

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

**Inspira<sup>®</sup>; 25 mg; film tablete**

**Inspira<sup>®</sup>; 50 mg; film tablete**

INN: eplerenon

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Inspira, 25 mg, film tableta:* jedna film tableta sadrži 25 mg eplerenona.

*Inspira, 50 mg, film tableta:* jedna film tableta sadrži 50 mg eplerenona.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

*Inspira, 25 mg, film tableta:* film tablete žute boje sa utisnutom oznakom “Pfizer” na jednoj strani i “NSR 25” na drugoj strani.

*Inspira, 50 mg, film tableta:* film tablete žute boje sa utisnutom oznakom “Pfizer” na jednoj strani i “NSR 50” na drugoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Eplerenon se primenjuje:

- kao dodatak standardnoj terapiji koja uključuje beta blokatore, da bi se smanjio rizik od kardiovaskularnog oboljevanja i smrtnosti kod stabilnih pacijenata sa disfunkcijom leve komore (ejekciona frakcija leve komore, engl. *left ventricular ejection fraction* - LVEF  $\leq$  40%) i klinički manifestnom srčanom insuficijencijom nakon skorašnjeg infarkta miokarda.
- kao dodatak standardnoj optimalnoj terapiji, da bi se smanjio rizik od kardiovaskularnog oboljevanja i smrtnosti kod odraslih pacijenata sa (hroničnom) srčanom insuficijencijom NYHA (engl. *New York Heart Association*) klase II i sistolnom disfunkcijom leve komore (LVEF  $\leq$  30%) (videti odeljak 5.1).

#### 4.2. Doziranje i način primene

*Doziranje*

Za individualno prilagođavanje doze na raspolaganju su tablete od 25 mg i 50 mg. Maksimalna dnevna doza je 50 mg.

*Za pacijente sa srčanom insuficijencijom nakon infarkta miokarda*

Preporučena doza održavanja za eplerenon je 50 mg jednom dnevno. Terapiju treba započeti sa 25 mg jednom dnevno i pažljivo je povećati do željene doze od 50 mg jednom dnevno, najbolje tokom 4 nedelje,

uzimajući u obzir koncentraciju kalijuma u serumu (videti Tabelu 1). Terapiju eplerenonom obično treba započeti u toku 3-14 dana nakon akutnog infarkta miokarda.

#### *Za pacijente sa (hroničnom)srčanom insuficijencijom NYHA klase II*

Kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom NYHA klase II, terapiju treba započeti dozom od 25 mg jednom dnevno i pažljivo je povećati do željene doze od 50 mg jednom dnevno, najbolje tokom 4 nedelje; uzimajući u obzir koncentraciju kalijuma u serumu (videti Tabelu 1 i odeljak 4.4).

Kod pacijenata koji imaju koncentraciju kalijuma u serumu  $> 5$  mmol/L ne treba započinjati terapiju eplerenonom (videti odeljak 4.3).

Koncentraciju kalijuma u serumu treba odrediti pre početka primene eplerenona, tokom prve nedelje i mesec dana nakon započinjanja terapije ili podešavanja doze. Nakon toga, koncentraciju kalijuma u serumu treba povremeno procenjivati, prema potrebi.

Nakon započinjanja terapije, dozu leka treba prilagoditi na osnovu koncentracije kalijuma u serumu, kako je prikazano u Tabeli 1.

**Tabela 1.** Tabela prilagođavanja doze nakon započinjanja terapije

Koncentracija kalijuma u serumu (mmol/L)	Način postupanja	Način prilagođavanja doze
$< 5,0$	Povećanje	25 mg svaki drugi dan do 25 mg jednom dnevno 25 mg jednom dnevno do 50 mg jednom dnevno
5,0 – 5,4	Održavanje	Bez prilagođavanja doze
5,5 – 5,9	Smanjenje	50 mg jednom dnevno do 25 mg jednom dnevno 25 mg jednom dnevno do 25 mg svaki drugi dan 25 mg svaki drugi dan do prestanka primene
$\geq 6,0$	Prestanak primene	Nije primenljivo

Nakon prestanka primene eplerenona usled koncentracije kalijuma u serumu  $\geq 6,0$  mmol/L, davanje eplerenona se može ponovo započeti sa dozom od 25 mg svaki drugi dan, kada koncentracije kalijuma padnu ispod 5,0 mmol/L.

#### *Pedijatrijska populacija*

Bezbednost i efikasnost primene eplerenona kod dece i adolescenata nije utvrđena. Trenutno dostupni podaci prikazani su u odeljcima 5.1 i 5.2.

