

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Apleria – Аплериа 25 mg филм-обложени таблети

Apleria – Аплериа 50 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Таблети од 25 mg: Секоја филм-обложена таблета содржи 25 mg еплеренон.

Таблети од 50 mg: Секоја филм-обложена таблета содржи 50 mg еплеренон.

Експципиенс со познато дејство: лактоза монохидрат

Таблети од 25 mg: Секоја филм-обложена таблета содржи 34,5 mg лактоза монохидрат.

Таблети од 50 mg: Секоја филм-обложена таблета содржи 69 mg лактоза монохидрат.

За целосна листа на експципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета

Аплериа филм-обложени таблети 25 mg: жолти, тркалезни, биконвексни, филм-обложени таблети, со ознака 25 на едната страна. Димензии: дијаметар 6 mm.

Аплериа филм-обложени таблети 50 mg: жолти, тркалезни, биконвексни, филм-обложени таблети, со ознака 50 на едната страна. Димензии: дијаметар 7,5 mm.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Еплеренон е индициран:

- како дополнување на стандардна терапија која вклучува бета-блокатори, за намалување на ризикот од кардиоваскуларен (CV) морталитет и морбидитет кај стабилни пациенти со лево вентрикуларна дисфункција ($LVEF \leq 40\%$) и клинички докази за срцева слабост по неодамнешен миокарден инфаркт (MI).
- како дополнување на стандардна оптимална терапија, со цел да се намали ризикот од кардиоваскуларен морталитет и морбидитет кај возрасни пациенти со (хронична) срцева слабост од Класа II според Срцевата Асоцијација на Њујорк - New York Heart Association (NYHA) и со лево вентрикуларна систолна дисфункција ($LVEF \leq 30\%$) (погледнете во точка 5.1)

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

За индивидуално прилагодување на дозата, достапни се јачините од 25 mg и 50 mg. Максималниот дозен режим изнесува 50 mg дневно.

За пациенти со срцева слабост после миокарден инфаркт

Препорачана доза на одржување на еплеренон е 50 mg еднаш дневно (OD). Терапијата треба да започне со 25 mg еднаш дневно и да се титрира до целната доза од 50 mg еднаш дневно, по можност во период од 4 недели, земајќи го во предвид нивото на калиум во серумот (погледнете во Табела 1). Терапијата со еплеренон вообичаено треба да се започне во период од 3-14 дена по акутен миокарден инфаркт.



За пациенти со (хронична) срцева слабост од Класа II според NYHA

За пациенти со хронична срцева слабост од Класа II според NYHA, терапијата треба да започне со доза од 25 mg еднаш дневно и таа треба да се титрира до целната доза од 50 mg еднаш дневно, по можност во период од 4 недели, земајќи го во предвид нивото на калиум во серумот (погледнете во Табела 1 и во точка 4.4).

Кај пациентите со калиум во серумот поголем од $> 5,0 \text{ mmol/L}$ терапијата со еплеренон не треба да се започнува (погледнете во точка 4.3).

Калиум во серумот треба да се измери пред да се започне терапијата со еплеренон, во текот на првата недела и по еден месец од почетокот на терапијата или при прилагодување на дозата. Потоа калиумот во серум треба да се мери периодично по потреба.

По иницирањето, дозата треба да се прилагоди врз основа на нивото на калиумот во серум како што е прикажано во Табела 1.

Табела 1 : Табела за прилагодување на дозата по иницијација

калиум во серум (mmol/L)	Акција	Прилагодување на дозата
$<5,0$	Зголемување	25 mg секој втор ден до 25 mg еднаш дневно 25 mg еднаш дневно до 50 mg еднаш дневно
5,0 - 5,4	Одржување	Не е потребно прилагодување на дозата
5,5 - 5,9	Намалување	50 mg еднаш дневно до 25 mg еднаш дневно 25 mg еднаш дневно до 25 mg секој втор ден 25 mg секој втор ден до повлекување
$\geq 6,0$	Повлекување од терапија	Не е применливо

По повлекувањето на еплеренон поради нивото на калиумот во серум кое е $\geq 6,0 \text{ mmol/L}$, терапијата со еплеренон може повторно да започне со доза од 25 mg секој втор ден, кога нивото на калиум ќе падне под $5,0 \text{ mmol/L}$.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на еплеренон кај деца и адолесценти не е утврдена. Податоците со кои располагаме во моментот се опишани во точките 5.1 и 5.2.

Постари лица

Не е потребно прилагодување на почетната доза кај постарите лица. Поради намалената бубрежна функција поврзана со возраста, кај постарите пациенти се зголемува ризикот од појава на хиперкалиемија. Овој ризик може да биде дополнително зголемен кога истовремено е присутен и коморбидитет поврзан со зголемената системска изложеност, особено при умерено хепатално нарушување. Се препорачува периодично следење на калиумот во серум (погледнете во точка 4.4).

