

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Instrika[®], 25 mg, film tablete

Instrika[®], 50 mg, film tablete

INN: eplerenon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Instrika, film tableta, 25 mg:

Jedna film tableta sadrži 25 mg eplerenona.

Instrika, film tableta, 50 mg:

Jedna film tableta sadrži 50 mg eplerenona.

Instrika, film tableta, 25 mg:

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: jedna film tableta sadrži 35,08 mg laktoze (u obliku laktoze, monohidrata).

Instrika, film tableta, 50 mg:

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: jedna film tableta sadrži 70,16 mg laktoze (u obliku laktoze, monohidrata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Instrika, film tableta, 25 mg:

Bele do skoro bele, okrugle, bikonveksne film tablete, sa utisnutom oznakom "CG3" na jednoj strani, druga strana film tablete je bez utisnute oznake.

Instrika, film tableta, 50 mg:

Bele do skoro bele, okrugle, bikonveksne film tablete, sa utisnutom oznakom "CG4" na jednoj strani, druga strana film tablete je bez utisnute oznake.

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 periodu od 3 do 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 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 hiperkalijemije 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 svakog drugog dana, 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 početno 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 eplerenon ili na bilo koju pomoćnu supstancu (videti odeljak 6.1)
- Pacijenti sa koncentracijom kalijuma u serumu > 5,0 mmol/L, u trenutku kada bi trebalo započeti terapiju
- Pacijenti sa teškom bubrežnom insuficijencijom (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²)
- Pacijenti sa teškom hepatičkom insuficijencijom (*Child-Pugh* klasa C)
- Pacijenti 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)
- Istovremena primena inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE) i antagonista receptora angiotenzina II (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 renalnom insuficijencijom (videti odeljak 4.2) i pacijenti sa dijabetesom. Primena suplemenata kalijuma nakon započinjanja terapije eplerenonom se ne preporučuje zbog povećanog rizika od hiperkalijemije. Pokazano je da smanjenje doze leka smanjuje i koncentraciju kalijuma u serumu. U jednoj studiji, dodatak hidrohlorotiazida kod pacijenta koji je primao eplerenon sprečio je povećanje kalijuma u serumu.

Rizik od hiperkalemije može da se poveća kada se eplerenon koristi u kombinaciji sa ACE inhibitorom i/ili antagonistom receptora angiotenzina II (ARB). Ne sme se koristiti kombinacija ACE inhibitora i ARB sa eplerenonom (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega: koncentraciju kalijuma treba stalno pratiti kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, uključujući dijabetičku mikroalbuminuriju. Rizik od hiperkalijemije se povećava sa smanjenjem funkcije bubrega. Iako su podaci dobijeni iz *EPHESUS (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study)* studije koji se odnose na pacijente sa dijabetesom tipa 2 i mikroalbuminurijom ograničeni, u ovoj maloj grupi pacijenata je uočeno češće pojavljivanje hiperkalijemije. Zbog toga, je potreban oprez prilikom lečenja ovih pacijenata. Eplerenon se ne uklanja primenom hemodijalize.

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

Istovremena primena sa induktorima izoenzima CYP3A4: ne preporučuje se istovremena primena eplerenona sa snažnim induktorima CYP3A4 (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 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 suplementi kalijuma

Usled povećanog rizika od hiperkalijemije eplerenon se ne sme propisivati pacijentima koji primaju diuretike koji štede kalijum i suplemente kalijuma (videti odeljak 4.3). Diuretici koji štede kalijum mogu takođe pojačavati efekte antihipertenziva i drugih diuretika.

ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II (ARB)

Rizik od hiperkalijemije može biti povišen kada se eplerenon koristi u kombinaciji sa ACE inhibitorima i/ili ARB. Preporučuje se redovno praćenje kalijuma u serumu i renalne funkcije, posebno kod pacijenata sa rizikom od oštećenja renalne funkcije, npr. kod starijih. Trojna kombinacija ACE inhibitora, ARB i eplerenona se ne sme primenjivati (videti odeljke 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). Zbog toga, istovremenu primenu eplerenona i litijuma treba izbegavati. Ako je neophodno dati ovu kombinaciju, treba pratiti koncentraciju litijuma u plazmi (videti odeljak 4.4).

Ciklosporin, takrolimus

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

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)

Terapija sa NSAIL može da dovede do akutne bubrežne insuficijencije delujući direktno na glomerularnu filtraciju, posebno kod pacijenata sa rizikom (stariji pacijenti i/ili dehidrirani pacijenti). Pacijenti koji primaju eplerenon i NSAIL treba da budu adekvatno hidrirani, a bubrežna funkcija mora biti ispitana pre započinjanja lečenja.

Trimetoprim

Istovremena primena trimetoprime sa eplerenonom povećava rizik od hiperkalijemije. Treba pratiti koncentraciju kalijuma u serumu i funkciju bubrega posebno kod onih pacijenata koji već imaju oboljenje bubrega i kod starijih.

