SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Eplestar®, 25 mg, film tablete
Eplestar®, 50 mg, film tablete

INN: eplerenon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 25 mg eplerenona.
Jedna film tableta sadrži 50 mg eplerenona.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta od 25 mg sadrži 38,2 mg laktoze monohidrat (videti odeljak 4.4.)
Jedna film tableta od 50 mg sadrži 76,4 mg laktoze monohidrat (videti odeljak 4.4.)
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Eplestar 25 mg film tablete
Žute, bikonveksne, film tablete u obliku dijamanta, široke približno 6,4 mm i dugačke 7,4 mm, sa utisnutom oznakom E25 na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani tablete.

Eplestar 50 mg film tablete
Žute, bikonveksne, film tablete u obliku dijamanta, široke približno 8,0 mm i dugačke 9,5 mm, sa utisnutom oznakom E50 na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Eplerenon je indikovan:

- kao dodatak standardnoj terapiji uključujući beta-blokatore, radi smanjenja rizika od kardiovaskularnog (KV) mortaliteta i morbiditeta kod stabilnih pacijenata sa disfunkcijom leve komore (ejekciona frakcija leve komore, engl. *left ventricular ejection fraction* - LVEF < 40%) i kliničkim dokazima o srčanoj insuficijenciji nakon skorašnjeg infarkta miokarda (IM).
- kao dodatak standardnoj optimalnoj terapiji, radi smanjenja rizika od kardivaskularnog mortaliteta i morbiditeta kod odraslih pacijenata sa (hroničnom) srčanom insuficijencijom NYHA (engl. *New York Heart Association*) klase II i sistolnom disfunkcijom leve komore (LVEF ≤30%) (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje
Za individualno prilagođavanja doze, dostupne su tablete od 25 mg i 50 mg. Maksimalna doza je 50 mg na dan.

Za pacijente sa srčanom insuficijencijom nakon infarkta miokarda
Preporučena doza održavanja eplerenona je 50 mg jednom na dan. Terapiju treba započeti dozom od 25 mg jednom dnevno i potom je titrirati, po mogućnosti u roku od 4 nedelje, do ciljane doze od 50 mg jednom

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

Za pacijente sa (hroničnom) srčanom insuficijencijom NYHA klase II
Za pacijente sa hroničnom srčanom insuficijencijom NYHA klase II terapiju treba započeti dozom od 25 mg jednom dnevno i titrirati jedo željene doze od 50 mg jednom dnevno, po mogućnosti u roku od 4 nedelje, uzimajući u obzir koncentraciju kalijuma u serumu (videti Tabelu 1 i odeljak 4.4).

Kod pacijenata čija je serumska koncentracija kalijuma > 5,0 mmol/l ne treba započinjati terapija eplerenonom (videti odeljak 4.3).

Koncentraciju kalijuma u serumu treba odrediti pre početka terapije eplerenonom, posle prve nedelje terapije i mesec dana nakon početka terapije ili podešavanja doze. Nakon toga, koncentraciju kalijuma u serumu treba povremeno procenjivati, po potrebi.

Nakon započinjanja terapije, dozu leka treba prilagoditi prema koncentraciji 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	sa 25 mg svakog drugog dana do 25 mg jednom dnevno sa 25 mg jednom dnevno do 50 mg jednom dnevno
5,0 - 5,4	Održavanje	Bez prilagođavanja doze
5,5 - 5,9	Smanjenje	sa 50 mg jednom dnevno do 25 mg jednom dnevno sa 25 mg jednom dnevno do 25 mg svakog drugog sa dana25 mg svakog drugog dana do prestanka primene
≥ 6,0	Prestanak primene	Nije primenljivo

Nakon prestanka primene eplerenona zbog koncentracije kalijuma u serumu ≥ 6,0 mmol/l, eplerenon se ponovno može uvesti u dozi od 25 mg svakog drugog dana 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 opisani su u odeljcima 5.1 i 5.2.

Stariji pacijenti
Kod starijih pacijenata nije potrebno početno prilagođavanje doze eplerenona. Kod starijih pacijenata je povećan rizik od hiperkalemije zbog smanjenja funkcije bubrega koje je u vezi sa procesom starenja. Taj rizik se može dodatno povećati kada je takođe prisutan i komorbiditet udružen sa sistemskom izloženošću, posebno blago do umereno oštećenje funkcije jetre. Preporučuje se periodično praćenje koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega
Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno početno prilagođavanje doze. Preporučuje se periodično praćenje koncentracije kalijuma u serumu i prilagođavanjem doze prema Tabeli 1.