Ренално нарушување

Не е потребно прилагодување на почетната доза кај пациентите со лесно ренално нарушување. Се препорачува периодично следење на калиумот во серум со прилагодување на дозата во согласност со Табела 1.

Кај пациентите со умерено ренално нарушување ($\text{CrCl } 30\text{-}60 \text{ ml/min}$) третманот треба да започне со 25 mg на секој втор ден, а дозата треба да се прилагоди според нивото на калиум



(погледнете во Табела 1). Се препорачува периодично следење на калиумот во серум (погледнете во точка 4.4).

Не постои терапевтско искуство кај пациенти со $\text{CrCl} < 50 \text{ mL/min}$ со срцева слабост после миокарден инфаркт. Употребата на еплеренон кај овие пациенти треба да се изврши внимателно. Дозите поголеми од 25 mg дневно не биле испитувани кај пациенти со $\text{CrCl} < 50 \text{ mL/min}$.

Употребата кај пациенти со тешко ренално нарушување ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3). Еплеренон не подлежи на дијализа.

Хепатално нарушување

Не е потребно прилагодување на почетната доза кај пациенти со лесно до умерено хепатално нарушување. Поради зголемената системска изложеност на еплеренон кај пациенти со лесно до умерено хепатално нарушување, се препорачува чест и редовен мониторинг на калиумот во серумот кај овие пациенти, а особено кај постарите лица (погледнете во точка 4.4).

Истовремена терапија

Во случај на истовремена терапија со лесни до умерени инхибитори на CYP3A4 , на пример, амиодарон, дилтиазем и верапамил, може да се започне со доза од 25 mg еднаш дневно. Дозирањето не треба да надмине 25 mg еднаш дневно (погледнете во точка 4.5).

Еплеренон може да се администрира со или без храна (погледнете во точка 5.2).

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на активната супстанција или на некој од ексципиентите наведени во точка 6.1.
- Пациенти со ниво на калиум во серумот $> 5,0 \text{ mmol/L}$ при иницијација
- Пациенти со тешка ренална инсуфициенција ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL на минута на } 1,73 \text{ m}^2$)
- Пациенти со тешка хепатална инсуфициенција (класа C според Child-Pugh)
- Пациенти кои примаат диуретици кои штетат калиум или силни инхибитори на CYP 3A4 (на пример, итраконазол, кетоконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин и нефазодон) (погледнете во точка 4.5)
- Комбинацијата на ангиотензин конвертирачки ензим (АКЕ) инхибитор и ангиотензин рецепторен блокатор (АРБ) со еплеренон

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Хиперкалиемија

Во согласност со неговиот механизам на дејство, при терапијата со еплеренон може да дојде до појава на хиперкалиемија. Кај сите пациенти треба да се следи нивото на калиум во серумот при започнување на терапијата и при промена на дозата. Потоа, се препорачува периодично следење, особено кај пациентите со ризик од развој на хиперкалиемија, како што се постарите пациенти, пациентите со ренална инсуфициенција (погледнете во точка 4.2) и пациентите со дијабетес. Употребата на додатоци на калиум по започнувањето на терапијата со еплеренон не се препорачува, поради зголемениот ризик од појава на хиперкалиемија. Се покажа дека редуцирањето на дозата на еплеренон го намалува нивото на калиум во серумот. Во една студија, додавањето на хидрохлоротиазид на терапијата со еплеренон се покажа дека ги неутрализира зголемувањата на калиум во серумот.

Ризикот од појава на хиперкалиемија може да се зголеми кога еплеренон се користи во комбинација со АКЕ инхибитор и/или АРБ. Комбинацијата на АКЕ инхибитор и АРБ со еплеренон не треба да се употребува (погледнете во точките 4.3 и 4.5).

Нарушена ренална функција



Нивото на калиум треба редовно да се следи кај пациенти со нарушена ренална функција, вклучувајќи и дијабетична микроалбуминурија. Ризикот од хиперкалиемија се зголемува со намалување на реналната функција. Имајќи во предвид дека постојат само ограничени податоци од Студијата за ефикасноста и преживувањето со еплеренон при срцева слабост после акутен миокарден инфаркт (EPHESUS) кај пациенти со дијабетес тип 2 и микроалбуминурија, била забележана зголемена појава на хиперкалиемија кај овој мал број на пациенти. Затоа, овие пациенти треба да се третираат со претпазливост. Еплеренон не може да се отстрани со хемодијализа.