#### *Stariji pacijenti*

Nije potrebno početno prilagođavanje doze eplerenona kod starijih pacijenata. Usled smanjenja funkcije bubrega koje je vezano za proces starenja, rizik od hiperkalemije je povećan kod starijih pacijenata. Ovaj rizik se može dodatno povećati kada istovremeno postoji bolest povezana sa povećanom sistemskom izloženošću leku, posebno blago do umereno oštećenje funkcije jetre. Preporučuje se periodično praćenje koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljak 4.4).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebno početno prilagođavanje doze leka kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega. Preporučuje se periodično praćenje koncentracije kalijuma u serumu i podešavanje doziranja prema Tabeli 1.

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina [CrCl] 30-60 mL/min) početna doza treba da bude 25 mg svaki drugi dan, koja će se prilagođavati u zavisnosti od koncentracije kalijuma (videti Tabelu 1). Preporučuje se periodično praćenje koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljak 4.4).

Nema iskustava kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom posle infarkta miokarda, kod kojih je CrCl niži od 50 mL/min. Kod ovih pacijenata eplerenon treba primenjivati sa oprezom. Primena doza većih od 25 mg dnevno nije proučavana kod pacijenata sa CrCl < 50 mL/min.

Primena kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl < 30 mL/min) je kontraindikovana (videti odeljak 4.3). Eplerenon se ne uklanja dijalizom.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebno prilagođavanje doza leka kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Usled povećane sistemske izloženosti eplerenonu kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre preporučuje se češće i redovno praćenje koncentracije kalijuma u serumu, posebno kod starijih pacijenata (videti odeljak 4.4).

#### *Istovremena primena sa drugim lekovima*

U slučaju istovremene primene sa blagim do umerenim inhibitorima CYP3A4, npr. amjodaronom, diltiazemom i verapamilom, može se primeniti doza od 25 mg jednom dnevno. Dozu ne treba povećavati iznad 25 mg jednom dnevno (videti odeljak 4.5).

Eplerenon se može uzimati sa ili bez hrane (videti odeljak 5.2).

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- Kod pacijenata kod kojih je koncentracija kalijuma u serumu > 5,0 mmol/L u trenutku kada treba započeti terapiju
- Kod pacijenata sa teškom insuficijencijom bubrega (procenjena brzina glomerularne filtracije eGFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- Kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre (*Child-Pugh* klasa C)
- Kod pacijenata koji primaju diuretike koji štede kalijum, kao i snažne inhibitore CYP3A4 izoenzima (kao što su itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromicin, telitromicin i nefazodon) (videti odeljak 4.5)
- Kombinacija inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE) i blokatora angiotenzin receptora (ARB) sa eplerenonom

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Hiperkalemija

S obzirom na mehanizam delovanja leka, nakon primene eplerenona može doći do hiperkalemije. Koncentraciju kalijuma u serumu treba pratiti kod svih pacijenata prilikom započinjanja terapije, kao i prilikom promene doze leka. Posle toga, periodično praćenje se preporučuje, posebno kod pacijenata kod kojih postoji rizik od razvoja hiperkalemije, kao što su stariji pacijenti, pacijenti sa insuficijencijom bubrega (videti odeljak 4.2) i sa dijabetesom. Primena suplemenata kalijuma nakon započinjanja terapije eplerenonom se ne preporučuje zbog povećanog rizika od hiperkalemije. Pokazano je da smanjenje doze leka smanjuje i koncentraciju serumskog kalijuma. U jednoj studiji, dodatak hidrohloriazida kod pacijenta koji je primao eplerenon sprečio je povećanje serumskog kalijuma.

Rizik od hiperkalemije može se povećati ako se eplerenon koristi u kombinaciji sa nekim ACE inhibitorom i/ili ARB. Kombinacija ACE inhibitora i ARB sa eplerenonom ne sme da se primenjuje (videti odeljak 4.3 i 4.5).

#### Oštećenje funkcije bubrega

Koncentraciju kalijuma treba stalno pratiti kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, uključujući dijabetesnu mikroalbuminuriju. Rizik od hiperkalemije se povećava sa smanjenjem funkcije bubrega. Iako su podaci dobijeni iz *EPHESUS* studije (Efikasnost eplerenona kod srčane insuficijencije nastale nakon akutnog

infarkta miokarda i njegov uticaj na preživljavanje ovih pacijenata, engl. *Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study*) koji se odnose na pacijente sa dijabetesom tipa 2 i mikroalbuminurijom ograničeni, u ovoj maloj grupi pacijenata je češće zabeležena pojava hiperkalemije. Iz tog razloga ove pacijente treba lečiti sa oprezom. Eplerenon se ne uklanja hemodijalizom.

#### Oštećenje funkcije jetre

Nije zapaženo povećanje koncentracije kalijuma u serumu iznad 5,5 mmol/L kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa A i B). Ipak, treba pratiti koncentraciju elektrolita kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Primena eplerenona kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre nije do sada procenjivana, pa se stoga smatra kontraindikovanom (videti odeljak 4.2 i 4.3).

