina glukoze u krvi

U ispitivanju EPHEMUS zabilježen je veći broj slučajeva moždanog udara u vrlo staroj dobnoj skupini ( $\geq 75$  godina starosti). Međutim, nije bilo statistički značajne razlike u pojavi moždanog udara između skupine koja je dobivala eplerenon (30) i skupine na placebo (22). U EMPHASIS-HF, broj slučajeva moždanog udara u vrlo starih osoba ( $\geq 75$  godina) bio je 9 u grupi s eplerenonom te 8 u grupi s placebo.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

### **4.9 Predoziranje**

Nisu zabilježeni slučajevi štetnih događaja povezani s predoziranje eplerenonom u ljudi. Može se pretpostaviti da će se predoziranje u ljudi najvjerojatnije očitovati hipotenzijom ili hiperkalijemijom. Eplerenon se ne može ukloniti hemodijalizom. Pokazalo se da se eplerenon u velikoj mjeri veže na aktivni ugljen. U slučaju pojave simptomatske hipotenzije, treba započeti suportivno liječenje. U slučaju razvoja hiperkalijemije, treba započeti standardno liječenje.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Diuretici; antagonisti aldosterona, ATK oznaka: C03DA04.

#### Mehanizam djelovanja

Eplerenon je relativno selektivan u vezanju na rekombinantne ljudske mineralokortikoidne receptore u usporedbi s njegovim vezanjem na rekombinantne ljudske glukokortikoidne, progesteronske i androgenske receptore. Eplerenon sprječava vezanje aldosterona, ključnog hormona u sustavu renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), koji ima ulogu u regulaciji krvnog tlaka kao i u patofiziologiji KV bolesti.

#### Farmakodinamički učinci

Pokazalo se da eplerenon izaziva održivi porast renina u plazmi te aldosterona u serumu, što je u skladu s inhibicijom negativne regulatorne povratne sprege aldosterona na izlučivanje renina. Posljedični porast reninske aktivnosti u plazmi te razine cirkulirajućeg aldosterona ne nadjačava učinke eplerenona.

U ispitivanjima određivanja doza u kroničnom zatajenju srca (NYHA klasifikacija II-IV), dodavanje eplerenona standardnom liječenju rezultiralo je očekivanim, o dozi ovisnim, porastom aldosterona. Slično, u kardiorrenalnoj podstudiji u okviru kliničkog ispitivanja EPHEMUS, liječenje eplerenonom izazvalo je značajni porast aldosterona. Ti rezultati potvrđuju blokadu mineralokortikoidnih receptora u tim skupinama.

Eplerenon je ispitivan u okviru EPHEMUS studije. EPHEMUS studija je bila dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje u trajanju od 3 godine, provedeno na 6632 subjekta s akutnim IM-om, disfunkcijom lijeve klijetke (izraženom ejijskom frakcijom lijeve klijetke [LVEF]  $\leq 40\%$ ) te kliničkim znacima zatajenja srca. Unutar 3 do 14 dana (u prosjeku 7 dana) nakon akutnog IM-a, subjektima je dodatno primjenjivan eplerenon ili placebo uz standardno liječenje, u početnoj dozi od 25 mg jednom na dan, uz titraciju do ciljane doze od 50 mg jednom na dan nakon 4 tjedna, pod uvjetom da je kalij u serumu bio  $< 5,0$  mmol/l. Za vrijeme ispitivanja subjekti su dobivali standardnu terapiju, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu (92%), ACE inhibitore (90%), beta-blokatore (83%), nitrate



(72%), diuretike Henleove petlje (66%) ili inhibitore HMG CoA reduktaze (60%).