Antagonisti alfa-1 adrenergičkih receptora (npr. prazosin, alfuzosin)

Kada se blokatori alfa-1 adrenergičkih receptora kombinuju sa eplerenonom postoji mogućnost pojačanja hipotenzivnog efekta i/ili pojave posturalne hipotenzije. Zbog toga je preporuka da se vodi računa o mogućoj pojavi posturalne hipotenzije kada se eplerenon daje sa lekovima iz ove grupe.

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

Površina ispod krive koncentracije digoksina (PIK) se povećala za 16% pri istovremenoj primeni sa eplerenonom (90% CI (interval poverenja) : 4%-30%). Posebna pažnja je potrebna kada se digoksin daje u dozama koje su blizu gornje granice terapijskog opsega.

Varfarin

Nisu zabeležene klinički značajne interakcije sa varfarinom. Posebna pažnja je potrebna kada se varfarin daje u dozama koje su blizu gornje granice terapijskog opsega.

CYP3A4 supstrati

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

CYP3A4 inhibitori

- Snažni inhibitori CYP3A4: Može doći do značajnih farmakokinetičkih interakcija kada se eplerenon daje sa lekovima koji inhibišu CYP3A4. Snažan inhibitor CYP3A4 (ketokonazol 200 mg dva puta na dan) povećavao je površinu ispod krive (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 sa ovim lekom (videti odeljak 4.2).

CYP3A4 induktori

Istovremena primena kantariona (CYP3A4 induktor) sa eplerenonom je dovela do smanjenja PIK eplerenona za 30%. Još izrazitije smanjenje PIK može se javiti kada se koriste snažniji CYP3A4 induktori, kao što je rifampicin. Zbog rizika od smanjenja efikasnosti eplerenona, ne preporučuje se istovremena primena snažnih CYP3A4 induktora (kao što su rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital i kantarion) sa eplerenonom (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 adekvatnih podataka o primeni eplerenona kod trudnica. Studije sprovedene na životinjama nisu ukazale na direktna ili indirektna neželjena 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 nakon oralne primene izlučuje u mleko dojilja. Međutim, pretklinička ispitivanja su pokazala da su eplerenon i/ili njegovi metaboliti prisutni u mleku pacova, a da su se mladunci koji su sisali razvijali normalno. Pošto je nepoznato na koji način lek deluje na odojče, treba doneti odluku da li da majka prestane sa dojenjem ili sa uzimanjem leka, uzimajući u obzir značaj koji lek ima za njeno lečenje.

Plodnost

Ne postoje raspoloživi podaci o uticaju eplerenona na plodnost ljudi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju eplerenona na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama. Eplerenon ne dovodi do pospanosti ili smanjenja kognitivnih funkcija, ali treba uzeti u obzir da se može pojaviti vrtoglavica za vreme terapije ovim lekom.

4.8. Neželjena dejstva

U dve studije (*Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study* [EPHESUS] i *Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure* [EMPHASIS-HF]) ukupna incidenca neželjenih događaja je bila slična u grupi koja je primala eplerenon i u grupi koja je dobijala placebo.

Dole navedeni neželjeni događaji su oni za koje se pretpostavlja da su povezani sa lečenjem 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 prikazani prema sistemima organa i apsolutnoj učestalosti.

Učestalost je definisana na sledeći način: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$) i nepoznata (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Tabela 2. Učestalost neželjenih reakcija u placebo kontrolisanim studijama eplerenona

MedDRA klasifikacija organskih sistema	Neželjena reakcija
Infekcije i infestacije	
<i>Povremeno</i>	pijelonefritis, infekcije, faringitis
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
<i>Povremeno</i>	eozinofilija

Endokrini poremećaji	
<i>Povremeno</i>	hipotireoidizam
Poremećaji metabolizma i ishrane	
<i>Često</i>	hiperkalemija (videti odeljke 4.3. i 4.4), hiperholesterolemija
<i>Povremeno</i>	hiponatremija, dehidracija, hipertrigliceridemija
Psihijatrijski poremećaji	
<i>Često</i>	insomnija
Poremećaji nervnog sistema	
<i>Često</i>	vertoglavica, sinkopa, glavobolja
<i>Povremeno</i>	hipoestezija
Kardiološki poremećaji	
<i>Često</i>	insuficijencija leve komore, atrijalna fibrilacija
<i>Povremeno</i>	tahikardija
Vaskularni poremećaji	
<i>Često</i>	hipotenzija
<i>Povremeno</i>	arterijska tromboza nogu, ortostatska hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
<i>Često</i>	kašalj
Gastrointestinalni poremećaji	
<i>Često</i>	dijareja, mučnina, konstipacija, povraćanje
<i>Povremeno</i>	flatulencija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
<i>Često</i>	osip, pruritus
<i>Povremeno</i>	pojačano znojenje, angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
<i>Često</i>	mišićni spazmi, bol u leđima
<i>Povremeno</i>	bol u kostima i mišićima
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
<i>Često</i>	oštećenje funkcije bubrega (videti odeljke 4.4. i 4.5)
Hepatobilijarni poremećaji	
<i>Povremeno</i>	holecistitis
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
<i>Povremeno</i>	ginekomastija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
<i>Često</i>	astenija
<i>Povremeno</i>	malaksalost
Ispitivanja	
<i>Često</i>	povećane vrednosti ureje, povećane vrednosti kreatinina
<i>Povremeno</i>	smanjenje receptora epidermalnog faktora rasta, porast glikemije