#### Istovremena primena sa induktorima CYP3A4

Istovremena primena eplerenona sa snažnim induktorima CYP3A4 se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

*Litijum, ciklosporin i takrolimus* treba izbegavati za vreme terapije eplerenonom (videti odeljak 4.5).

#### Laktoza

Tablete sadrže laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem netolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

#### Farmakodinamske interakcije

##### *Diuretici koji štede kalijum i preparati kalijuma*

Usled povećanog rizika od hiperkalemije, eplerenon se ne sme primenjivati kod pacijenata koji primaju druge diuretike koji štede kalijum i preparate kalijuma (videti odeljak 4.3). Diuretici koji štede kalijum mogu takođe pojačavati efekte antihipertenziva i drugih diuretika.

##### *ACE inhibitori, ARB*

Rizik od hiperkalemije može se povećati kada se eplerenon koristi u kombinaciji sa nekim ACE inhibitorom i/ili ARB. Preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije kalijuma u serumu i funkcije bubrega, naročito kod pacijenata kod kojih postoji rizik od oštećenja funkcije bubrega, npr. kod starijih. Trostruka kombinacija ACE inhibitora i ARB sa eplerenonom ne sme da se primenjuje (videti odeljak 4.3 i 4.4).

##### *Litijum*

Studije interakcija eplerenona sa litijumom nisu sprovedene. Međutim, toksičnost litijuma je pokazana kod pacijenata koji primaju istovremeno litijum sa diureticima i ACE inhibitorima (videti odeljak 4.4). Iz tog razloga istovremenu primenu eplerenona i litijuma treba izbegavati. Ako je neophodno dati ovu kombinaciju, treba određivati koncentraciju litijuma u plazmi (videti odeljak 4.4).

##### *Ciklosporin, takrolimus*

Ciklosporin i takrolimus mogu dovesti do poremećaja funkcije bubrega i povećanja rizika od hiperkalemije. Istovremenu primenu eplerenona i ciklosporina ili takrolimusa treba izbegavati. Ako je neophodno da se za vreme terapije eplerenonom primenjuje ciklosporin i takrolimus, potrebno je pažljivo određivanje kalijuma u serumu i praćenje funkcije bubrega (videti odeljak 4.4).

##### *Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)*

Terapija sa NSAIL može da dovede do akutne insuficijencije bubrega delujući direktno na glomerularnu filtraciju, posebno kod pacijenata sa rizikom (stariji i/ili dehidrirani pacijenti). Kod pacijenata koji primaju eplerenon i NSAIL treba obezbediti adekvatnu hidrataciju i ispitati funkciju bubrega pre započinjanja terapije.

### *Trimetoprim*

Istovremena primena trimetoprima sa eplerenonom povećava rizik od hiperkalemije. Treba pratiti koncentraciju kalijuma u serumu i funkciju bubrega, posebno kod onih pacijenata koji već imaju oštećenje funkcije bubrega i kod starijih.

### *Blokatori alfa-1 adrenergičkih receptora (npr. prazosin, alfuzosin)*

Kada se blokatori alfa-1 adrenergičkih receptora kombinuju sa eplerenonom, postoji mogućnost pojačanja hipotenzivnog efekta i/ili posturalne hipotenzije. Iz tog razloga se preporučuje kliničko praćenje posturalne hipotenzije kada se eplerenon daje sa blokatorima alfa-1 adrenergičkih receptora.

### *Triciklični antidepresivi, neuroleptici, amifostin, baklofen*

Istovremena primena ovih lekova sa eplerenonom može potencijalno da poveća antihipertenzivne efekte i rizik od posturalne hipotenzije.

### *Glukokortikoidi, tetrakozaktid*

Istovremena primena ovih lekova sa eplerenonom može potencijalno da smanji antihipertenzivne efekte (retencija natrijuma i vode).

### Farmakokinetičke interakcije

*In vitro* studije pokazuju da eplerenon nije inhibitor izoenzima CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 ili CYP3A4. Eplerenon nije supstrat ili inhibitor P-glikoproteina.

### *Digoksin*

Pri istovremenoj primeni sa eplerenonom, sistemska izloženost (PIK) digoksinu se povećava za 16% (90% CI: 4%-30%). Potreban je oprez kada je doza digoksina blizu gornje granice terapijskog raspona.

### *Varfarin*

Nisu zabeležene klinički značajne farmakokinetičke interakcije sa varfarinom. Posebna pažnja je potrebna kada se varfarin dozira tako da dostiže gornju granicu terapijskog opsega.