U kliničkom ispitivanju EPHEBUS, dodatni primarni ishodi bili su smrtnost od bilo kojeg uzroka te kombinirani ishod kardiovaskularne smrti ili hospitalizacija zbog kardiovaskularnih razloga; 14,4% subjekata na eplerenonu i 16,7% subjekata na placebo umrlo je uslijed različitih uzroka, dok je 26,7% subjekata na eplerenonu i 30% subjekata na placebo dostiglo kombinirani primarni ishod kardiovaskularne smrti ili hospitalizacije. Tako je u EPHEBUS ispitivanju eplerenon umanjio rizik od smrti od bilo kojeg uzroka za 15% (RR 0,85; 95% CI, 0,75-0,96;  $p = 0,008$ ) u usporedbi s placebo, uglavnom zahvaljujući smanjenju KV smrtnosti. Rizik kardiovaskularne smrti ili hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga u skupini koja je uzimala eplerenon smanjen je za 13% (RR 0,87; 95% CI, 0,79-0,95;  $p = 0,002$ ). Apsolutno smanjenje rizika za ishod smrti od bilo kojeg uzroka iznosilo je 2,3%, a kardiovaskularne smrtnosti/hospitalizacije 3,3%. Klinička djelotvornost eplerenona prvenstveno se pokazala u bolesnika mlađih od 75 godina. Korist terapije u subjekata starijih od 75 godina nije potpuno razjašnjena. U subjekata koji su dobivali eplerenon došlo je do poboljšanja NYHA funkcionalne klasifikacije ili je ona ostala ista u statistički značajno većem udjelu nego u bolesnika na placebo. Incidencija hiperkalijemije iznosila je 3,4% u skupini na eplerenonu u odnosu na 2,0% u skupini na placebo ( $p < 0,001$ ). Incidencija hipokalijemije iznosila je 0,5% u skupini na eplerenonu u odnosu na 1,5% u skupini na placebo ( $p < 0,001$ ).

Nisu zabilježeni dosljedni učinci eplerenona na frekvenciju srca, trajanje QRS intervala te PR ili QT intervale u 147 zdravih ispitanika koji su sudjelovali u farmakokinetičkim ispitivanjima u kojima su se ispitivale elektrokardiografske promjene.

U EMPHASIS-HF ispitivanju ispitivan je učinak eplerenona kao dodatka standardnoj terapiji na kliničke ishode u subjekata sa sistoličkim zatajenjem srca i blagim simptomima (NYHA funkcijska klasa II).

Subjekti su bili uključeni ako su imali barem 55 godina, ako su imali LVEF  $\leq 30\%$  ili LVEF  $\leq 35\%$ , uz trajanje QRS od  $> 130$  msec, i bili su hospitalizirani zbog KV razloga 6 mjeseci prije uključivanja ili su imali razinu natriuretskog peptida B-tipa (BNP) u plazmi od barem 250 pg/ml ili razinu N-terminalnog pro-BNP-a u plazmi od barem 500 pg/ml u muškaraca (750 pg/ml u žena). Eplerenon se počeo primjenjivati u dozi od 25 mg jednom dnevno i povećan je nakon 4 tjedna na dozu od 50 mg jednom dnevno ako je razina kalija u serumu bila  $< 5,0$  mmol/l. U drugom slučaju, ako je procijenjena stopa glomerularne filtracije (GFR) bila 30-49 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, eplerenon se počeo primjenjivati u dozi od 25 mg svaki drugi dan, te se povećao na 25 mg jednom dnevno.

Sveukupno je randomizirano 2737 subjekata (dvostruko slijepo) na liječenje eplerenonom ili placebo uključujući osnovnu terapiju diureticima (85%), ACE inhibitorima (78%), blokatorima angiotenzinskih II receptora (19%), beta blokatorima (87%), antitromboticima (88%), te lijekovima za snižavanje lipida (63%) i glikozidima digitalisa (27%). Srednja vrijednost LVEF bila je  $\sim 26\%$ , a prosječno trajanje QRS bilo je  $\sim 122$  msec. Većina subjekata (83,4 %) prethodno je bila hospitalizirana zbog KV razloga unutar 6 mjeseci od randomizacije, od kojih je oko 50% bilo zbog zatajenja srca. Oko 20% subjekata imalo je ugrađene defibrilatore ili su liječeni resinkronizacijom srca.

Primarni ishod, smrt zbog KV uzroka ili hospitalizacija radi zatajenja srca dogodila se u 249 subjekata (18,3%) u grupi liječenoj eplerenonom te 356 subjekata (25,9%) u grupi liječenoj placebo (RR 0,63, 95% CI, 0,54-0,74;  $p < 0,001$ ). Učinak eplerenona na primarni konačni ishod bio je dosljedan u svim prethodno utvrđenim podgrupama.

