

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Епленокард 25 mg филмирани таблетки
Епленокард 50 mg филмирани таблетки

Eplencard 25 mg film-coated tablets
Eplencard 50 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 25 mg еплеренон (eplerenone).
Всяка таблетка съдържа 50 mg еплеренон (eplerenone).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка таблетка от 25 mg съдържа 35,7 mg лактоза монохидрат (34 mg лактоза) и 0,018 mmol (0,41 mg) натрий (вж. точка 4.4).

Всяка таблетка от 50 mg съдържа 71,4 mg лактоза монохидрат (67,8 mg лактоза) и 0,035 mmol (0,81 mg) натрий (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

25 mg таблетка: жълта, кръгла, двойноизпъкнала, с диаметър 6,1 mm и дебелина 2,6 mm, гравирани с „E25“ от едната страна

50 mg таблетка: жълта, кръгла, двойноизпъкнала, с диаметър 8,1 mm и дебелина 3,3 mm, гравирани с „E50“ от едната страна

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

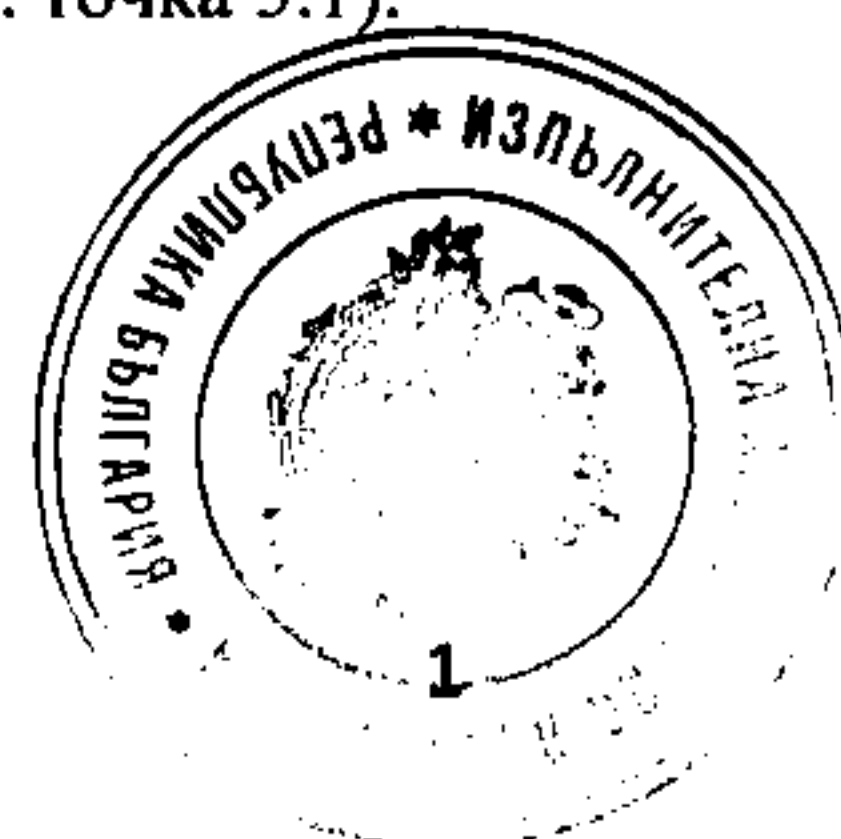
Епленокард е показан:

- като допълнение към стандартната терапия, включваща бета-блокери, за намаляване на риска от сърдечно-съдова смъртност (СС) и заболяемост при стабилни пациенти с левокамерна дисфункция (Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF $\leq 40\%$) и клинични данни за сърдечна недостатъчност след скорошен миокарден инфаркт (МИ).
- като допълнение към стандартна оптимална терапия за намаляване на риска от сърдечно-съдова смъртност и заболяемост при възрастни пациенти с (хронична) сърдечна недостатъчност клас II по NYHA (New York Heart Association) и левокамерна систолна дисфункция (LVEF $\leq 30\%$) (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рвз. №	20260056 / 57
Разрешение №	76293-9 / 05-03-2026
BG/MA/MP	
Одобрение №	



За индивидуално коригиране на дозата са налични таблетки от 25 mg и 50 mg. Максималната дневна доза е 50 mg.

При пациенти със сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт (МИ):
Препоръчителната поддържаща доза на Епленокард е 50 mg веднъж дневно (ВД). Лечението трябва да се започне с 25 mg веднъж дневно, като дозата се титрира до прицелната доза от 50 mg веднъж дневно, за предпочитане в рамките на 4 седмици, като се вземат предвид нивата на серумния калий (вж. Таблица 1). Терапията с Епленокард обикновено трябва да се започне в рамките на 3-14 дни след остър миокарден инфаркт (МИ).

При пациенти с (хронична) сърдечна недостатъчност от клас II по NYHA:
Лечението трябва да се започне с доза от 25 mg веднъж дневно и да се титрира до прицелната доза от 50 mg веднъж дневно, за предпочитане в рамките на 4 седмици, като се вземат предвид нивата на серумния калий (вж. Таблица 1 и точка 4.4).