Нарушена хепатална функција

Кај пациенти со лесно до умерено хепатално нарушување не е забележано покачување на калиум во серумот повеќе од 5,5 mmol/L (Класа А и Б според Child-Pugh). Кај пациентите со лесно до умерено хепатално нарушување треба да се следат нивоата на електролити. Употребата на еплеренон кај пациенти со тешко хепатално нарушување не била изучувана и затоа неговата употреба е контраиндицирана (погледнете во точките 4.2 и 4.3).

СYP3A4 индуктори

Истовремената администрација на еплеренон со силни индуктори на СYP3A4 не се препорачува (погледнете во точка 4.5).

Литиум, циклоспорин, такролимус треба да се избегнуваат за време на терапијата со еплеренон (погледнете во точка 4.5).

Посебни информации за некои од помошните супстанции на лекот

Лекот Аплериа содржи лактоза.

Пациентите со ретки наследни проблеми на нетолеранција на галактоза, целосен дефицит на лактаза или гликозо-галактозна малапсорпција не треба да го земаат овој лек.

Лекот Аплериа содржи натрум.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) на доза, односно во суштина е "без натриум".

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Фармакодинамски интеракции

Диуретици кои штедат калиум и додатоци на калиум

Поради зголемениот ризик од појава на хиперкалиемија, еплеренон не треба да се администрира кај пациенти кои примаат други диуретици кои штедат калиум и додатоци на калиум (погледнете во точка 4.3). Диуретиците кои штедат калиум, исто така, може да го потенцираат дејството на антихипертензивните агенси и другите диуретици.

АКЕ инхибитори, АРБ

Ризикот од хиперкалиемија може да се зголеми кога еплеренон се користи во комбинација со АКЕ инхибитор и/или АРБ. Се препорачува внимателно следење на серумскиот калиум и бубрежната функција, особено кај пациенти со ризик од нарушена бубрежна функција, на пример, кај постарите лица. Тројната комбинација на АКЕ инхибитор и АРБ со еплеренон не треба да се користи (погледнете во точка 4.3 и 4.4).

Литиум

Не се спроведени студии за интеракција на еплеренон со литиум. Сепак, кај пациентите кои земаат литиум истовремено со диуретици и АКЕ инхибитори, се забележува токсичност со литиум (погледнете во точка 4.4). Истовремената администрација на еплеренон и литиум треба да се избегнува. Ако оваа комбинација е неопходна, треба да се следат концентрациите на литиум во плазмата (погледнете во точка 4.4).



Циклоспорин, такролимус

Циклоспорин и такролимус може да доведат до нарушена ренална функција и да го зголемат ризикот од појава на хиперкалиемија. Истовремената употреба на еплеренон и циклоспорин или такролимус треба да се избегнува. Ако е потребно, се препорачува внимателно следење на калиум во серумот и реналната функција, кога треба да се администрираат циклоспорин и такролимус за време на терапијата со еплеренон (погледнете во точка 4.4).

Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ)

Третманот со НСАИЛ може да доведе до акутна ренална инсуфициенција преку директно дејство на гломеруларната филтрација, особено кај пациенти кои подлежат на ризик (постари и/или дехидрирани пациенти). Пациентите кои примаат еплеренон и НСАИЛ треба да бидат соодветно хидрирани и треба да им се следи бубрежната функција пред да се започне терапијата.

Триметоприм

Истовремената администрација на триметоприм со еплеренон го зголемува ризикот од хиперкалиемија. Треба да се врши следење на калиум во серумот и реналната функција, особено кај пациенти со ренално нарушување и кај постарите лица.

Алфа-1-блокатори (пр. празосин, алфузосин)

Кога алфа-1-блокаторите се комбинираат со еплеренон, постои потенцијал за зголемено хипотензивно дејство и/или појава на постурална хипотензија. За време на администрацијата на алфа-1-блокатор се препорачува клинички мониторинг во однос на постуралната хипотензија.

Трициклични антидепресиви, невролептици, амифостин, баклофен

Истовремената администрација на овие лекови со еплеренон може потенцијално да ги зголеми антихипертензивните дејства и ризикот од појава на постурална хипотензија.

Глукокортикоиди, тетракосактид

Истовремената администрација на овие лекови со еплеренон може потенцијално да ги намали антихипертензивните дејства (задржување на натриум и течности).

Фармакокинетски интеракции

In vitro студиите покажуваат дека еплеренон не е инхибитор на изоензимите CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4. Еплеренон не е супстрат ниту инхибитор на Р-гликопротеин.

Дигоксин

Системската изложеност (AUC) на дигоксин се зголемува за 16% (90% CI: 4% - 30%) кога се администрира заедно со еплеренон. Потребна е претпазливост кога дигоксин се дозира во близина на горната граница на терапевтскиот опсег.