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina CrCl 30-60 ml/min) terapiju treba započeti dozom od 25 mg svakog drugog dana, a doza 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 CrCl <50 ml/min sa srčanom insuficijencijom nakon infarkta miokarda. Kod ovih pacijenata je neophodan oprez pri primeni eplerenona. Primena doza većih od 25 mg dnevno nije ispitivana 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 može eliminisati dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre
Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre početno prilagođavanje doza leka nije potrebno. Zbog povećane sistemske izloženosti eplerenonu kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre, preporučuje se često 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, terapija se može započeti dozom od 25 mg jednom dnevno. Dozu ne treba povećavati iznad 25 mg jednom dnevno (videti odeljak 4.5).

Način primene
Za oralnu upotrebu.
Tablete treba progutati cele sa vodom.
Eplerenon se može uzimati sa hranom ili bez nje (videti odeljak 5.2).

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Pacijenti sa koncentracijom kalijuma u serumu >5,0 mmol/l u trenutku kada treba započeti terapiju.
- Pacijenti sa teškom bubrežnom insuficijencijom (procenjena brzina glomerularne filtracije eGFR < 30 ml/min/ 1,73 m^2).
- Pacijenti sa teškom insuficijencijom jetre (*Child-Pugh* klasa C).
- Pacijenti koji primaju diuretike koji štede kalijum ili snažne inhibitore CYP3A4 izoenzima (npr. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromicin, telitromicin i nefazodon) (videti odeljak 4.5).
- Kombinacija inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE inhibitora) i blokatora angiotenzinskih receptora (ARB) sa eplerenonom.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Hiperkalemija
U skladu sa njegovim mehanizmom delovanja, pri primeni eplerenona može doći do hiperkalemije. Kod svih pacijenata treba pratiti koncentraciju kalijuma u serumu prilikom započinjanja terapije i pri promeni doze leka. Nakon toga, preporučuje se periodično praćenje, posebno kod pacijenata kod kojih postoji rizik od razvoja hiperkalemije, kao što su stariji pacijenti, pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom (videti odeljak 4.2.) i pacijenti sa dijabetesom. Primena suplemenatakalijuma se ne preporučuje nakon početka terapije eplerenonom zbog povećanog rizika od hiperkalemije. Pokazalo se da smanjenje doze eplerenona smanjuje i koncentraciju kalijuma u serumu. U jednoj studiji je pokazano da se dodavanjem hidrohlorotiazida u terapiju eplerenonom sprečava povećanje kalijuma u serumu.

Rizik od hiperkalemije može da se poveća kada se eplerenon koristi u kombinaciji sa inhibitorom ACE i/ili ARB. Kombinaciju inhibitora ACE i blokatora ARB sa eplerenonom ne treba koristiti (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega
Koncentraciju kalijuma u serumu treba redovno pratiti kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, uključujući dijabetesnu mikroalbuminuriju. Rizik od hiperkalemije se povećava sa smanjejem funkcije

bubrega. Iako su podaci dobijeni iz EPHESUS studije (Efikasnost eplerenona kod srčane insuficijencije nastale nakon akutnog infarkta miokarda i njegov uticaj na preživljavanje ovi pacijenata, engl. *Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study*, koji se odnose na pacijente sa dijabetesom tip 2 i mikroalbuminurijom ograničeni, kod ovog malog broja pacijenata uočena je češća pojava hiperkalemije. Stoga ove pacijente treba lečiti sa oprezom. Eplerenon se ne uklanja hemodijalizom.

Oštećenje funkcije jetre
Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa A i B) nije zabeleženo povećanje koncentracije kalijuma u serumu iznad 5,5 mmol/l. Kod tih pacijenata ipak treba pratiti koncentracije elektrolita. Budući da primena eplerenona kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre do sada nije ispitivana, kod njih je primena eplerenona kontraindikovana (videti odeljke 4.2 i 4.3).

Istovremena primena sa induktorima CYP3A4
Ne preporučuje se istovremena primena eplerenona i snažnih CYP3A4 induktora (videti odeljak 4.5).