Пациенти с нива на серумен калий $>5,0$ mmol/l не трябва да започват лечение с Епленокард (вж. точка 4.3).

Нивото на серумния калий трябва да бъде измерено преди започване на лечението с Епленокард. То трябва да бъде проверено отново през първата седмица и един месец след започване на лечението, както и при промяна на дозата. След това серумния калий трябва да се изследва периодично при необходимост.

След започване на лечението дозата трябва да се коригира спрямо нивата на серумния калий, както е показано в Таблица 1.

Таблица 1: Таблица за коригиране на дозата след започване на лечението

Серумен калий α (mmol/l)	Действие	Корекция на дозата
$<5,0$	Повишаване	от 25 mg ПД* на 25 mg ВД от 25 mg ВД на 50 mg ВД
5,0-5,4	Поддържане	Без коригиране на дозата
5,5-5,9	Понижаване	от 50 mg ВД на 25 mg ВД от 25 mg ВД на 25 mg ПД* 25 mg ПД* при прекъсване
$\geq 6,0$	Прекратяване	Не е приложимо

* ПД: през ден

ВД: веднъж дневно

След прекратяване на приема на Епленокард поради ниво на серумен калий $\geq 6,0$ mmol/l, лечението може да бъде възобновено с доза от 25 mg през ден, когато нивото на серумен калий спадне под 5,0 mmol/l.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Епленокард при деца и юноши не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст не се налага корекция на началната доза. Поради свързаното с възрастта понижаване на бъбречната функция, рискът от хиперкалиемия е повишен при тези пациенти. Този риск може да нарасне допълнително при наличие на



съпътстващо заболяване, свързано с повишена системна експозиция, особено при леко до умерено чернодробно увреждане. Препоръчва се периодично проследяване на нивото на серумния калий (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

При пациенти с леко бъбречно увреждане не е необходима корекция на началната доза. Препоръчва се периодично проследяване на нивото на серумния калий и корекция на дозата според Таблица 1.

Пациенти с умерено бъбречно увреждане (CrCl (креатининов клирънс) 30-60 ml/min) трябва да започнат лечение с доза от 25 mg през ден, като дозата се коригира въз основа на нивото на калий (вж. Таблица 1). Препоръчва се периодично проследяване на нивото на серумния калий (вж. точка 4.4).

Няма данни за приложение при пациенти с $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$ и сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт. Употребата на Епленокард при тези пациенти трябва да се извършва с повишено внимание.

Дози над 25 mg дневно не са проучвани при пациенти с $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$. Употребата при пациенти с тежко бъбречно увреждане ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) е противопоказана (вж. точка 4.3).

Епленокард не се отстранява чрез диализа.

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не е необходима корекция на началната доза. Поради повишена системна експозиция на Епленокард при тези пациенти се препоръчва често и регулярно проследяване на нивото на серумния калий, особено когато са в старческа възраст (вж. точка 4.4).

Съпътстващо лечение

При съпътстващо приложение с леки до умерени инхибитори на CYP3A4 , напр. амиодарон, дилтиазем и верапамил, началната доза може да бъде 25 mg веднъж дневно. Дозата не трябва да превишава 25 mg веднъж дневно (вж. точка 4.5).

Епленокард може да бъде приеман със или без храна (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти с ниво на серумния калий $> 5,0 \text{ mmol/l}$ при започване на лечението.
- Пациенти с тежка бъбречна недостатъчност ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (клас C по Child-Pugh).
- Пациенти, приемащи калий-съхраняващи диуретици или мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. итраконазол, кетоназол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин и нефазодон) (вж. точка 4.5).
- Комбиниране на инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE) и ангиотензин рецепторен блокер (АРБ) със Епленокард.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хиперкалиемия

В съответствие с механизма на действие на Епленокард е възможно да настъпи хиперкалиемия. Нивото на серумния калий трябва да се проследява при всички



пациенти при започване на лечението и при промяна на дозата. След това се препоръчва периодично проследяване, особено при пациенти с повишен риск от развитие на хиперкалиемия, като пациенти в старческа възраст, пациенти с бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2) и пациенти с диабет. Не се препоръчва употребата на калиеви добавки след започване на лечение с Епленокард поради повишен риск от хиперкалиемия. Установено е, че намаляването на дозата на Епленокард води до понижаване на нивото на серумния калий. В едно проучване е установено, че добавянето на хидрохлоротиазид към лечението с Епленокард компенсира повишаването на нивото на серумния калий.

Рискът от хиперкалиемия може да се повиши при приложение на Епленокард в комбинация с АСЕ и/или АРБ (ангиотензин рецепторни блокери). Комбинацията на АСЕ инхибитор или АРБ с Епленокард не трябва да се използва (вж. точки 4.3 и 4.5).