Варфарин

Не се забележани клинички значајни фармакокинетски интеракции со варфарин. Потребна е претпазливост кога варфарин се дозира во близина на горната граница на терапевтскиот опсег.



Супстрати на CYP3A4

Резултатите од фармакокинетските студии со пробни супстрати на CYP3A4, т.е. мидазолам и цисаприд, не покажаа значајни фармакокинетски интеракции кога овие лекови биле ко-администрирани со еплеренон.

Инхибитори на CYP3A4

- Силни инхибитори на CYP3A4: може да се појават значајни фармакокинетски интеракции кога еплеренон се администрира истовремено со лекови кои го инхибираат ензимот CYP3A4. Силниот инхибитор на CYP3A4 (кетоконазол 200 mg BID) довел до зголемување на AUC на еплеренон од 441% (погледнете во точка 4.3). Истовремената употреба на еплеренон со силни инхибитори на CYP3A4 како што се кетоконазол, итраконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин и нефазадон е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3).
- Лесни до умерени инхибитори на CYP3A4: Ко-администрацијата со еритромицин, саквинавир, амиодарон, дилтиазем, верапамил или флуконазол довела до значајни фармакокинетски интеракции со пораст на AUC во дијапазон од 98% до 187%. Затоа, дозата на еплеренон не треба да биде повисока од 25 mg дневно, кога лесните до умерени инхибитори на CYP3A4 се администрираат истовремено со еплеренон (погледнете во точка 4.2).

Индуктори на CYP3A4

Ко-администрацијата на кантарион (силен инхибитор на CYP3A4) со еплеренон предизвикала 30% намалување на AUC на еплеренон. Позначително намалување на AUC на еплеренон може да се појави со посилни CYP3A4 индуктори како што е рифампицин. Поради ризикот од намалена ефикасност на еплеренон, не се препорачува истовремена употреба на силни индуктори на CYP3A4 (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, кантарион) со еплеренон (погледнете во точка 4.4).

Антациди

Врз основа на резултатите од една фармакокинетска клиничка студија, не се очекува значајна интеракција кога антацидите се администрираат истовремено со еплеренон.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Не постојат соодветни податоци за употребата на еплеренон кај бремени жени. Студиите кај животни не укажуваат на директни или индиректни негативни дејства во однос на бременоста, ембриофеталниот развој, породувањето и постнаталниот развој (погледнете во точка 5.3). Треба да се внимава при препишувањето на еплеренон кај бремени жени.

Доење

Не е познато дали еплеренон се излачува во мајчиното млеко по перорална администрација. Сепак, предклиничките податоци укажуваат дека еплеренонот и/или метаболитите се присутни во мајчиното млеко на стаорците и дека подмладокот изложен на овој начин се развивал нормално. Поради непознатиот потенцијал за несакани дејства врз новороденчето, треба да се донесе одлука дали да се прекине доењето или да се прекине терапијата со лекот, земајќи ја во предвид важноста на лекот за мајката.

Плодност

Не постојат достапни податоци за плодноста.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини



Не се изведени студии за влијанието на еплеренон врз способноста за возење или за ракување со машини. Еплеренон не предизвикува поспаност или оштетување на когнитивната функција, но за време на управување со возила или ракување со машини, треба да се има во предвид дека за време на терапијата може да се појави зашеметеност.

4.8 Несакани дејства

Во две студии (EPHESUS и Студијата на еплеренон при хоспитализација на пациенти со лесни симптоми и преживување кај пациенти со срцева слабост (EMPHASIS-HF)), вкупната пријавена инциденца на несакани дејства за еплеренон била слична со инциденцата на плацебо.

Несаканите дејства кои се наведени подолу се оние за кои постои сомнеж дека се поврзани со терапијата и биле почести од пријавените со плацебо, или се сериозни и се значително почести од пријавените со плацебо, или биле забележани во пост-маркетиншкото следење. Несаканите дејства се наведени според системите на органи и според апсолутната фреквенција. Фреквенциите се дефинирани на следниот начин:

- Многу чести ($\geq 1/10$),
- Чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$)
- Помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $<1/100$)
- Ретки ($\geq 1/10,000$ до $<1/1,000$)
- Многу ретки ($<1/10,000$)
- Непознати (честотата не може да се пресмета од достапните податоци).