Litijum, ciklosporin i takrolimus treba izbegavati tokom terapije eplerenonom (videti odeljak 4.5).

Laktoza
Tablete sadrže laktozu. Pacijenata sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozo-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

Natrijum
Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, odnosno suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakodinamske interakcije

Diuretici koji štede kalijum i suplementi kalijuma
Eplerenon se ne sme primenjivati kod pacijenata koji se leče diureticima koji štede kalijum i suplementima kalijuma, zbog povećanog rizika od hiperkalemije (videti odeljak 4.3.). Diuretici koji štede kalijum mogu takođe pojačati dejstvo antihipertenziva i drugih diuretika.

ACE inhibitori, ARB
Rizik od hiperkalemije može se povećati kada se eplerenon koristi u kombinaciji sa inhibitorom ACE i/ili blokatorom angiotenzinskih receptora (ARB). Preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije kalijuma u serumu i funkcije bubrega, posebno kod pacijenata kod kojih postoji rizik od oštećenja funkcije bubrega, npr. kod starijih. Trostruku kombinaciju inhibitora ACE i ARB sa eplerenonom ne treba primenjivati (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Litijum
Nisu sprovedene studije interakcija eplerenona i litijuma. Međutim, toksičnost litijuma pokazana je kod pacijenata istovremeno lečenih litijumom i diureticima i ACE inhibitorima (videti odeljak 4.4). Treba izbegavati istovremenu primenu eplerenona i litijuma. Ako je ova kombinacija neophodna, treba pratiti koncentracije litijuma u plazmi (videti odeljak 4.4).

Ciklosporin, takrolimus
Ciklosporin i takrolimus mogu izazvati poremećaj funkcije bubrega i tako povećati rizik od hiperkalemije. Treba izbegavati istovremenu primenu eplerenona i ciklosporina ili takrolimusa. Ukoliko je neophodna primena ciklosporina i takrolimusa tokom terapije eplerenonom, preporučuje se pažljivo praćenje kalijuma u serumu i funkcije bubrega (videti odeljak 4.4).

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAL)
Akutna insuficijencija bubrega može da se javi kod pacijenata sa rizikom (stariji, dehidrirani, pacijenti na terapiji diureticima, pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega) usled smanjene glomerularne filtracije (inhibicija vazodilatatornih prostaglandina nesteroidnim antiinflamatornim lekovima). Ova dejstva su generalno reverzibilna. Takođe je moguće smanjenje antihipertenzivnog dejstva. Potrebno je obezbediti adekvatnu hidrataciju pacijenta i praćenje funkcije bubrega kako na početku terapije tako i redovno tokom

primene kombinacije ovih lekova (videti odeljke 4.2 i 4.4).*Trimetoprim*
Istovremena primena trimetoprima i eplerenona povećava rizik od hiperkalemije. Stoga se mora pratiti koncentracija kalijuma u serumu kao i funkcija bubrega, posebno kod pacijenata koji već imaju oštećenje funkcije bubrega i kod starijih.

Blokatori alfa-1 adrenergičkih receptora (npr. prazosin, alfuzosin)
U slučaju kombinacije eplerenona i alfa-1 blokatora postoji mogućnost pojačanog hipotenzivnog dejstva i/ili posturalne hipotenzije. Preporučuje se kliničko praćenje zbog mogućnosti posturalne hipotenzije tokom istovremene primene eplerenona i blokatora alfa-1 adrenergičkih receptora.

Triciklični antidepresivi, neuroleptici, amifostin, baklofen
Istovremena primena ovih lekova i eplerenona može potencijalno povećati antihipertenzivna dejstva i povećati rizik od posturalne hipotenzije.

Glukokortikoidi, tetrakozaktid
Istovremena primena ovih lekova sa eplerenonom može potencijalno da smanji antihipertenzivna dejstva (retencija natrijuma i vode).

Farmakokinetičke interakcije

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

Digoksin
Sistemska izloženost digoksinu se povećava za 16% (90% CI: 4% -30%) ukoliko se primenjuje istovremeno sa eplerenonom. Potreban je oprez u slučajevima kad je doza digoksina blizu gornje granice terapijskog raspona.

Varfarin
Nisu zabeležene klinički značajne farmakokinetičke interakcije sa varfarinom. Potreban je oprez u slučajevima kad je doza varfarina blizu gornje granice terapijskog raspona.