Нарушена бъбречна функция

Нивото на серумния калий трябва да се проследява редовно при пациенти с нарушена бъбречна функция, включително при пациенти с диабетна микроалбуминурия. Рискът от хиперкалиемия се нараства с понижаване на бъбречната функция. Въпреки ограничените данни от Проучване за ефикасност и преживяемост при сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт (Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study, EPHEUS) при пациенти с диабет тип 2 и микроалбуминурия, при този малък брой пациенти е наблюдавана повишена честота на хиперкалиемия. Следователно, тези пациенти трябва да се лекуват с повишено внимание. Епленокард не се елиминира чрез хемодиализа.

Нарушена чернодробна функция

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (клас А и В по Child-Pugh) не са наблюдавани повишения на нивата на серумния калий над 5,5 mmol/l. При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане трябва да се проследяват нивата на електролитите. Употребата на Епленокард при пациенти с тежко чернодробно увреждане не е проучена и поради това е противопоказана (вж. точки 4.2 и 4.3).

Индуктори на CYP3A4

Не се препоръчва едновременното приложение на Епленокард с мощни индуктори на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Литий, циклоспорин и такролимус трябва да бъдат избягвани по време на лечение с Епленокард (вж. точка 4.5).

Лактоза

Таблетките съдържат лактоза и пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Калий-съхраняващи диуретици и калиеви добавки



Поради повишен риск от хиперкалиемия, Епленокард не трябва да се прилага при пациенти, които получават други калий-съхраняващи диуретици и калиеви добавки (вж. точка 4.3). Калий-съхраняващите диуретици могат също да усилят ефекта на антихипертензивните лекарствени продукти и на други диуретици.

АСЕ инхибитори, ангиотензин рецепторни блокери (АРБ)

Рискът от хиперкалиемия може да се повиши при приложение на Епленокард в комбинация с АСЕ и/или АРБ. Препоръчва се стриктно проследяване на нивата на серумния калий и бъбречната функция, особено при пациенти с риск от нарушена бъбречна функция, напр. пациенти в старческа възраст. Тройната комбинация от АСЕ инхибитор, АРБ с Епленокард не трябва да се използва (вж. точки 4.3 и 4.4).

Литий

Не са провеждани проучвания за взаимодействията на Епленокард с литий. Въпреки това е съобщена литиева токсичност при пациенти, приемащи литий едновременно с диуретици и АСЕ инхибитори (вж. точка 4.4). Едновременното приложение на Епленокард с литий трябва да се избягва. При необходимост от приложения на тази комбинация, трябва да се проследяват плазмените концентрации на литий (вж. точка 4.4).

Циклоспорин, такролимус

Циклоспорин и такролимус могат да доведат до нарушение на бъбречната функция и повишаване на риска от хиперкалиемия. Едновременното приложение на Епленокард с циклоспорин или такролимус трябва да се избягва.

Ако употребата на циклоспорин или такролимус по време на лечение с Епленокард е наложителна, се препоръчва често проследяване на нивата на серумния калий и бъбречната функция (вж. точка 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)

Остра бъбречна недостатъчност може да настъпи при пациенти в риск (такива в старческа възраст, дехидратирани, приемащи диуретици, с нарушена бъбречна функция) поради намалена гломерулна филтрация (потискане на вазодилатиращите простагландини в резултат от приложението на НСПВС). Тези ефекти обикновено са обратими. Освен това може да настъпи намаляване на антихипертензивния ефект. Пациентът трябва да бъде хидратиран и да се проследява бъбречната функция в началото на лечението и редовно по време на комбинираната терапия (вж. точки 4.2 и 4.4).

Триметоприм: Едновременно приложение на Епленокард и триметоприм, повишава риска от хиперкалиемия. Необходимо е проследяване на нивата на серумен калий и бъбречната функция, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция и в старческа възраст.

Алфа-1-блокери (напр. празозин, алфузозин)

При комбиниране на алфа-1-блокери с Епленокард съществува потенциал за засилен хипотензивен ефект и/или постурална хипотония. При едновременното приложение на алфа-1-блокери се препоръчва клинично наблюдение за постурална хипотония.

Трициклически антидепресанти, невролептици, амифостин, баклофен

Едновременно приложение на тези лекарствени продукти с Епленокард може да доведе до повишаване на антихипертензивния ефект и повишен риск от постурална хипотония.



Глюкокортикоиди, тетракозактид

Едновременно приложение на тези лекарствени продукти с Епленокард може потенциално да понижи антихипертензивните ефекти (задръжка на натрий и течности).

Фармакокинетични взаимодействия

Проучванията *in vitro* показват, че Епленокард не е инхибитор на изоензимите CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4. Епленокард не е субстрат и не е инхибитор на Р-гликопротеин.

Дигоксин

Системната експозиция (AUC) на дигоксин нараства с 16% (90% CI: 4%-30%) при едновременно приложение с Епленокард. Необходимо е повишено внимание при дозиране на дигоксин близо до горната граница на терапевтичния диапазон.

Варфарин

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия с варфарин. Необходимо е повишено внимание при дозиране на варфарин близо до горната граница на терапевтичния диапазон.