### *CYP3A4 supstrati*

Rezultati farmakokinetičkih studija sa CYP3A4 supstratima, npr. midazolamom i cisapridom, nisu pokazali značajne farmakokinetičke interakcije kada se ovi lekovi daju istovremeno sa eplerenonom.

### *CYP3A4 inhibitori*

- Snažni inhibitori CYP3A4: Može doći do značajnih farmakokinetičkih interakcija kada se eplerenon daje sa lekovima koji inhibiraju CYP3A4. Snažan inhibitor CYP3A4 (ketokonazol 200 mg dva puta dnevno) povećavao je PIK eplerenona za 441% (videti odeljak 4.3). Istovremena primena eplerenona sa snažnim inhibitorima CYP3A4, kao što su ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromicin, telitromicin i nefazodon je kontraindikovana (videti odeljak 4.3)
- Blagi do umereni inhibitori CYP3A4: Istovremena primena sa eritromicinom, sakvinavirom, amjodaronom, diltiazemom, verapamilom i flukonazolom dovodila je do značajnih farmakokinetičkih interakcija sa povećanjem PIK u opsegu od 98% do 187%. Iz tog razloga doza eplerenona ne treba da prelazi 25 mg dnevno kada se blagi do umereni inhibitori CYP3A4 izoenzima primenjuju istovremeno sa ovim lekom (videti odeljak 4.2).

### *CYP3A4 induktori*

Istovremena primena kantariona (snažan CYP3A4 induktor) sa eplerenonom je dovela do smanjenja PIK eplerenona za 30%. Još izrazitije smanjenje PIK može se javiti kada se primenjuje snažniji CYP3A4 induktor, kao što je rifampicin. Zbog rizika od smanjenja efikasnosti eplerenona, istovremena primena snažnih CYP3A4 induktora (kao što su rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital i kantarion) sa eplerenonom se ne preporučuje (videti odeljak 4.4).

## Antacidi

Na osnovu rezultata farmakokinetičke kliničke studije ne očekuju se značajne interakcije kada se antacidi primenjuju sa eplerenonom.

### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

#### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni eplerenona kod trudnica. Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj i postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). Međutim, treba biti oprezan prilikom propisivanja eplerenona ženama u toku trudnoće.

#### Dojenje

Nije poznato da li se eplerenon izlučuje u majčino mleko nakon oralne primene. Pretklinička ispitivanja su pokazala da su eplerenon i/ili njegovi metaboliti prisutni u mleku pacova, ali i da su se dojeni mladunci razvijali normalno. Pošto je nepoznato na koji način lek deluje na odojče, odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine uzimanje leka mora se doneti uzimajući u obzir značaj terapije ovim lekom za ženu.

#### Plodnost

Ne postoje podaci o uticaju na plodnost kod ljudi.

### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nema studija u kojima je ispitivan uticaj eplerenona na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Eplerenon ne dovodi do pospanosti ili smanjenja kognitivnih funkcija, ali treba uzeti u obzir da se može javiti vrtoglavica za vreme terapije ovim lekom.

### 4.8. Neželjena dejstva

U dve studije, *EPHESUS* i *EMPHASIS-HF* (Uticaj eplerenona na učestalost hospitalizacije i preživljavanja pacijenata sa blagim oblikom srčane insuficijencije, engl. *Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*), ukupna incidenca neželjenih događaja prijavljenih nakon primene eplerenona bila je slična kao kod placeba.

*Dole navedeni neželjeni događaji su oni za koje se pretpostavlja da su povezani sa terapijom i veće su učestalosti u odnosu na placebo, ili su ozbiljni i značajno veće učestalosti u odnosu na placebo, ili su zabeleženi tokom postmarketinškog praćenja. Neželjeni događaji su nabrojani prema sistemima organa i apsolutnoj učestalosti. Učestalost je definisana kao:*

*Veoma često ( $\geq 1/10$ )*

*Često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )*

*Povremeno ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ )*

*Retko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )*

*Veoma retko ( $< 1/10\ 000$ )*

*Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).*

Tabela 2: Učestalost neželjenih reakcija u placebo kontrolisanim studijama sa eplerenonom

MedDRA klasa organskog sistema	Neželjena reakcija
<b>Infekcije i infestacije</b> <i>Povremeno</i>	pijelonefritis, infekcije, faringitis
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b> <i>Povremeno</i>	eozinofilija