CYP3A4 Supstrati
Rezultati farmakokinetičkih studija sa supstratima CYP3A4, npr. midazolamom i cisapridom, nisu pokazali značajne farmakokinetičke interakcije u slučaju primene tih lekova istovremeno sa eplerenonom.

CYP3A4 Inhibitori
- Snažni inhibitori CYP3A4: Istovremena primena eplerenona i lekova koji inhibiraju enzim CYP3A4 može dovesti do značajnih farmakokinetičkih interakcija. Snažan CYP3A4 inhibitor (ketokonazol 200 mg dva puta na dan) izazvao je povećanje PIK eplerenona za 441% (videti odeljak 4.3). Kontraindikovana je istovremena primena eplerenona i snažnih inhibitora CYP3A4 poput ketokonazola, itrakonazola, ritonavira, nelfinavira, klaritromicina, telitromicina i nefazodona (videti odeljak 4.3).

- Blagi do umereni inhibitori CYP3A4: Istovremena primena sa eritromicinom, sakvinavirom, amiodaronom, diltiazemom, verapamilom ili flukonazolom dovela je do značajnih farmakokinetičkih interakcija, uz povećanje PIK od 98% do 187%. Stoga doza eplerenona ne treba da prelazi 25 mg dnevno kad se primenjuje istovremeno sa blagim do umerenim inhibitorima CYP3A4 (videti odeljak 4.2).

CYP3A4 Induktori
Istovremena primena kantariona (CYP3A4 induktor) i eplerenona izazvala je smanjenje PIK eplerenona za 30%. Do izraženijeg smanjenja PIK eplerenona može doći primenom snažnijih CYP3A4 induktora, poput rifampicina. Zbog rizika od smanjene efikasnosti eplerenona, ne preporučuje se istovremena primena snažnih induktora CYP3A4 (npr. rifampicina, karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala i kantariona) i eplerenona (videti odeljak 4.4).

Antacidi
Na osnovu rezultata farmakokinetičke kliničke studije, ne očekuje se značajna interakcija kada se antacidi primenjuju istovremeno sa eplerenonom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Ne postoje odgovarajući podaci o primeni eplerenona kod trudnica. Studije na životinjama nisu ukazale na direktna ili indirektna štetna dejstva na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj i postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). Neophodan je oprez pri propisivanju eplerenona trudnicama.

Dojenje
Nije poznato da li se eplerenon izlučuje u majčino mleko nakon oralne primene. Međutim, pretklinički podaci pokazuju da su eplerenon i/ili njegovi metaboliti prisutni u mleku pacova i da se potomstvo pacova izloženo eplerenonu tim putem razvija normalno. Budući da nije poznato na koji način lek deluje na odojče, treba doneti odluku da li treba prekinuti dojenje ili terapiju eplerenonom, uzimajući u obzir važnost leka za majku.

Plodnost
Nema dostupnih podataka o uticaju na plodnost kod ljudi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju eplerenona na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Iako eplerenon ne izaziva pospanost ili slabljenje kognitivnih funkcija, pri upravljanju vozilima ili rukovanju mašinama mora se uzeti u obzir da tokom terapije može da se javi vrtoglavica .

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 Hospitalisation and Survival Study in Heart Failure*), celokupna incidenca neželjenih događaja prijavljenih nakon primene eplerenona bila je slična kao i kod placeba.

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

Veoma često (≥1/10)
Često (≥1/100 i <1/10)
Povremeno (≥1/1000 i <1/100)
Retko (≥1/10 000 i <1/1000)
Veoma retko (<1/10 000)
Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

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

Klasa sistema organa prema MedDRA	**Neželjene reakcije**
Infekcije i infestacije *Povremeno*	Pijelonefritis, infekcije, faringitis
Poremećaji krvi i limfnog sistema *Povremeno*	Eozinofilija