Субстрати на CYP3A4

Резултатите от фармакокинетични проучвания със субстрати на CYP3A4 (напр. мидазолам и цизаприд) не показват значими фармакокинетични взаимодействия, при едновременно приложение на тези лекарства и Епленокард.

Инхибитори на CYP3A4

- Мощни инхибитори на CYP3A4: При едновременното приложение на Епленокард и лекарствени продукти, които инхибират ензима CYP3A4, могат да настъпят значими фармакокинетични взаимодействия. Мощен инхибитор на CYP3A4 (кетоназол 200 mg два пъти дневно) води до увеличение на AUC на Епленокард с 441% (вж. точка 4.3). Едновременната употреба на Епленокард с мощни инхибитори на CYP3A4, като кетоназол, итраконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин и нефазодон, е противопоказана (вж. точка 4.3).

- Леки до умерени инхибитори на CYP3A4: Едновременно приложение на Епленокард и еритромицин, саквинавир, амиодарон, дилтиазем, верапамил или флуконазол, е довело до значими фармакокинетични взаимодействия, като увеличението на AUC е вариало от 98% до 187%. Дозировката на Епленокард не трябва да надвишава 25 mg дневно при едновременно приложение с леки до умерени инхибитори на CYP3A4 (вж. точка 4.2).

Индуктори на CYP3A4

Едновременно приложение на Епленокард и жълт кантарион (мощен индуктор на CYP3A4), е довело до понижение на AUC на Епленокард с 30%. По-изразено понижение на AUC може да настъпи при по-мощни индуктори на CYP3A4, като рифампицин. Поради риск от понижена ефикасност на Епленокард, едновременното приложение с мощни индуктори на CYP3A4 (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, жълт кантарион) не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Антациди

Въз основа на резултатите от фармакокинетично клинично проучване не се очаква значимо взаимодействие при едновременното приложение на Епленокард с антациди.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват достатъчно данни за употребата на Епленокард при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки нежелани реакции по отношение на бременността, ембриофеталното развитие, раждането и постнаталното развитие (вж. точка 5.3). При предписването на Епленокард на бременни жени е необходимо повишено внимание.

Кърмене

Не е известно дали Епленокард се екскретира в кърмата при хора след перорално приложение. Предклинични данни показват, че Епленокард и/или негови метаболити се откриват в кърмата при плъхове, както и че новородените плъхове се развиват нормално при експозиция. Поради неизвестния потенциал за нежелани реакции при кърмачето, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или приложението на Епленокард, като се вземе предвид значението от употребата на лекарствения продукт за майката.

Фертилитет

Липсват данни за фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за влиянието на Епленокард върху способността за шофиране или работа с машини. Епленокард не предизвиква сънливост или нарушение на когнитивните функции, но при управление на превозни средства или при работа с машини трябва да се има предвид, че по време на лечението може да се появи замайване.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В две проучвания (EPHESUS и проучване, оценяващо хоспитализацията и преживяемостта при приложение на Епленокард при пациенти с лека степен на сърдечна недостатъчност [Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure, EMPHASIS-HF]), общата честота на нежелани лекарствени реакции, съобщавана при Епленокард, е била сходна с тази при плацебо.

Нежеланите реакции, изброени по-долу, са тези, при които се подозира връзка с лечението и които се наблюдават по-често или са сериозни и значително по-чести при пациенти, получаващи лечението, в сравнение с групата с плацебо, или които са били наблюдавани след пускане на пазара. Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас и по абсолютна честота. Честотите се определят, както следва:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$)

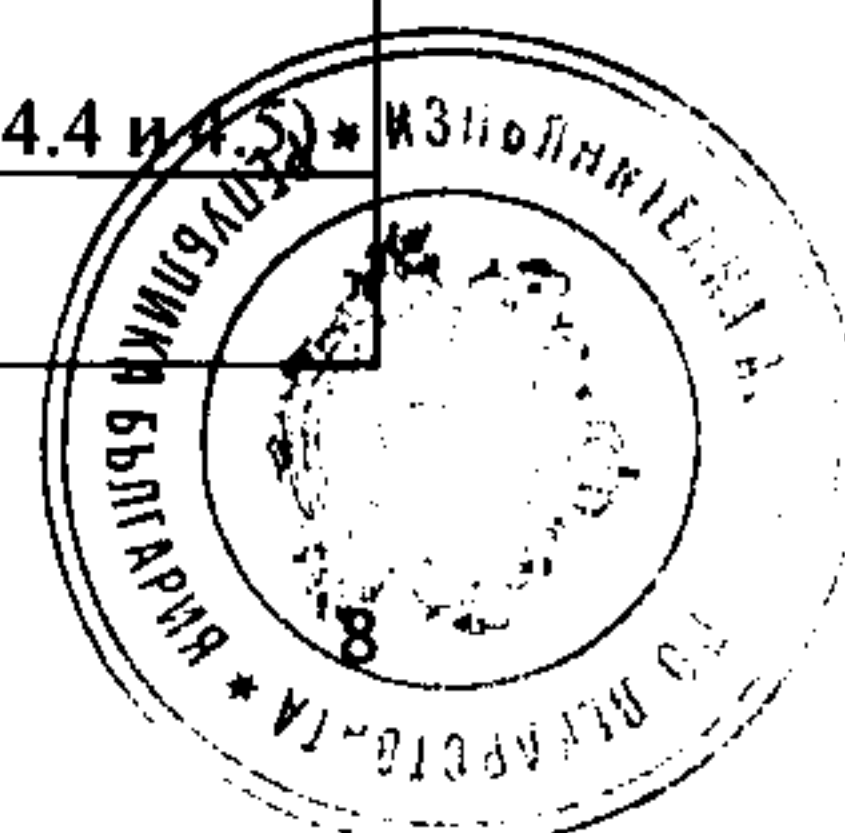
Много редки ($< 1/10\,000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2: Честота на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) в плацебо-контролирани проучвания с Епленокард