<b>Endokrini poremećaji</b> <i>Povremeno</i>	hipotireoidizam
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b> <i>Često</i> <i>Povremeno</i>	hiperkalemija (videti odeljak 4.3 i 4.4), hiperholesterolemija hiponatremija, dehidracija, hipertrigliceridemija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b> <i>Često</i>	nesanica
<b>Poremećaji nervnog sistema</b> <i>Često</i> <i>Povremeno</i>	sinkopa, vrtoglavica, glavobolja hipoestezija
<b>Kardiološki poremećaji</b> <i>Često</i> <i>Povremeno</i>	insuficijencija leve komore, atrijalna fibrilacija tahikardija
<b>Vaskularni poremećaji</b> <i>Često</i> <i>Povremeno</i>	hipotenzija arterijska tromboza udova, ortostatska hipotenzija
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b> <i>Često</i>	kašalj
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b> <i>Često</i> <i>Povremeno</i>	dijareja, mučnina, konstipacija, povraćanje nadutost
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b> <i>Često</i> <i>Povremeno</i>	osip, pruritus angioedem, hiperhidroza
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b> <i>Često</i> <i>Povremeno</i>	grčevi u mišićima, bol u leđima bol u mišićima i kostima
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b> <i>Često</i>	poremećaji funkcije bubrega (videti odeljke 4.4 i 4.5)
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b> <i>Povremeno</i>	holecistitis
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b> <i>Povremeno</i>	ginekomastija
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b> <i>Često</i> <i>Povremeno</i>	astenija malaksalost

<b>Ispitivanja</b>	
Često	povećana vrednost uree u krvi, povećana vrednost kreatinina u krvi
Povremeno	smanjena ekspresija receptora epidermalnog faktora rasta, povećana vrednost glukoze u krvi

U *EPHESUS* studiji bilo je bročano više slučajeva moždanog udara u grupi sa veoma starim osobama ( $\geq 75$  godina). Nije, međutim, bilo statistički značajnih razlika između pojavljivanja moždanog udara u grupi koja je primala eplerenon (30) i placebo (22). U *EMPHASIS-HF* studiji, broj slučajeva moždanog udara kod veoma starih osoba ( $\geq 75$  godina) bio je 9 u grupi koja je primala eplerenon i 8 u grupi koja je primala placebo.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
 Nacionalni centar za farmakovigilancu  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 fax: +381 (0)11 39 51 131  
 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Nisu zabeleženi neželjeni događaji koji su povezani sa predoziranjem eplerenonom kod ljudi. Najverovatnije manifestacije koje bi se mogle predvideti su hipotenzija ili hiperkalemija. Eplerenon se ne može ukloniti hemodijalizom. Pokazano je da se u velikoj meri vezuje za medicinski ugalj. Ako se razvije simptomatska hipotenzija, treba primeniti suportivne mere. Ako se razvije hiperkalemija, treba primeniti standardno lečenje.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Diuretici; Antagonisti aldosterona

**ATC šifra:** C03DA04

#### Mehanizam dejstva

Eplerenon ima relativnu selektivnost u vezivanju za rekombinantne humane mineralokortikoidne receptore u poređenju sa njegovim vezivanjem za rekombinantne humane glukokortikoidne, progesteronske i androgene receptore. Eplerenon sprečava vezivanje aldosterona, ključnog hormona u sistemu renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), koji je uključen u regulaciju krvnog pritiska i patofiziologiju kardiovaskularnih bolesti.

#### Farmakodinamsko dejstvo

Pokazalo se da eplerenon dovodi do produženog povećanja renina u plazmi i aldosterona u serumu, što je u skladu sa inhibicijom negativne povratne sprege aldosterona na sekreciju renina. Posledično povećanje aktivnosti renina u plazmi i nivoa cirkulišućeg aldosterona ne prevazilazi efekte eplerenona.

U studijama određivanja doza kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom (NYHA klasifikacija II-IV), dodatak eplerenona standardnoj terapiji je dovodio do očekivanog dozno-zavisnog povećanja



aldosterona. Slično, u kardiorrenalnoj podstudiji *EPHESUS* studije, terapija eplerenonom je dovela do značajnog povećanja aldosterona. Ovi rezultati potvrđuju blokadu mineralokortikoidnog receptora kod ovih populacija.

Eplerenon je ispitivan u *EPHESUS* studiji. *EPHESUS* studija je bila dvostruko slepa, placebo-kontrolisana, trajala je 3 godine, i u nju je bilo uključeno 6632 ispitanika sa akutnim infarktomiokarda, disfunkcijom leve komore (mereno ejakcijom frakcijom leve komore [LVEF] koja je bila  $\leq 40\%$ ), kao i kliničkim znacima srčane insuficijencije. Tokom 3 do 14 dana (medijana: 7 dana) nakon akutnog infarkta miokarda ispitanici su primali eplerenon ili placebo uz standardnu terapiju i to u početnoj dozi od 25 mg jednom dnevno, a zatim je doza nakon 4 nedelje pažljivo povećavana na 50 mg jednom dnevno, ukoliko je koncentracija kalijuma u serumu bila  $< 5$  mmol/L. Za vreme studije ispitanici su primali standardnu terapiju koja uključuje: acetilsalicilnu kiselinu (92%), ACE inhibitore (90%), beta blokatore (83%), nitratre (72%), diuretike Henle-ove petlje (66%) i inhibitore HMG CoA reduktaze (60%).