Табела 2: Фреквенција на несакани дејства во контролирани студии со плацебо и еплеренон

Класа на органски системи MedDRA	Несакани дејства
Инфекции и инфестации <i>Помалку чести</i>	пиелонефритис, инфекција, фарингитис
Нарушувања на крвта и лимфниот систем <i>Помалку чести</i>	еозинофилија
Ендокрини нарушувања <i>Помалку чести</i>	хипотироидизам
Нарушувања на метаболизмот и исхраната <i>Чести</i> <i>Помалку чести</i>	хиперкалемија (погледнете во точка 4.3 и 4.4), хиперхолестеролемија хипонатремија, дехидратација, хипертриглицеридемија
Психијатриски нарушувања <i>Чести</i>	Инсомнија
Нарушувања на нервниот систем <i>Чести</i> <i>Помалку чести</i>	Синкопа, зашеметеност, главоболка хипоестезија
Кардијални нарушувања <i>Чести</i> <i>Помалку чести</i>	лево вентрикуларна инсуфициенција, атријална фибрилација, тахикардија
Васкуларни нарушувања <i>Чести</i> <i>Помалку чести</i>	хипотензија артериска тромбоза во екстремитетите, ортостатска хипотензија
Респираторни, торакални и	



медијастинални нарушувања <i>Чести</i>	кашлица
Гастроинтестинални нарушувања <i>Чести</i> <i>Помалку чести</i>	дијареја, гадење, запек, повраќање флатуленција
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво <i>Чести</i> <i>Помалку чести</i>	исип, пруритус ангиоедем, хиперхидроза
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво <i>Чести</i> <i>Помалку чести</i>	мускулни грчеви, болки во грбот мускулно-скелетни болки
Ренални и уринарни нарушувања <i>Чести</i>	ренално нарушување (погледнете во точките 4.4 и 4.5)
Хепатобилијарни нарушувања <i>Помалку чести</i>	холециститис
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите <i>Помалку чести</i>	гинекомастија
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација <i>Чести</i> <i>Помалку чести</i>	астенија малаксаност
Испитувања <i>Чести</i> <i>Помалку чести</i>	зголемување на уреата во крвта, зголемување на креатинин во крвта намалување на рецепторот за епидермален фактор на раст, зголемени нивоа на гликоза во крвта

Во Студијата EPHESUS, во групата со најстари пациенти (≥ 75 години) биле забележани повеќе случаи на мозочен удар. Меѓутоа, не постои статистичка значајна разлика помеѓу појавата на мозочен удар во групите третирани со еплеренон (30) за разлика од плацебо (22). Во EMPHASIS-HF, бројот на случаи на мозочен удар кај многу старите пациенти (≥ 75 години) изнесувал 9 во групата третирана со еплеренон и 8 во групата третирана со плацебо.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несакани дејства на лекот во пост-маркетиншкиот период е многу важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот помеѓу користа и ризикот на лекот.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Не се пријавени случаи на несакани настани поврзани со предозирањето со еплеренон кај луѓето. Најверојатна манифестација на предозирање кај луѓето би се очекувало да биде



хипотензија или хиперкалемија. Еплеренон не може да се отстрани по пат на хемодијализа. За еплеренон е докажано дека се врзува екстензивно за активниот јаглен. Доколку се појави симптоматска хипотензија, треба да се иницира супортивен третман. Доколку се развие хиперкалемија, треба да се иницира стандарден третман.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Диуретици; антагонисти на алдостерон, АТС код: C03DA04.

Механизам на дејство

Еплеренон поседува релативна селективност во врзувањето за рекомбинантните минералокортикоидни рецептори кај човекот во споредба со неговото врзување за рекомбинантните глукортикоидни, прогестеронски и андрогени рецептори. Еплеренон го спречува врзувањето на алдостерон, клучен хормон во ренин-ангиотензин-алдостерон-системот (RAAS), кој е вклучен во регулацијата на крвниот притисок и патофизиологијата на кардио-васкуларната болест.

Фармакодинамски дејства

Се покажало дека еплеренон создава постојано зголемување на ренин во плазмата и алдостерон во серумот, во согласност со инхибицијата на негативното регулаторно дејство на алдостеронот врз секрецијата на ренин. Зголемената плазматска активност на ренин и зголеменото ниво на алдостерон во циркулацијата не ги надминуваат дејствата на еплеренон.

Во студиите за дозен опсег при хронична срцева слабост (класификација II-IV според NYHA), додавањето на еплеренон кон стандардната терапија довело до очекувани дозно зависни зголемувања на нивото на алдостерон. Слично на тоа, во една кардиоренална подстудија на EPHESUS, терапијата со еплеренон довела до значително зголемување на нивото на алдостерон. Овие резултати ја потврдуваат блокадата на минералокортикоидниот рецептор кај овие популации.