MedDRA системно-органен клас	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации <i>Нечести</i>	пиелонефрит, инфекция, фарингит
Нарушения на кръвта и лимфната система <i>Нечести</i>	еозинофилия
Нарушения на ендокринната система <i>Нечести</i>	хипотиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето <i>Чести</i> <i>Нечести</i>	хиперкалиемия (вж. точки 4.3 и 4.4), хиперхолестеролемия хипонатриемия, дехидратация, хипертриглицеридемия
Психични нарушения <i>Чести</i>	безсъние
Нарушения на нервната система <i>Чести</i> <i>Нечести</i>	синкоп, световъртеж, главоболие хипоестезия
Сърдечни нарушения <i>Чести</i> <i>Нечести</i>	левокамерна сърдечна недостатъчност, предсърдно мъждене тахикардия
Съдови нарушения <i>Чести</i> <i>Нечести</i>	хипотония артериална тромбоза на крайник, ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения <i>Чести</i>	кашлица
Стомашно-чревни нарушения <i>Чести</i> <i>Нечести</i>	диария, гадене, запек, повръщане флатуленция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан <i>Чести</i> <i>Нечести</i>	обрив, пруритус ангиоедем, хиперхидроза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан <i>Чести</i> <i>Нечести</i>	мускулни спазми, болка в гърба мускулно-скелетни болки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища <i>Чести</i>	бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 4.5)
Хепатобилиарни нарушения <i>Нечести</i>	холецистит



Нарушения на възпроизводителната система и гърдата <i>Нечести</i>	гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение <i>Чести</i> <i>Нечести</i>	астения неразположение
Изследвания <i>Чести</i> <i>Нечести</i>	повишена урея в кръвта, повишен креатинин в кръвта понижена активност на рецептора за епидермалния растежен фактор, повишена глюкозата в кръвта

В проучването EPHESUS е отчетен по-голям брой случаи на инсулт в групата пациентите в старческа възраст (≥ 75 години). Разликата между честотата на инсулт в групата с Епленокард (30 случая), и тази с плацебо (22 случая), обаче не показва статистическа значимост. В проучването EMPHASIS-HF броят на случаите с инсулт при пациентите в старческа възраст (≥ 75 години) е бил 9 в групата с Епленокард и 8 в групата с плацебо.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Не са съобщавани нежелани събития, свързани с предозиране на Епленокард при хора. Най-вероятните прояви на предозиране при хора биха могли да бъдат м хипотония или хиперкалиемия. Епленокард не може да се отстранява чрез хемодиализа. Доказано е, че Епленокард се свързва в значителна степен с активен въглен. При поява на симптоматична хипотония трябва да се започне поддържащо лечение. При развитие на хиперкалиемия трябва да бъде започнато стандартно лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антагонисти на алдостерона, АТС код: C03DA04

Механизъм на действие

Еплеренон има относителна селективност за свързване с рекомбинантните човешки минералокортикоидни рецептори в сравнение с неговото свързване му с рекомбинантни човешки глюкокортикоидни, прогестеронови и андрогенни рецептори. Еплеренон предотвратява свързването на алдостерон, ключов хормон от ренин-



ангиотензин-алдостероновата система (РААС), която участва в регулирането на кръвното налягане и патофизиологията на сърдечно-съдовото (СС) заболяване.

Фармакодинамични ефекти

Доказано е, че еплеренон предизвиква трайно повишаване на плазмения ренин и серумния алдостерон, съответстващо на инхибиране на отрицателната регулаторна обратна връзка, упражнявана от алдостерона върху рениновата секреция. Повишените по тази причина плазмената ренинова активност и циркулиращи нива на алдостерон не преодоляват ефектите на еплеренон.