Endokrini poremećaji *Povremeno*	Hipotireoidizam
Poremećaji metabolizma i ishrane *Često* *Povremeno*	Hiperkalemija (videti odeljke 4.3 i 4.4), hiperholesterolemija Hiponatremija, dehidratacija, hipertrigliceridemija
Psihijatrijski poremećaji *Često*	Insomnija
Poremećaji nervnog sistema *Često* *Povremeno*	Vrtoglavica, sinkopa, glavobolja Hipoestezija
Kardiološki poremećaji *Često* *Povremeno*	Insuficijencija leve komore, atrijalna fibrilacija Tahikardija
Vaskularni poremećaji *Često* *Povremeno*	Hipotenzija Tromboza arterija ekstremiteta, ortostatska hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji *Često*	Kašalj
Gastrointestinalni poremećaji *Često* *Povremeno*	Proliv, mučnina, konstipacija, povraćanje Flatulencija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva *Često* *Povremeno*	Osip, svrab Hiperhidroza, angioedem,
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva *Često* *Povremeno*	Mišićni spazam, bol u leđima Bolovi u mišićima i kostima
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema *Često*	Poremećaji funkcije bubrega (videti odeljke 4.4 i 4.5)
Hepatobilijarni poremećaji *Povremeno*	Holecistitis
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki *Povremeno*	Ginekomastija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene *Često* *Povremeno*	Astenija Malaksalost

Ispitivanja *Često* *Povremeno*	 Povećane vrednosti uree u krvi, povećana koncentracija kreatinina u krvi Smanjena ekspresija receptora epidermalnog faktora rasta, povećana koncentracija glukoze u krvi

U studiji EPHESUS, zabeležen je veći broj slučajeva moždanog udara u grupi veoma starih pacijenata (≥ 75 godina). Međutim, nije bilo statistički značajne razlike između pojavljivanja moždanog udara u grupi koja je primala eplerenon (30) i grupi koja je primala placebo (22). U EMPHASIS-HF, broj slučajeva moždanog udara kod veoma starih pacijenata (≥ 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
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu zabeleženi slučajevi neželjenih događaja udruženi sa predoziranjem eplerenonom kod ljudi. Najverovatnija manifestacija predoziranja koja se može očekivati je hipotenzija ili hiperkalemija. Eplerenon se ne može ukloniti hemodijalizom. Pokazalo se da se eplerenon u velikoj meri vezuje za medicinski ugalj. U slučaju pojave simptomatske hipotenzije, treba primeniti suportivne mere. U slučaju razvoja hiperkalemije, treba primeniti standardnu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci
Farmakoterapijska grupa: diuretici, antagonisti aldosterona

ATC šifra: C03DA04.

Mehanizam dejstva
Eplerenon je relativno selektivan 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 učestvuje u regulaciji krvnog pritiska kao i u patofiziologiji 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 dejstva eplerenona.

U studijama određivanja doza kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom (NYHA klasifikacija II-IV), dodavanje eplerenona u standardnu terapiju rezultiralo je očekivanim dozno-zavisnim povećanjem

aldosterona. Slično, u kardiorenalnoj potstudiji EPHESUS studije, terapija eplerenonom izazvala je značajno povećanje aldosterona. Ti rezultati potvrđuju blokadu mineralokortikoidnih receptora kod ovih populacija.

Eplerenon je ispitivan u okviru EPHESUS studije. EPHESUS studija je bila dvostruko slepa, placebom kontrolisana studija u trajanju od 3 godine, sprovedena na 6632 ispitanika sa akutnim infarktom miokarda, disfunkcijom leve komore (merenom ejekcionom frakcijom leve komore [LVEF] koja je bila ≤ 40%) i kliničkim znacima srčane insuficijencije. Tokom 3 do 14 dana (medijana 7 dana) nakon akutnog infarkta miokarda, kod ispitanika je dodatno primenjivan eplerenon ili placebo uz standardnu terapija, u početnoj dozi od 25 mg jednom na dan, uz titraciju do ciljne doze od 50 mg jednom na dan nakon 4 nedelje, pod uslovom da je koncentracija kalijuma u serumu bila < 5,0 mmol/l. Za vreme studije ispitanici su dobijali standardnu terapiju, koja uključuje acetilsalicilnu kiselinu (92%), ACE inhibitore (90%), beta-blokatore (83%), nitrate (72%), diuretike Henle-ove petlje (66%) ili inhibitore HMG CoA reduktaze (60%).