Еплеренон бил испитуван во Студијата EPHESUS. EPHESUS беше двојно слепа, плацебо-контролирана студија, со времетраење од 3 години, кај 6632 пациенти со акутен миокарден инфаркт, лево вентрикуларна дисфункција (измерена според лево вентрикуларната ежекциона фракција (LVEF) $\leq 40\%$) и клинички знаци на срцева слабост. Во период од 3 до 14 дена (во просек 7 дена) по акутен миокарден инфаркт, пациентите примале еплеренон или плацебо покрај стандардните терапии со почетна доза од 25 mg еднаш дневно, која по 4 недели била титрирана до целната доза од 50 mg еднаш дневно, доколку калиумот во серум бил $<5,0 \text{ mmol/L}$. За време на студијата пациентите добивале стандардна нега, вклучувајќи ацетилсалицилна киселина (92%), АКЕ инхибитори (90%), β -блокатори (83%), нитрати (72%), диуретици на хенлеова петелка (66%) или инхибитори на HMG CoA редуктаза (60%).

Во EPHESUS, примарните крајни цели биле смртноста поради сите причини додека комбинираната крајна цел била кардио-васкуларната смрт или кардио-васкуларната хоспитализација; 14,4% од испитаниците кои биле рандомизирани на еплеренон и 16,7% од испитаниците кои биле рандомизирани на плацебо починале (поради сите причини), додека кај 26,7% од испитаниците кои биле рандомизирани на еплеренон и 30,0% рандомизирани на плацебо, била забележана појава на комбинираната крајна цел на кардио-васкуларна смрт или кардио-васкуларна хоспитализација. Така, во EPHESUS, еплеренон го намалил ризикот од смртност поради било која причина за 15% (RR 0,85, 95% CI, 0,75-0,96, $p = 0,008$) во споредба со плацебо, првенствено со намалување на кардио-васкуларниот морталитетот. Ризикот од кардио-васкуларна смрт или кардио-васкуларна хоспитализација бил намален за 13% со еплеренон (RR 0,87, 95% CI, 0,79-0,95, $p = 0,002$). Апсолутните намалувања на ризикот од појавата на крајните цели, смртнос поради сите причини и кардио-васкуларна смрт или кардио-васкуларна

хоспитализација изнесувале 2,3% и 3,3%, соодветно. Клиничката ефикасност првенствено била демонстрирана кога терапијата со еплеренон била иницирана кај испитаници на возраст < 75 години. Придобивките од терапијата кај лицата над 75-годишна возраст не се јасни. NYHA функционалната класификација била подобрена или останала стабилна кај статистички значајно поголем процент на пациенти кои примале еплеренон во споредба со плацебо. Инциденцата на хиперкалемија била 3,4% кај групата третирана со еплеренон наспроти 2,0% кај групата третирана со плацебо ($p < 0,001$). Инциденцата на хипокалемија била 0,5% кај групата третирана со еплеренон, наспроти 1,5% кај групата третирана со плацебо ($p < 0,001$).

Не биле забележани конзистентни дејства на еплеренон врз срцевиот ритам, траењето на QRS, или PR или QT интервалот кај 147 нормални испитаници, кај кои биле следени електрокардиографските промени за време на фармакокинетските студии.

Во испитувањето EMPHASIS-HF било испитувано дејството на еплеренон додаден кон стандардна терапија врз клиничките исходи кај лица со систолна срцева слабост и благи симптоми (функционална класа II според NYHA класификација).

Испитаниците биле вклучени во испитувањето ако имале најмалку 55 години, имале $LVEF \leq 30\%$ или $LVEF \leq 35\%$, како дополние на QRS времетраење од > 130 msec, и биле хоспитализирани поради кардио-васкуларни причини 6 месеци пред вклучувањето или имале плазматско ниво на натриуретичен пептид од тип B (BNP) од најмалку 250 pg/mL, или плазматско ниво на N-терминален про-BNP од најмалку 500 pg/mL кај мажите (750 pg/mL кај жените). Еплеренон бил инициран со доза од 25 mg еднаш дневно и дозата по 4 недели била зголемена на 50 mg еднаш дневно, ако нивото на калиум во серумот било $< 5,0$ mmol/L. Алтернативно, ако проценетата стапка на гломеруларна филтрација (GFR) била 30-49 ml/min/1,73 m², терапијата со еплеренон започнувала со 25 mg на секој втор ден и се зголемувала до 25 mg еднаш дневно.