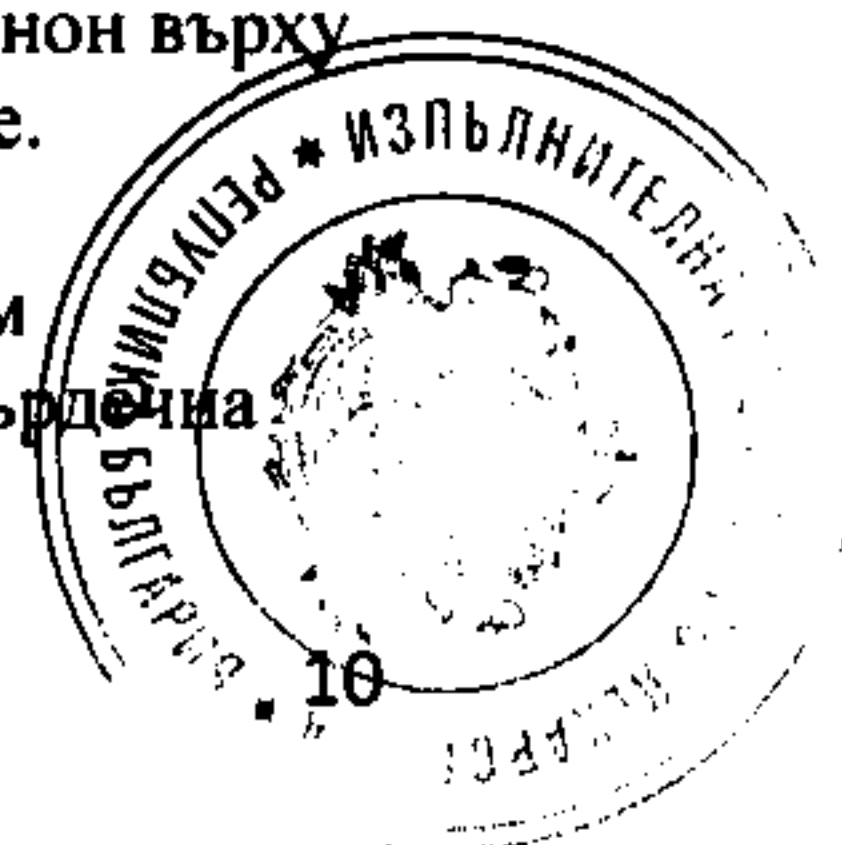
В проучвания с различен дозов режим при хронична сърдечна недостатъчност (клас II–IV по NYHA), добавянето на еплеренон към стандартното лечение е довело до очаквани дозозависими повишения на нивата на алдостерон. По същия начин, в кардиореналното подпроучване EPHESUS, лечението с еплеренон е довело до сигнификантно повишаване на нивата на алдостерон. Тези резултати потвърждават блокадата на минералокортикоидния рецептор сред тези популации.

Еплеренон е проучен в EPHESUS. EPHESUS е двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с продължителност от три години, проведено при 6 632 пациенти с остър миокарден инфаркт (МИ), левокамерна дисфункция (според измерената левокамерна фракция на изтласкване [LVEF] $\leq 40\%$) и клинични прояви на сърдечна недостатъчност. В рамките на от 3 до 14 дни (средно 7 дни) след остър миокарден инфаркт лицата са получили еплеренон или плацебо в допълнение към стандартното лечение с начална доза 25 mg веднъж дневно, титрирана до прицелната доза от 50 mg веднъж дневно след 4 седмици, при условие че серумният калий е бил $< 5,0$ mmol/l. По време на проучването лицата са получавали стандартно лечение, включително ацетилсалицилова киселина (92%), ACE инхибитори (90%), β -блокери (83%), нитрати (72%), бримкови диуретици (66%) или инхибитори на HMG-CoA редуктазата (60%).

Първичните крайни точки в проучването EPHESUS са обща смъртност и комбинираната крайна точка за сърдечно-съдова (СС) смърт или хоспитализация; 14,4% от индивидите, получаващи еплеренон и 16,7% от лицата, получаващи плацебо, са починали (обща смъртност), докато 26,7% от индивидите, получаващи еплеренон, и 30,0% от индивидите, получаващи плацебо, са постигнали комбинирана крайна точка за СС смърт или хоспитализация. По този начин в проучването EPHESUS, еплеренон е понижил общата смъртност спрямо плацебо с 15% (RR 0,85; 95% CI 0,75-0,96; $p=0,008$) предимно чрез намаляване риска от СС смъртност. Епленокард е намалил риска от СС смърт или СС хоспитализация с 13% (RR 0,87; 95% CI 0,79-0,95; $p=0,002$). Абсолютното намаляване на риска за крайните точки обща смъртност и СС смърт/хоспитализация, е било съответно 2,3% и 3,3%. Клиничната ефикасност е демонстрирана предимно при започване на лечение с еплеренон при лица < 75 годишна възраст. Ползата от лечението при индивиди на възраст над 75 години е неясна. При статистически значимо по-голям дял лица, получаващи еплеренон, в сравнение с плацебо е настъпило подобрене или запазване на функционалния клас по NYHA. Честотата на хиперкалиемията е била 3,4% в групата с еплеренон спрямо 2,0% в плацебо-групата ($p<0,001$). Честотата на хипокалиемия е била 0,5% в групата на еплеренон спрямо 1,5% в групата на плацебо ($p<0,001$).