U *EPHESUS* studiji, koprimaryni parametri praćenja su bili mortalitet izazvan bilo kojim uzrokom i kombinovani parametar praćenja kardiovaskularne smrti ili hospitalizacije zbog kardiovaskularnih uzroka. 14,4% ispitanika koji su primali eplerenon i 16,7% ispitanika koji su primali placebo su umrli (bilo koji uzrok da je u pitanju), dok je 26,7% ispitanika koji su primali eplerenon i 30% onih koji su dobijali placebo zadovoljilo kombinovani parametar praćenja kardiovaskularne smrti ili hospitalizacije zbog kardiovaskularnih uzroka. Dakle, u *EPHESUS* studiji, eplerenon je smanjio rizik od smrti izazvane bilo kojim uzrokom za 15% (RR 0,85; 95% CI 0,75-0,96;  $p = 0,008$ ) u poređenju sa placebom, uglavnom kroz smanjivanje kardiovaskularnog mortaliteta. Rizik od kardiovaskularne smrti ili hospitalizacije zbog kardiovaskularnih uzroka je smanjen primenom eplerenona za 13% (RR 0,87; 95% CI 0,79-0,95;  $p = 0,002$ ). Smanjenje apsolutnog rizika za parametar praćenja mortaliteta izazvanog bilo kojim uzrokom iznosilo je 2,3%, a za parametar praćenja kardiovaskularnog mortaliteta/hospitalizacije izazvane kardiovaskularnim uzrokom je iznosilo 3,3%. Klinička efikasnost je bila prvenstveno pokazana kada je terapija eplerenonom započeta kod ispitanika starosti  $< 75$  godina. Korist od terapije kod ispitanika starosti preko 75 godina je nejasna. NYHA funkcionalna klasifikacija je poboljšana ili je ostala stabilna kod statistički značajno većeg udela ispitanika koji su primali eplerenon u odnosu na placebo grupu. Incidenca hiperkalemije je bila 3,4% u eplerenon grupi u odnosu na 2% u placebo grupi ( $p < 0,001$ ). Incidenca hipokalemije je bila 0,5% u eplerenon grupi u odnosu na 1,5% u placebo grupi ( $p < 0,001$ ).

Nije bilo konzistentnih efekata eplerenona na srčanu frekvencu, trajanje QRS kompleksa, ili PR odnosno QT intervala u 147 zdravih osoba kod kojih su evaluirane elektrokardiografske promene za vreme farmakokinetičkih studija.

U studiji *EMPHASIS-HF* ispitivano je dejstvo eplerenona dodatog standardnoj terapiji u odnosu na kliničke ishode kod ispitanika sa sistolnom srčanom insuficijencijom i blagim simptomima (NYHA funkcionalna klasa II).

Ispitanici su bili uključeni u studiju ako su bili starosti najmanje 55 godina, ako su imali LVEF  $\leq 30\%$  ili LVEF  $\leq 35\%$  uz trajanje QRS kompleksa od  $> 130$  milisekundi i bili su ili hospitalizovani zbog kardiovaskularnih uzroka 6 meseci pre uključanja ili su imali nivo natriuretčkog peptida B-tipa (engl. *B-type natriuretic peptide*, BNP) u plazmi najmanje 250 pikogram/mL ili nivo N-terminalnog pro-BNP u plazmi od najmanje 500 pikogram/mL za muškarce (750 pikogram/mL za žene). Eplerenon je uveden u početnoj dozi od 25 mg jednom dnevno koja je posle 4 nedelje povećana na 50 mg jednom dnevno, pod uslovom da je koncentracija kalijuma u serumu bila  $< 5,0$  mmol/L. S druge strane, ukoliko je procenjena brzina glomerularne filtracije (GFR) iznosila 30-49 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, početna doza eplerenona je bila 25 mg svaki drugi dan i zatim je povećana na 25 mg jednom dnevno.

Ukupno je randomizovano 2737 ispitanika (dvostruko slepa studija) koji su primali ili eplerenon ili placebo uključujući osnovnu terapiju diureticima (85%), ACE inhibitorima (78%), blokatorima angiotenzin II receptora (19%), beta blokatorima (87%), antitromboticima (88%), lekovima za snižavanje lipida (63%), kao i glikozidima digitalisa (27%). Srednja vrednost LVEF bila je  $\sim 26\%$ , a srednje vreme trajanja QRS kompleksa  $\sim 122$  milisekundi. Većina ispitanika (83,4%) je prethodno, u periodu od 6 meseci pre randomizacije, bila hospitalizovana zbog kardiovaskularnih uzroka, pri čemu oko 50% njih zbog srčane

insuficijencije. Oko 20% ispitanika je imalo ugrađene defibrilatore ili je primalo terapiju za resinhronizaciju srčanog ritma.