U studiji EPHESUS, dodatni primarni 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 umrlo je iz različitih uzroka, dok je 26,7% ispitanika koji su primali eplerenon i 30% ispitanika koji su primali placebo zadovoljilo kombinovani parametar praćenja kardiovaskularne smrti ili hospitalizacije zbog kardiovaskularnih uzroka. Tako je u EPHESUS studiji eplerenon 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 zahvaljujući smanjenju kardiovaskularnog mortaliteta. Rizik od kardiovaskularne smrti ili hospitalizacije iz kardiovaskularnih razloga u grupi koja je primala eplerenon smanjen je 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 prvenstveno je pokazana kada je terapija eplerenonom započeta kod pacijenata mlađih od 75 godina. Korist od terapije kod ispitanika starijih od 75 godina nije potpuno razjašnjena. Kod ispitanika koji su dobijali eplerenon došlo je do poboljšanja NYHA funkcionalne klasifikacije ili je ona ostala stabilna kod statistički značajnog procenta nego kod pacijenata na placebu. Incidenca hiperkalemije iznosila je 3,4% u grupi na eplerenonu u odnosu na 2,0% u grupi na placebu (p < 0,001). Incidenca hipokalemije iznosila je 0,5% u grupi na eplerenonu u odnosu na 1,5% u grupi na placebu (p < 0,001).

Nisu zabeležena konzistentna dejstva eplerenona na srčanu frekvenciju, trajanje QRS kompleksa ili PR ili QT intervale kod 147 zdravih ispitanika koji su učestvovali u farmakokinetičkim studijama u kojima su ispitivane elektrokardiografske promene.

U EMPHASIS-HF studiji ispitivano je dejstvo eplerenona kao dodatka standardnoj terapiji 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 ≤30% ili LVEF ≤ 35%, uz trajanje QRS od > 130 milisekundi, i bili su ili hospitalizovani zbog kardiovaskularnih uzroka 6 meseci pre uključenja ili su imali nivo natriuretskog peptida B-tipa (engl. *B-type natriuretic peptide*, BNP) u plazmi od najmanje 250 pikogram/ml ili nivo N-terminalnog pro-BNP-a u plazmi od najmanje 500 pikogram/ml kod muškaraca (750 pikogram/ml kod žena). Primena eplerenona započeta je dozom od 25 mg jednom dnevno i ona je povećana nakon 4 nedelje na dozu od 50 mg jednom dnevno pod uslovom da je koncentracija kalijuma u serumu bila < 5,0 mmol/l. S druge strane, ako je procenjena brzina glomerularne filtracije (GFR) bila 30-49 ml/min/1,73 m^2, početna doza eplerenona je bila 25 mg svakog drugog dana, koja je potom povećana na 25 mg jednom dnevno.

Ukupno je randomizovano 2737 ispitanika (dvostruko slepa studija) na terapiji eplerenonom ili placebom uključujući osnovnu terapiju diureticima (85%), ACE inhibitorima (78%), blokatorima angiotenzin II receptora (19%), beta blokatorima (87%), antitromboticima (88%), i lekovima za snižavanje lipida (63%) i glikozidima digitalisa (27%). Srednja vrednost LVEF bila je ~26%, a srednje vreme trajanja QRS bilo je ~122 milisekundi. Većina ispitanika (83,4 %) prethodno je bila hospitalizovana iz kardiovaskularnih uzroka

u periodu od 6 meseci pre randomizacije, od kojih je oko 50% hospitazilovano zbog srčane insuficijencije. Oko 20% ispitanika imalo je 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 ispitanika (18,3%) u grupi lečenoj eplerenonom i 356 ispitanika (25,9%) u grupi sa placebom (RR 0,63; 95% CI, 0,54-0,74; p<0,001). Uticaj eplerenona na ishode primarnog parametra praćenja bio je konzistentan kod svih prethodno utvrđenih podgrupa.

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

Tokom studije, hiperkalemija (koncentracija kalijuma u serumu > 5,5 mmol/l) zabeležena je kod 158 ispitanika (11,8%) u grupi sa eplerenonom i kod 96 ispitanika (7,2%) u grupi sa placebom (p < 0,001). Hipokalemija koja je definisana kao koncentracija kalijuma u serumu < 4,0 mmol/l, bila je statistički manje izražena pri primeni eplerenona u poređenju sa placebom (38,9% za eplerenon u poređenju sa 48,4% za 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 je 69% nakon oralne primene jedne tablete od 100 mg.
Maksimalna koncentracija u plazmi se dostiže nakon približno 1,5 do 2 sata. Maksimalna koncentracija leka u plazmi (C_{max}) kao i površina ispod krive (PIK) proporcionalne su 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% pri čemu se on prvenstveno vezuje za alfa 1 - kiseli glikoprotein. Prividni volumen distribucije u stanju ravnoteže procenjuje se na 42-90 L. Eplerenon se ne vezuje pretežno za eritrocite.