При 147 здрави лица, оценени за електрокардиографски промени по време на фармакокинетични проучвания, не са наблюдавани трайни ефекти на еплеренон върху сърдечната честота, продължителността на QRS, или PR, или QT интервалите.

В проучването EMPHASIS-HF, е проучван ефекта на еплеренон, добавен към стандартната терапия, върху клиничните събития при лица със систолична сърдечна недостатъчност и леки симптоми (функционален клас II по NYHA).



Индивидите са били включвани, ако са били на възраст поне 55 години, имали са LVEF $\geq 30\%$ или LVEF $\leq 35\%$, в допълнение към QRS продължителност >130 msec и са били хоспитализирани за сърдечно-съдови събития в 6 месеца преди включване към проучването, или са имали плазмена концентрация на натриуретичен пептид В-тип (BNP) поне 250 pg/ml, или плазмени нива на N-терминален про-BNP поне 500 pg/ml при мъже (750 pg/ml при жени). Лечението с еплеренон е било започнато с доза 25 mg веднъж дневно, която е била повишена след 4 седмици до 50 mg веднъж дневно, при условие, че стойностите на серумния калий са били $<5,0$ mmol/l. В случай че изчислената скорост на гломерулна филтрация от (GFR) е била 30-49 ml/min/1,73 m², лечението с еплеренон е започвало с доза от 25 mg през ден и дозата е увеличена до 25 mg веднъж дневно.

Общо 2737 лица са били рандомизирани (двойносляпо) за лечение с еплеренон или плацебо, включващо предходна терапия с диуретици (85%), ACE инхибитори (78%), ангиотензин II рецепторни блокери (19%), бета-блокери (87%), антитромботични лекарства (88%), липидопонижаващи средства (63%) и дигиталисови гликозиди (27%). Средната LVEF е била приблизително 26%, а средната продължителност на QRS е била приблизително 122 msec. Повечето от лицата (83,4%) са били хоспитализирани преди това, в рамките на 6 месеца от рандомизирането, по сърдечно-съдови причини, като около 50% от тях са се дължали на сърдечна недостатъчност. Около 20% от индивидите са имали имплантируеми дефибрилатори или са били на терапия за сърдечна ресинхронизация.

Първичната крайна точка, дефинирана като смърт от сърдечно-съдово събитие или хоспитализация за сърдечна недостатъчност, е възникнала при 249 (18,3%) лица в групата на еплеренон и 356 (25,9%) лица в групата с плацебо (RR 0,63; 95% CI 0,54–0,74; $p<0,001$). Ефектът на еплеренон върху събитията от първичната крайна точка е бил еднакъв във всички предварително определени подгрупи.

Вторичната крайна точка, дефинирана като обща смъртност е възникнала при 171 (12,5%) индивиди в групата с еплеренон и 213 (15,5%) лица в групата с плацебо (RR 0,76; 95% CI 0,62-0,93; $p=0,008$). Сърдечно-съдова смърт е съобщена при 147 (10,8%) лица в групата с еплеренон и 185 (13,5%) лица в плацебо групата (RR 0,76; 95% CI 0,61-0,94; $p=0,01$).

По време на проучването е съобщавана хиперкалиемия (ниво на серумен калий $>5,5$ mmol/l) при 158 (11,8%) лица в групата с еплеренон и 96 (7,2%) лица в плацебо групата ($p<0,001$). Хипокалиемията, дефинирана като стойности на серумния калий $<4,0$ mmol/l, е била статистически по-ниска при еплеренон в сравнение с плацебо (38,9% за еплеренон в сравнение с 48,4% за плацебо, $p<0,0001$).

Педиатрична популация

Еплеренон не е проучван при педиатрични пациенти със сърдечна недостатъчност.

В 10-седмично проучване при педиатрични пациенти с хипертония (на възраст от 4 до 17 години, $n=304$) еплеренон, в дози (от 25 mg до 100 mg дневно), които осигуряват експозиция, сходна с тази при възрастни, не е довел до ефективно понижаване на кръвното налягане. В това проучване и в друго едногодишно педиатрично проучване за безопасност, при 149 пациенти, профилът на безопасност е бил сходен с този при възрастни. Еплеренон не е проучван при лица с хипертония на възраст под 4 години, тъй като проучване при педиатрични пациенти на по-голяма възраст е установило липса на ефикасност (вж. точка 4.2).

При педиатричната популация не са проучвани (дългосрочни) ефекти върху хормоналния статус.



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на еплеренон е 69% след перорално приложение на таблетка от 100 mg. Максималните плазмени концентрации се достигат приблизително след 1,5–2 часа. Както максималните плазмени концентрации (C_{max}), така и площта под кривата (AUC) са пропорционални на дозата в диапазона от 10 mg до 100 mg и са по-слабо пропорционални при дози над 100 mg. Равновесни концентрации се достигат в рамките на 2 дни. Абсорбцията не се повлиява от приема на храна.