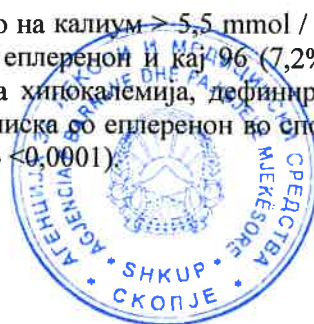
Вкупно, 2737 субјекти биле рандомизирани (двојно слепо) на терапија со еплеренон или плацебо, вклучувајќи и основна терапија со диуретици (85%), АКЕ инхибитори (78%), блокатори на ангиотензин II рецептори (19%), бета блокатори (87%), антиромботични лекови (88%), агенсии за намалување на липидите (63%) и дигиталис гликозиди (27%). Средното ниво на LVEF бил $\sim 26\%$, а средното QRS времетраење било ~ 122 msec. Поголемиот дел од испитаниците (83,4%) претходно биле хоспитализирани поради кардио-васкуларни причини во рок од 6 месеци од рандомизацијата, при што приближно 50% од нив биле хоспитализирани поради срцева слабост. Околу 20% од испитаниците имале имплантибилни дефибрилатори или терапија за срцева ресинхронизација.

Примарната крајна цел, смрт поради кардиоваскуларни причини или хоспитализација поради срцева слабост се појавила кај 249 (18,3%) испитаници од групата третирана со еплеренон и кај 356 (25,9%) испитаници од групата третирана со плацебо (RR 0,63, 95% CI, 0,54-0,74; $p < 0,001$). Дејството на еплеренон врз исходите на примарната крајна цел бил конзистентно кај сите претходно наведени подгрупи.

Секундарната крајна цел на морталитетот поради сите причини била забележана кај 171 (12,5%) од групата третирана со еплеренон и кај 213 (15,5%) субјекти од групата третирана со плацебо (RR 0,76, 95% CI, 0,62-0,93, $p = 0,008$). Смртта поради кардиоваскуларни причини била пријавена кај 147 (10,8%) субјекти од групата третирана со еплеренон и кај 185 (13,5%) субјекти од групата третирана со плацебо (RR 0,76, 95% CI, 0,61-0,94, $p = 0,01$).

Во текот на студијата, хиперкалемијата (серумско ниво на калиум $> 5,5$ mmol / L) била пријавена кај 158 (11,8%) испитаници од групата третирана со еплеренон и кај 96 (7,2%) испитаници од групата третирана со плацебо ($p < 0,001$). Појавата на хипокалемија, дефинирана како ниво на калиум во серумот $< 4,0$ mmol/L, била статистички пониска со еплеренон во споредба со плацебо (38,9% за еплеренон во споредба со 48,4% за плацебо, $p < 0,0001$).

Педијатриска популација



Еплеренон не бил проучуван кај педијатриски пациенти со срцева слабост.

Во 10-неделна студија кај педијатриски пациенти со хипертензија (на возраст од 4 до 16 години, $n = 304$), еплеренон, при дози (од 25 mg до 100 mg на ден), кои создавале изложеност слична на онаа кај возрасните, не го намалил ефикасно крвниот притисок. Во оваа студија и во една едногодишна студија за педијатриска безбедност кај 149 испитаници (на возраст од 5 до 17 години), безбедносниот профил бил сличен на оној кај возрасните. Еплеренон не бил проучуван кај хипертензивни пациенти помлади од 4 години, затоа што студијата кај постари педијатриски пациенти покажала недостаток на ефикасност (погледнете во точка 4.2).

Не е проучено ниту едно (долгорочно) дејство врз хормоналниот статус кај педијатриски пациенти.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Апсолутната биорасположивост на еплеренон по администрација на перорална таблета од 100 mg изнесува 69%.

Максималните концентрации во плазмата се постигнуваат по приближно 1,5 до 2 часа. Двете максимални плазматски нивоа на (C_{max}) и површината под кривата (AUC) се дозно пропорционални за дозите од 10 mg до 100 mg и се помалку пропорционални за дозите повисоки од 100 mg. Стабилната состојба се постигнува во рок од 2 дена. Храната не влијае на апсорпцијата.

Дистрибуција

Врзувањето за плазматските протеини на еплеренон изнесува околу 50% и тој првенствено се врзува за алфа1-киселинските гликопротеини. Очигледниот волумен на дистрибуција во стабилна состојба е проценет на 42-90 L. Еплеренон не се врзува префернцијално за црвените крвни клетки.

Биотрансформација

Метаболизмот на еплеренон првенствено е посредуван од страна на CYP3A4. Не се идентификувани активни метаболити на еплеренон во плазмата кај човекот.

Елиминација

Помалку од 5% од дозата на еплеренон се излачува како непроменет лек во урината и фецесот. По единечна перорална доза на радиозначен лек, приближно 32% од дозата се излачува во фецесот и приближно 67% се излачува во урината. Полуживотот на елиминација на еплеренон изнесува околу 3 до 6 часа. Очигледниот плазматски клиренс изнесува приближно 10 L/h.

