

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Еспиро 25 mg филмирани таблетки
Еспиро 50 mg филмирани таблетки

Espiro 25 mg film-coated tablets
Espiro 50 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20190084/85
Разрешение №	64412-3, 23-01-2024
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Еспиро 25 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg еплеренон (eplerenone).
Еспиро 50 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg еплеренон (eplerenone).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.

Еспиро 25 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 39,51 mg лактоза монохидрат.
Еспиро 50 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 79,02 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Еспиро 25 mg: жълти, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър 6 mm.
Еспиро 50 mg: жълти, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна и диаметър 8 mm. Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно преглъщане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Еплеренон е показан:

- Като допълнение към стандартно лечение включващо бета-блокери, за намаляване на риска от сърдечно-съдова смъртност и заболяемост при стабилни пациенти с лявокамерна дисфункция ($LVEF \leq 40\%$) и клинични данни за сърдечна недостатъчност след скорошен миокарден инфаркт.
- Като допълнение към стандартно оптимално лечение, за намаляване на риска от сърдечно-съдова смъртност и заболяемост при възрастни пациенти с (хронична) сърдечна недостатъчност II клас по NYHA и лявокамерна систолна дисфункция ($LVEF \leq 30\%$) (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

За индивидуализиране на дозата са налични таблетки от 25 mg и 50 mg. Максималната доза е 50 mg дневно.

За пациенти със сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт:

Препоръчителната поддържаща доза еплеренон е 50 mg веднъж дневно (OD). Лечението трябва да започне с 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 серумните концентрации на



калия (вж. Таблица 1). Лечението с еплеренон обикновено започва в рамките на 3 до 14 дни след остър миокарден инфаркт.

За пациенти с (хронична) сърдечна недостатъчност II клас по NYHA:

При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност II клас по NYHA лечението трябва да бъде започнато с доза 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 серумните концентрации на калия (вж. Таблица 1 и точка 4.4).

При пациенти със серумен калий $>5,0$ mmol/L не трябва да се започва лечение с еплеренон (вж. точка 4.3).

Серумният калий трябва да бъде измерен преди започване на лечение с еплеренон, през първата седмица и един месец след започване на лечението или корекцията на дозата. След това серумният калий трябва да бъде изследван периодично при необходимост.

След започване на лечението дозата трябва да бъде коригирана спрямо концентрацията на серумния калий, както е показано в Таблица 1.

Таблица 1: Коригиране на дозата след започване на лечението

Серумен калий (mmol/L)	Действие	Коригиране на дозата
$<5,0$	Повишаване на дозата	25 mg през ден до 25 mg веднъж дневно 25 mg веднъж дневно до 50 mg веднъж дневно
5,0 – 5,4	Поддържане на дозата	Не е необходима корекция на дозата
5,5 – 5,9	Понижаване на дозата	50 mg веднъж дневно до 25 mg веднъж дневно 25 mg веднъж дневно до 25 mg през ден 25 mg през ден до прекратяване на лечението
$\geq 6,0$	Временно прекратяване на лечението	N/A

След временно прекратяване приема на еплеренон поради серумен калий $\geq 6,0$ mmol/L лечението с еплеренон може да бъде подновено при доза 25 през ден, когато нивото на калия падне под 5,0 mmol/L.

Педиатрична популация

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

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст не е необходима корекция на началната доза. Поради възрастово-обусловеното понижаване на бъбречната функция, рискът от хиперкалиемия нараства при пациенти в старческа възраст. Този риск може да нараства по-нататък при наличие на придружаващи заболявания, свързани с повишена системна експозиция, в частност при леко до умерено чернодробно увреждане. Препоръчва се периодично мониториране 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 мониториране на серумния калий (вж. точка 4.4) и корекция на дозите в съответствие с таблица 1.

Пациентите с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-60 ml/min) трябва да започнат лечението с 25 mg през ден и дозата да бъде определена въз основа на нивата на калия (вж. Таблица 1). Препоръчва се периодично мониториране на серумния калий (вж. точка 4.4).

Няма опит при пациенти с креатининов клирънс <50 ml/min и сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт. Употребата на еплеренон при тези пациенти трябва да се извършва внимателно. Дози над 25 mg дневно не са проучвани при пациенти с креатининов клирънс <50 ml/min.

Приложението при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) е противопоказано (вж. точка 4.3).

Еплеренон не се диализира.

Чернодробно увреждане

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

Придружаващо лечение

В случай на придружаващо лечение с леки до умерени инхибитори на CYP3A4 например амиодарон, дилтиазем и верапамил, началната доза може да бъде 25 mg веднъж дневно. Дозировката не трябва да превишава 25 mg веднъж дневно (вж. точка 4.5).