Разпределение

Свързването на еплеренон с плазмените протеини е около 50% и се осъществява предимно с α_1 -кисели гликопротеини. Привидният обем на разпределение при равновесни концентрации се изчислява на 42-90 l. Еплеренон не се свързва избирателно с еритроцитите.

Биотрансформация

Метаболизмът на еплеренон се осъществява основно чрез CYP3A4. В човешката плазма не са идентифицирани активни метаболити на еплеренон.

Елиминиране

По-малко от 5% от приетата доза еплеренон се открива непроменена в урината и изпражненията. След еднократна перорална доза от радиоактивно-маркиран еплеренон, приблизително 32% от дозата се екскретира в изпражненията и приблизително 67% се екскретира в урината. Времето на полуживот на еплеренон е приблизително 3–6 часа. Привидният плазмен клирънс е приблизително 10 l/час.

Специални популации

Възраст, пол и раса

Фармакокинетиката на еплеренон при доза от 100 mg веднъж дневно е била изследвана при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години), при мъже и жени, както и при представители на черната раса. Фармакокинетиката на еплеренон не се различава значимо между мъже и жени. При равновесни концентрации при лица в старческа възраст има нарастване на C_{max} с 22% и AUC с 45% в сравнение с по-млади индивиди (на възраст 18–45 години). При равновесни плазмени концентрации C_{max} е с 19% по-ниска, а AUC – с 26% по-ниска при чернокожи участници (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Популационен фармакокинетичен модел на концентрациите на еплеренон от две проучвания при 51 педиатрични лица с хипертония, установява, че телесното тегло на пациента има статистически значим ефект върху обема на разпределение на еплеренон, но не и върху неговия клирънс. Обемът на разпределение и пиковата експозиция на еплеренон при педиатричен пациент с по-голямо телесно тегло според прогнозата ще бъдат подобни на тези при възрастни със същото телесно тегло; при пациент с по-ниско тегло под 45 kg, обемът на разпределение е около 40% по-малък, а пиковите стойности на експозицията ще бъдат по-високи от типичните за възрастни. Лечението с еплеренон при педиатричните пациенти е започвало с 25 mg веднъж дневно и е повишавано до 25 mg два пъти дневно след 2 седмици, и евентуално до 50 mg два пъти дневно при клинична показания. При посочените дози най-високите установени концентрации на еплеренон при педиатрични участници не са били значително по-високи, отколкото при възрастни, при които лечението е започнало с начална доза от 50 mg веднъж дневно.



Бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на еплеренон е оценена при пациенти с различна степен на бъбречна недостатъчност и при пациенти, подложени на хемодиализа. В сравнение с контролната група, равновесните стойности на AUC и C_{max} са се покачвали със съответно 38% и 24% при пациенти с тежко бъбречно увреждане и са намалявали съответно с 26% и 3% при пациенти на хемодиализа. Не е установена зависимост между плазмения клирънс на еплеренон и креатининовия клирънс. Еплеренон не се отстранява чрез хемодиализа (вж. точка 4.4).

Чернодробна недостатъчност

Фармакокинетиката на еплеренон 400 mg е изследвана при пациенти с умерено чернодробно увреждане (клас B по Child-Pugh) и сравнена с тази при здрави доброволци. Равновесните C_{max} и AUC на еплеренон са се повишавали съответно с 3,6% и 42% (вж. точка 4.2). Тъй като употребата на еплеренон не е изследвана при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, приложението му е противопоказано при тази група пациенти (вж. точка 4.3).

Сърдечна недостатъчност

Фармакокинетиката на еплеренон 50 mg е оценена при пациенти със сърдечна недостатъчност (клас II–IV по NYHA). В сравнение със здрави доброволци, съответстващи по възраст, тегло и пол, равновесните AUC и C_{max} при пациенти със сърдечна недостатъчност са били съответно с 38% и 30% по-високи. В съответствие с тези резултати популационният фармакокинетичен анализ на еплеренон, базиран на данните при подгрупа пациенти от проучването EPHESUS, показва, че клирънсът на еплеренон при пациенти със сърдечна недостатъчност е сходен с този при здрави индивиди в старческа възраст.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност не показват специфични рискове за хора.

В проучвания за токсичност при многократно приложение е била наблюдавана атрофия на простатата при плъхове и кучета при нива на експозиция, малко над нивата при клинична експозиция. Промените в простатата не са били свързани с неблагоприятни функционални последиствия. Клиничната значимост на тези данни е неизвестна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза (E460)
Кроскармелоза натрий (тип A)
Хипромелоза
Талк
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:

Жълтото покритие Opadry:

Макрогол 6000
Хипромелоза 5 cP



Талк (E553b)
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от бяло непрозрачно PVC/алуминиево фолио, съдържащи 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 или 200 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24 D24PPT3
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eplenocard 25 mg: Рег. №:

Eplenocard 50 mg: Рег. №:

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