Primarni parametar praćenja, smrt usled kardiovaskularnih uzroka ili hospitalizacija zbog srčane insuficijencije, javio se kod 249 (18,3%) ispitanika u eplerenon grupi i kod 356 (25,9%) ispitanika u placebo grupi (RR 0,63; 95% CI 0,54-0,74;  $p < 0,001$ ). Uticaj eplerenona na ishode primarnog parametra praćenja je bio dosledan u svim prethodno definisanim podgrupama.

Sekundarni parametar praćenja, mortalitet izazvan bilo kojim uzrokom, javio se kod 171 (12,5%) ispitanika u eplerenon grupi i kod 213 (15,5%) ispitanika u placebo grupi (RR 0,76; 95% CI 0,62-0,93;  $p = 0,008$ ). Smrt usled kardiovaskularnih uzroka prijavljena je kod 147 (10,8%) ispitanika u eplerenon grupi i kod 185 (13,5%) ispitanika u placebo grupi (RR 0,76; 95% CI 0,61-0,94;  $p = 0,01$ ).

Za vreme studije, hiperkalemija (koncentracija kalijuma u serumu  $> 5,5$  mmol/L) prijavljena je kod 158 (11,8%) ispitanika u eplerenon grupi i kod 96 (7,2%) ispitanika u placebo grupi ( $p < 0,001$ ). Hipokalemija, definisana kao koncentracija kalijuma u serumu  $< 4,0$  mmol/L, bila je statistički manje izražena u eplerenon grupi nego u grupi koja je primala placebo (38,9% eplerenon u odnosu na 48,4% placebo,  $p < 0,0001$ ).

### Pedijatrijska populacija

Primena eplerenona kod pedijatrijskih ispitanika sa srčanom insuficijencijom nije ispitivana.

U 10-nedeljnoj studiji kod pedijatrijskih ispitanika sa hipertenzijom (uzrasta od 4 do 16 godina,  $n=304$ ), eplerenon primenjen u dozama (od 25 mg do 100 mg dnevno) koje obezbeđuju sličnu izloženost kao kod odraslih, nije bio efikasan u snižavanju krvnog pritiska. U ovoj studiji, kao i u 1-godišnjoj studiji bezbednosti kod 149 pedijatrijskih ispitanika (uzrasta od 5 do 17 godina), bezbednosni profil bio je sličan kao kod odraslih. Primena eplerenona kod hipertenzivnih ispitanika mlađih od 4 godine nije ispitivana jer su studije kod starijih pedijatrijskih ispitanika pokazale izostanak efikasnosti (videti odeljak 4.2).

Nije ispitivan (dugoročni) efekat na hormonski status kod pedijatrijskih ispitanika.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Resorpcija

Apsolutna bioraspoloživost eplerenona iznosi 69% posle oralne primene jedne tablete od 100 mg. Maksimalna koncentracija u plazmi se dostiže nakon približno 1,5 do 2 sata. I maksimalna koncentracija leka u plazmi ( $C_{max}$ ) i površina ispod krive (PIK) su proporcionalne dozi u opsegu doza od 10 mg do 100 mg, a manje su od proporcionalnih pri davanju doza iznad 100 mg. Ravnotežno stanje se postiže unutar 2 dana. Hrana ne utiče na resorpciju leka.

### Distribucija

Vezivanje eplerenona za proteine plazme iznosi oko 50%, i to prvenstveno za alfa-1 kiseli glikoprotein.

Prividni volumen distribucije u stanju ravnoteže se procenjuje da iznosi 42-90 L. Eplerenon se ne vezuje pretežno za eritrocite.

### Biotransformacija

Metabolizam eplerenona je u najvećoj meri posredovan preko CYP3A4. U humanoj plazmi nisu identifikovani aktivni metaboliti eplerenona.

### Eliminacija

Manje od 5% doze eplerenona je identifikovano kao nepromenjen lek u urinu i fecesu. Nakon jedne oralno unete doze radioaktivno-obebeženog leka, oko 32% doze je bilo izlučeno u fecesu, a oko 67% u urinu. Poluvreme eliminacije eplerenona je približno 3 do 6 sati. Prividni plazma klirens je približno 10 L/h.

## Posebne populacije

### *Starost, pol i rasa*

Farmakokinetika eplerenona u dozi od 100 mg jednom dnevno je ispitivana kod starijih osoba ( $\geq 65$  godina), muškaraca i žena, kao i kod pripadnika crne rase. Farmakokinetika leka se nije značajno razlikovala kod muškaraca i žena. U ravnotežnom stanju, stariji ispitanici su imali povećanja  $C_{\max}$  (22%) i PIK (45%) u poređenju sa mlađim ispitanicima (18 do 45 godina). U ravnotežnom stanju  $C_{\max}$  je bila za 19% manja, a PIK za 26% manja kod pripadnika crne rase (videti odeljak 4.2).