Biotransformacija
Metabolizam eplerenona uglavnom se odvija putem CYP3A4. U humanoj plazmi nisu identifikovani aktivni metaboliti eplerenona.

Eliminacija
Manje od 5% doze eplerenona izlučuje se u urinu i fecesu u nepromenjenom obliku.
Nakon jedne unete oralne doze radioaktivno obeleženog eplerenona utvrđeno je da se približno 32% doze izlučilo u fecesu, a oko 67% u urinu. Poluvreme eliminacije eplerenona iznosi približno 3 do 6 sati. Prividni plazma klirens iznosi približno 10 l/h.

Posebne populacije

Starost, pol i rasa
Farmakokinetika eplerenona u dozi od 100 mg jednom na dan ispitivana je kod starijih osoba (≥ 65 godina), muškaraca i žena, i kod osoba crne rase. Nisu utvrđene značajne razlike u farmakokinetici eplerenona između muškaraca i žena. U stanju ravnoteže kod starijih ispitanika je utvrđeno povećanje C_{max} (22%) i PIK (45%) u poređenju sa mlađim ispitanicima (18 do 45 godina). Kod ispitanika crne rase, u stanju ravnoteže vrednosti C_{max} bile su niže za 19%, a PIK za 26% (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 ispitivana kod pacijenata sa različitim stepenom bubrežne insuficijencije i kod pacijenata na hemodijalizi. U poređenju sa kontrolnim ispitanicima, vrednosti C_{max} i PIK u stanju ravnoteže bile su povećane za 38% odnosno 24% kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, a kod pacijenata na hemodijalizi smanjene za 26% odnosno 3%. Korelacija između plazma klirensa eplerenona i klirensa kreatinina nije uočena. Eplerenon se ne uklanja hemodijalizom (videti odeljak 4.4).

Insuficijencija jetre

Farmakokinetika eplerenona u dozi od 400 mg ispitivana je kod pacijenata sa umerenim (*Child-Pugh* klasa B) oštećenjem funkcije jetre i upoređivana sa zdravim ispitanicima. U stanju ravnoteže vrednosti C_{max} i PIK eplerenona bile su povećane su za 3,6% odnosno 42% (videti odeljak 4.2). Budući da primena eplerenona kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre nije ispitivana, njegova primena je kod te grupe pacijenata kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Insuficijencija srca

Farmakokinetika eplerenona u dozi od 50 mg ispitivana je kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom (NYHA klasifikacija II-IV). U poređenju sa zdravim ispitanicima odgovarajuće starosti, telesne mase i pola, u stanju ravnoteže vrednosti C_{max} i PIK eplerenona bile su 38% odnosno 30% veće kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. U skladu sa tim rezultatima, populaciona farmakokinetička analiza eplerenona, koja se zasniva na podgrupi pacijenata iz kliničke studije EPHESUS, ukazuje da je klirens eplerenona kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom bio sličan klirensu kod zdravih starijih ispitanika.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

U studijama toksičnosti sa ponavljanim dozama leka, kod pacova i pasa uočena je atrofija prostate pri nivoima izloženosti nešto većim od kliničkih nivoa izloženosti. Promene na prostati nisu bile udružene sa neželjenim funkcionalnim poremećajima. Nije poznat klinički značaj tih rezultata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:
laktoza, monohidrat
celuloza, mikrokristalna
krospovidon (tip A)
natrijum-laurilsulfat
talk (E553b)
magnezijum-stearat

Film obloga (Opadry II Orange 85F23987):
polivinilalkohol (E1203)
titan-dioksid (E171)
makrogol 3350 (E1521)
talk (E553b)
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)
gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Beli neprovidni PVC/PVdC//Al blister sa 10 film tableta.
Složiva kartonska kutija sa 3 blistera (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
ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD
Đorđa Stanojevića 12, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Eplestar, film tablete, 30 x (25mg): 000765960 2025
Eplestar, film tablete, 30 x (50mg): 000766204 2025

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

Datum prve dozvole:28.07.2020.
Datum poslednje obnove dozvole: 15.01.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2026.