Посебни популации

Возраст, пол и раса

Фармакокинетиката на еплеренон при доза од 100 mg еднаш дневно била испитувана кај постари лица (≥ 65 години) кај мажи и жени и кај црнци. Фармакокинетиката на еплеренон не се разликува значително помеѓу мажите и жените. Во стабилна состојба, постарите лица имале зголемување на C_{max} (22%) и AUC (45%) во споредба со помладите испитаници (на возраст од 18 до 45 години). Кај црнци во стабилна состојба, C_{max} било помало за 19%, додека AUC била помала за 26% (погледнете во точка 4.2).

Педијатриска популација



Популациониот фармакокинетски модел за концентрациите на еплеренон кој произлезе од две студии кај 51 хипертензивни педијатриски испитаници на возраст од 4 до 16 години покажа дека телесната тежина на пациентот има статистички значајно дејство врз волуменот на дистрибуција на еплеренон, но не и врз неговиот клиренс. Предвидено е дека волуменот на дистрибуција на еплеренон и максималната изложеност кај потешките педијатриски пациенти се слични на оние кај возрасните со слична телесна тежина; кај полесен пациент со тежина од 45 kg, волуменот на дистрибуција е за приближно 40% помал, а максималната изложеност се очекува да биде повисока отколку кај типичните возрасни. Третманот со Еплеренон кај педијатриски пациенти бил инициран со доза од 25 mg еднаш дневно која по 2 недели се зголемила на доза од 25 mg двапати дневно и на крајот до 50 mg двапати дневно, доколку било клиничко индицирано. При овие дози, највисоките забележани концентрации на еплеренон кај педијатриските пациенти не биле значително повисоки од оние кај возрасните, кај кои терапијата била иницирана со доза од 50 mg еднаш дневно.

Ренална инсуфициенција

Фармакокинетиката на еплеренон била евалуирана кај пациенти со различен степен на ренална инсуфициенција и кај пациенти кои биле подложени на хемодијализа. Во споредба со контролните испитаници, AUC и C_{max} во стабилна состојба биле зголемени за 38% и 24%, соодветно, кај пациенти со тешко ренално нарушување и биле намалени за 26% и 3%, соодветно, кај пациенти кои биле подложени на хемодијализа. Не била забележана корелација помеѓу плазматскиот клиренс на еплеренон и креатинин клиренсот. Еплеренон не се отстранува со хемодијализа (погледнете во точка 4.4).

Хепатална инсуфициенција

Фармакокинетиката на доза на еплеренон од 400 mg била испитувана кај пациенти со умерена хепатална инсуфициенција (Класа Б според Child-Pugh) и била споредена со нормалните испитаници. C_{max} и AUC на еплеренон во стабилна состојба биле зголемени за 3,6% и 42%, соодветно (погледнете во точка 4.2). Поради тоа што употребата на еплеренон не била испитувана кај пациенти со тешко хепатално нарушување, еплеренон е контраиндициран кај оваа група на пациенти (погледнете во точка 4.3).

Срцева слабост

Фармакокинетиката на доза на еплеренон од 50 mg била евалуирана кај пациенти со срцева слабост (класификација II-IV според NYHA). Споредено со здравите испитаници селектирани според возраста, телесната тежина и полот, C_{max} и AUC во стабилна состојба кај пациенти со срцева слабост била повисока за 38% и 30%, соодветно. Во согласност со овие резултати, популациската фармакокинетска анализа на еплеренон базирана на подгрупа на пациенти од Студијата EPNESUS покажува дека клиренсот на еплеренон кај пациенти со срцева слабост бил сличен на оној кај здравите испитаници на постара возраст.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Предклиничките студии за безбедносна фармакологија, генотоксичност, канцероген потенцијал и репродуктивната токсичност не укажуваат на посебен ризик за луѓето.

Во студиите за токсичност со повторени дози, кај стаорци и кучиња била забележана атрофија на простатата при нивоа на изложеност кои биле малку повисоки од клиничките нивоа на изложеност. Промените на простатата не биле поврзани со негативни функционални последици. Клиничкото значење на овие наоди не е познато.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси



Јадро на таблетата

лактоза монохидрат
микрокристална целулоза
натриум кроскармелоза
хипромелоза
магнезиум стеарат
натриум лаурилсулфат

Филм-обвивка на таблетата

хипромелоза
макрогол 400
титаниум диоксид (E171)
полисорбат 80
жолт железо оксид (E172)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години.

6.4 Начин на чување

За овој лек не се потребни некои посебни услови за чување.

6.5 Пакување

Блистери (PVC/PVDC бела непротирна/Alu фолија): 30 филм-обложени таблети, во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебно упатство за употреба.

Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да биде отстранет во согласност со законската регулатива.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

25 mg:

50 mg:

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

02.09.2019

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јули 2024