### *Pedijatrijska populacija*

Populacioni farmakokinetički model za koncentraciju eplerenona iz dve studije sprovedene kod 51 pedijatrijskog ispitanika sa hipertenzijom uzrasta od 4 do 16 godina ukazuje da telesna masa pacijenta ima statistički značajan efekat na volumen distribucije eplerenona, ali ne i na njegov klirens. Za volumen distribucije eplerenona i maksimalne vrednosti izloženosti kod pedijatrijskih pacijenata sa većom telesnom masom se očekuje da budu slični kao kod odraslih sa približno istom telesnom masom; kod pacijenata sa telesnom masom manjom od 45 kg, volumen distribucije je za oko 40% manji, a za maksimalnu izloženost se očekuje da bude veća od uobičajenih vrednosti za odrasle. Terapija eplerenonom kod pedijatrijskih pacijenata započeta je primenom doze od 25 mg jednom dnevno, a zatim povećana na 25 mg dva puta dnevno nakon dve nedelje i na kraju na 50 mg dva puta dnevno ukoliko je to bilo klinički indikovano. Najveće vrednosti koncentracija eplerenona zabeležene pri ovim dozama kod pedijatrijskih ispitanika nisu bile značajno veće od vrednosti kod odraslih kod kojih je terapija započeta primenom doze od 50 mg jednom dnevno.

### *Insuficijencija bubrega*

Farmakokinetika eplerenona je bila procenjivana kod pacijenata sa različitim stepenom renalne insuficijencije i kod pacijenata koji su podvrgnuti hemodijalizi. U poređenju sa kontrolnim ispitanicima, PIK i  $C_{\max}$  u ravnotežnom stanju su bile povećane za 38% i 24% kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije, a smanjeni za 26% i 3% kod pacijenata na hemodijalizi. Nije zapažena korelacija između plazma klirensa eplerenona i klirensa kreatinina. Eplerenon se ne uklanja hemodijalizom (videti odeljak 4.4).

### *Insuficijencija jetre*

Farmakokinetika eplerenona u dozi od 400 mg ispitivana je kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa B) i upoređena sa zdravim ispitanicima.  $C_{\max}$  i PIK eplerenona u ravnotežnom stanju su bile povećane za 3,6% i 42% (videti odeljak 4.2). Pošto primena eplerenona nije ispitana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, eplerenon je kontraindikovano kod ove grupe pacijenata (videti odeljak 4.3).

### *Insuficijencija srca*

Farmakokinetika eplerenona u dozi od 50 mg je bila procenjivana kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom (NYHA klasifikacija II-IV). U poređenju sa zdravim ispitanicima, odgovarajućim u pogledu starosti, telesne mase i pola, PIK i  $C_{\max}$  u stanju ravnoteže kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom su bile 38% i 30% veće. U skladu sa ovim rezultatima populaciona farmakokinetička analiza eplerenona koja se zasnivala na subpopulaciji pacijenata iz studije *EPHESUS* je ukazala da je klirens eplerenona kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom bio sličan onome koji je opisan kod starijih zdravih ispitanika.

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Pretklinička ispitivanja bezbednosne farmakologije, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti nisu otkrila posebnu opasnost za ljude.

U studijama toksičnosti sa ponavljanim dozama leka zapažena je atrofija prostate kod pacova i pasa pri nivoima izloženosti nešto većim od kliničkih nivoa izloženosti. Promene na prostati nisu bile udružene sa neželjenim funkcionalnim poremećajima. Klinički značaj ovih rezultata je nepoznat.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### *Jezgro tablete:*

laktoza, monohidrat;  
celuloza, mikrokristalna;  
kroskarmeloza-natrijum;  
hipromeloza (3cP);  
natrijum-laurilsulfat;  
talk;  
magnezijum-stearat.

#### *Film:*

##### *Opadry Yellow YS-1-12524-A:*

hipromeloza 3cP (E464);  
hipromeloza 6cP (E464);  
titan-dioksid (E171);  
makrogol 400;  
polisorbat 80 (E433);  
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);  
gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

Tri (3) godine.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je neprovidni PVC/aluminijumski blister.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži tri blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

Pfizer SRB d.o.o.

Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

## **8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole:

Inspra, 25 mg, film tablete: 515-01-03607-16-001

Inspra, 50 mg, film tablete: 515-01-03608-16-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole:

18.12.2006.

Datum poslednje obnove dozvole:

15.05.2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Jun, 2018.