U EPHESUS studiji bilo je broćano više slućajeva moćdanog udara u grupi sa veoma starim pacijentima (≥ 75 godina). Nije, mećutim, bilo statistićki znaćajnih razlika izmeću pojavljivanja moćdanog udara u grupi koja je primala eplerenon (30) i placebo (22). U EMPHASIS-HF studiji broj moćdanih udara u grupi sa veoma starim osobama (≥ 75 godina) iznosio je 9 u eplerenon grupi i 8 u placebo grupi.

Prijavljivanje nećeljenih 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

Nije bilo slučajeva predoziranja sa eplerenonom kod ljudi. Najverovatnije manifestacije koje bi se mogle predvideti su hipotenzija ili hiperkalemija. Eplerenon se ne može ukloniti hemodijalizom. Pokazano je da se izrazito vezuje za medicinski ugalj. Ako se razvije simptomatska hipotenzija, treba primeniti suportivnu terapiju. Ako se razvije hiperkalemija, treba primeniti standardnu terapiju.

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 aldosterone 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 kardiorenalnoj podstudiji *EPHESUS* studije terapija eplerenonom je dovodila 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 infarktom miokarda, disfunkcijom leve komore (mereno ejakcionom 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 pacijenti su primali standardnu terapiju koja uključuje: acetilsalicilnu kiselinu (92%), ACE inhibitore (90%), beta-blokatore (83%), nitrate (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 parameter 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 placebo, 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 parameter praćenja kardiovaskularnog mortaliteta/hospitalizacije izazvane kardiovaskularnim uzrokom je iznosilo 3,3%. Klinička efikasnost je bila prvenstveno pokazana kada je terapija eplerenonom započeta kod pacijenata 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 ispitanika 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 natriuretičkog 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 pikograma/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 mmol/L. S druge strane, ukoliko je procenjena brzina glomerularne filtracije (GFR) iznosila 30-49 mL/min/1,73 m², 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 ~ 26% a srednje vreme trajanja QRS kompleksa ~ 122 milisekunde. 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, se javio 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 grupi koja je primala placebo (RR 0,76; 95% CI, 0,61 – 0,94; $p = 0,01$).

Za vreme studije, hiperkalijemija (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 ($p < 0,001$). Hipokalijemija, 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 CYP 3A4. 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-obeležene doze 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 (≥ 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 C_{max} i PIK 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, vrednosti C_{max} i PIK 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

Instrika, film tablete, 25 mg

Jezgro tablete:

laktoza, monohidrat;
celuloza, mikrokristalna (tip 101);
kroskarmeloza-natrijum;
natrijum-laurilsulfat;
hipromeloza (tip 2910);
celuloza, mikrokristalna (tip 102);
talk;
magnezijum-stearat.

Film (omotač) tablete:

Opadry II white OY-L-28900:

laktoza, monohidrat;
hipromeloza 15 cp;
titan-dioksid E171;
makrogol/PEG 4000.

Instrika, film tablete, 50 mg

Jezgro tablete:

laktoza, monohidrat;
celuloza, mikrokristalna (tip 101);
kroskarmeloza-natrijum;
natrijum-laurilsulfat;
hipromeloza (tip 2910);
celuloza, mikrokristalna (tip 102);
talk;
magnezijum-stearat.

Film (omotač) tablete:

Opadry II white OY-L-28900:

laktoza, monohidrat;
hipromeloza 15 cp;
titan-dioksid E171;
makrogol/PEG 4000.

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Instrika, film tablete, 25 mg:

Unutrašnje pakovanje je blister od PVC/AL folije koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

Instrika, film tablete, 50 mg:

Unutrašnje pakovanje je blister od PVC/AL folije koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera (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

HEMOFARM AD VRŠAC, Beogradski put bb, Vršac

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Instrika, film tablete, 25 mg: 515-01-02133-20-001
Instrika, film tablete, 50 mg: 515-01-02134-20-001

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

Datum prve dozvole:

Instrika, film tablete, 25 mg: 25.11.2015.

Instrika, film tablete, 50 mg: 25.11.2015.

Datum poslednje obnove dozvole:

Instrika, film tablete, 25 mg: 16.12.2021.

Instrika, film tablete, 50 mg: 16.12.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2021.