Sekundarni ishod, smrtnost svih uzroka, dogodio se u 171 subjekata (12,5%) u grupi liječenoj eplerenonom te 213 subjekata (15,5%) u grupi liječenoj placebo (RR 0,76; 95% CI, 0,62-0,93;  $p = 0,008$ ). Smrt od KV uzroka zabilježena je u 147 subjekata (10,8%) u grupi liječenoj eplerenonom te 185 (13,5%) subjekata liječenih placebo (RR 0,76; 95% CI, 0,61-0,94;  $p = 0,01$ ).

Tijekom ispitivanja, hiperkalijemija (razina kalija u serumu  $> 5,5$  mmol/l) zabilježena je u 158 subjekata (11,8%) u grupi liječenoj eplerenonom te 96 subjekata (7,2%) u grupi liječenoj

placebom ( $p < 0,001$ ). Hipokalijemija, koja je definirana kao razina kalija u serumu  $< 4,0$  mmol/l, bila je statistički niža s eplerenomom u usporedbi s placebom (38,9% za eplerenon u usporedbi s 48,4% za placebo,  $p < 0,0001$ ).

### Pedijatrijska populacija

Eplerenon nije ispitivan u pedijatrijskih subjekata sa zatajenjem srca.

U 10-tjednoj studiji pedijatrijskih subjekata s hipertenzijom (dobnog raspona od 4 do 16 godina,  $n=304$ ), eplerenon, u dozama (od 25 mg do 100 mg dnevno) koje su stvarale izloženost sličnu onoj u odraslih, nije učinkovito smanjivao krvi tlak. U ovoj studiji te u 1-godišnjoj pedijatrijskoj studiji o sigurnosti na 149 subjekata (u dobi od 5 do 17 godina), sigurnosni profil bio je sličan sigurnosnom profilu u odraslih. Eplerenon nije ispitivan u subjekata s hipertenzijom koji su mlađi od 4 godine jer je studija u starijih pedijatrijskih subjekata pokazala nedostatak učinkovitosti (vidjeti dio 4.2).

Nikakav (dugoročni) učinak na hormonalni status u pedijatrijskih subjekata nije ispitivan.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost eplerenona je 69% nakon primjene 100 mg peroralnih tableta.

Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se nakon otprilike 1,5 do 2 sata. Vršna koncentracija u plazmi ( $C_{max}$ ) kao i površina ispod krivulje (AUC) proporcionalne su dozi za doze u rasponu od 10 mg do 100 mg, a manje nego proporcionalne za doze iznad 100 mg. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se unutar 2 dana. Hrana ne utječe na apsorpciju.

### Distribucija

Vežanje eplerenona na proteine u plazmi iznosi oko 50% pri čemu se on prvenstveno veže na alfa 1-kisele glikoproteine. Prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže procjenjuje se na 42-90 l. Eplerenon se ne veže pretežno na eritrocite.

### Biotransformacija

Metabolizam eplerenona uglavnom se odvija putem CYP3A4. U ljudskoj plazmi nisu identificirani aktivni metaboliti eplerenona.

### Eliminacija

Manje od 5% doze eplerenona izlučuje se u urinu i fecesu u nepromijenjenom obliku. Nakon jednokratne peroralne doze radioaktivno obilježenog eplerenona utvrđeno je da se približno 32% doze izlučilo u fecesu, a približno 67% u urinu. Poluvijek eliminacije eplerenona iznosi približno 3 do 6 sati. Prividni plazmatski klirens iznosi približno 10 l/sat.

### Posebne populacije

#### *Dob, spol i rasa*

Farmakokinetika eplerenona u dozi od 100 mg jednom na dan ispitivala se u starijih osoba ( $\geq 65$  godina starosti), muškaraca i žena, te u osoba crne rase. Nisu utvrđene značajne razlike u farmakokinetici eplerenona između muškaraca i žena. U stanju dinamičke ravnoteže u starijih je ispitanika utvrđen porast  $C_{max}$  (22%) i AUC (45%) u usporedbi s mlađim ispitanicima (18 do 45 godina). U ispitanika crne rase, u stanju dinamičke ravnoteže vrijednosti  $C_{max}$  bile su niže za 19%, a AUC za 26% (vidjeti dio 4.2).

### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetički model populacije za koncentracije eplerenona iz dvije studije u 51 pedijatrijskog subjekta s hipertenzijom u dobi od 4 do 16 godina pokazao je da tjelesna masa bolesnika statistički značajno utječe na volumen distribucije eplerenona, ali ne i na njegovu eliminaciju. Procjenjuje se da su volumen distribucije eplerenona i vršne vrijednosti izlaganja u težih pedijatrijskih bolesnika slični onima u odraslih slične tjelesne mase; u lakših bolesnika mase 45 kg, volumen distribucije iznosi oko 40% manje, a procjenjuje se da su vršne vrijednosti izlaganja više od onih u tipičnih odraslih bolesnika. Liječenje eplerenonom započeto je s 25 mg jednom dnevno u pedijatrijskih bolesnika te je doza povećana na 25 mg dvaput dnevno nakon 2 tjedna, a s vremenom na 50 mg dvaput dnevno, u slučaju kliničke indikacije. Pri tim dozama, najviše uočene koncentracije eplerenona u pedijatrijskih subjekata nisu bile značajno više od onih u odraslih koje su započete s 50 mg jednom dnevno.

### *Bubrežna insuficijencija*

Farmakokinetika eplerenona ispitivala se u bolesnika s različitim stupnjem bubrežne insuficijencije te u bolesnika na hemodijalizi. U usporedbi s kontrolnim ispitanicima, vrijednosti AUC i  $C_{max}$  u stanju dinamičke ravnoteže porasle su za 38% odnosno 24% u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, a u bolesnika na hemodijalizi smanjile su se za 26% odnosno 3%. Korelacija između plazmatskog klirensa eplerenona i klirensa kreatinina nije uočena. Eplerenon se ne uklanja hemodijalizom (vidjeti dio 4.4).

### *Insuficijencija jetre*

Farmakokinetika eplerenona u dozi od 400 mg ispitivala se u bolesnika s umjerenim (Child-Pugh stupanj B) oštećenjem funkcije jetre i uspoređivala sa zdravim ispitanicima. U stanju dinamičke ravnoteže vrijednosti  $C_{max}$  i AUC eplerenona porasle su za 3,6% odnosno 42% (vidjeti dio 4.2). Budući da primjena eplerenona u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre nije ispitivana, njegova je primjena u toj skupini bolesnika kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

### *Zatajenje srca*

Farmakokinetika eplerenona u dozi od 50 mg ispitivala se u bolesnika sa zatajenjem srca (NYHA klasifikacija II-IV). U usporedbi sa zdravim ispitanicima odgovarajuće dobi, težine i spola, u stanju dinamičke ravnoteže vrijednosti AUC i  $C_{max}$  eplerenona bile su 38% odnosno 30% više u bolesnika sa zatajenjem srca. Sukladno tim rezultatima, populacijska farmakokinetička analiza eplerenona, koja se temelji na podskupini bolesnika iz kliničkog ispitivanja EPHESUS, ukazuje da je klirens eplerenona u bolesnika sa zatajenjem srca sličan onomu u zdravih starijih ispitanika.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala te reproduktivne toksičnosti.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, u štakora i pasa uočena je atrofija prostate pri razinama izloženosti nešto većima od kliničkih razina izloženosti. Promjene u prostati nisu bile povezane sa štetnim funkcionalnim posljedicama. Nije poznat klinički značaj tih rezultata.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

laktoza hidrat

celuloza, mikrokristalična

karmelozanatrij, umrežena  
hipromeloza  
magnezijev stearat  
natrijev laurilsulfat

ovojnica tablete

hipromeloza  
makrogol 400  
titanijev dioksid (E171)  
polisorbat 80  
željezov oksid, žuti (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Blisteri (PVC/PVDC bijela neprozirna/Al folija): 10, 20, 28, 30, 50, 90 i 100 filmom obloženih tableta, u kutiji.

Perforirani blisteri s jediničnom dozom (PVC/PVDC bijela neprozirna/Al folija): 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 i 100 x 1 filmom obložena tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10000 Zagreb

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Apleria 25 mg filmom obložene tablete: HR-H-521131853

Apleria 50 mg filmom obložene tablete: HR-H-699237035

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

18. srpnja 2018./-

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Svibanj, 2019.