Еспиро 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 изходна концентрация на серумния калий >5,0 mmol/L.
- Пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (eGFR <30 mL/min/1,73 m²).
- Пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (клас C по Child-Pugh).
- Пациенти, получаващи калий-съхраняващи диуретици или мощни инхибитори на CYP 3A4 (напр. итраконазол, кетоконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин и нефазодон) (вж. точка 4.5).
- Комбиниране на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) инхибитор и ангиотензин-рецепторен блокер (АРБ) с еплеренон.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хиперкалиемия:

Обусловено от неговия механизъм на действие, с еплеренон е възможно да настъпи хиперкалиемия. При всички пациенти серумните калиеви концентрации трябва да бъдат проследявани в началото на лечението и при промяна на дозировката. След това се препоръчва периодично проследяване, особено при пациенти с риск от развитие на хиперкалиемия, като такива в старческа възраст, с бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2) или диабет. Не се препоръчва употребата на калиеви добавки след започване на лечение с еплеренон, поради повишен риск от хиперкалиемия. Намаляването на дозата на еплеренон предизвиква понижаване на серумния калий. В клинично проучване е показано, че добавянето на хидрохлоротиазид към лечението с еплеренон е компенсирало нарастването на серумния калий.



Рискът от хиперкалиемия може да се повиши, когато еплеренон се използва в комбинация с инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) и/или ангиотензин-рецепторен блокер (АРБ). Комбинацията инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) и/или ангиотензин-рецепторен блокер (АРБ) с еплеренон не трябва да се използва (вж. точки 4.3 и 4.5).

Нарушена бъбречна функция:

Нивата на калий трябва да бъдат проследявани редовно при пациенти с увредена бъбречна функция, включително при диабетна микроалбуминурия. Рискът от хиперкалиемия нараства с понижаване на бъбречната функция. Въпреки ограничените данни от проучването EPHESUS при пациенти с диабет тип 2 и микроалбуминурия, при този малък брой пациенти е наблюдавана повишена честота на хиперкалиемия. Следователно тези пациенти трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. Еплеренон не се диализира.

Нарушена чернодробна функция:

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (Child Pugh клас А и В) не са наблюдавани увеличения на серумния калий над 5,5 mmol/L. При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане трябва да бъдат проследявани стойностите на електролитите. Употребата на еплеренон при пациенти с тежко чернодробно увреждане не е изследвана и поради това е противопоказана (вж. точки 4.2 и 4.3).

Индуктори на CYP3A4:

Не се препоръчва едновременно приложение на еплеренон със силни индуктори на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

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

Лактоза:

Таблетките съдържат лактоза и не трябва да бъдат прилагани при пациенти с редки наследствени проблеми, като непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

Натрий:

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за таблетка, т.е. 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, еплеренон не трябва да бъде прилаган при пациенти, получаващи други калий-съхраняващи диуретици и калиеви добавки (вж. точка 4.3). Калий-съхраняващите диуретици могат да засилят също ефекта на антихипертензивни средства и други диуретици.

АСЕ инхибитори, ангиотензин-рецепторни блокери (АРБ):

Рискът от хиперкалиемия може да се повиши, когато еплеренон се използва в комбинация с инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) и/или ангиотензин-рецепторен блокер. Препоръчва се стриктно проследяване на серумния калий и бъбречната функция, особено при пациенти с риск от увредена бъбречна функция, напр. пациенти в старческа възраст. Тройна комбинация от инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) и/или ангиотензин-рецепторен блокер (АРБ) с еплеренон не трябва да се използва (вж. точки 4.3 и 4.4).

Литий:

Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия на еплеренон с литий. Въпреки това, при пациенти, получаващи литий едновременно с диуретици и АСЕ инхибитори, се съобщава



за литиева токсичност (вж. точка 4.4). Едновременното приложение на еплеренон и литий трябва да бъде избягвано. Ако тази комбинация е необходима, плазмените концентрации на литий трябва да се проследяват (вж. точка 4.4).

Циклоспорин, такролимус:

Циклоспорин и такролимус могат да доведат до нарушение на бъбречната функция и да повишат риска от хиперкалиемия. Едновременното приложение на еплеренон и циклоспорин или такролимус трябва да се избягва. Ако е необходимо, се препоръчва стриктно мониториране на серумния калий и бъбречната функция, когато циклоспорин или такролимус се прилагат по време на лечение с еплеренон (вж. точка 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС):

Лечението с НСПВС може да доведе до остра бъбречна недостатъчност, чрез пряко действие върху гломерулната филтрация, особено при рискови пациенти (в старческа възраст и/или дехидратирани пациенти). Пациенти, приемащи еплеренон и НСПВС, трябва да бъдат подходящо хидратирани и бъбречната им функция – проконтролирана преди започване на лечението.

Триметоприм:

Едновременното приложение на триметоприм с еплеренон повишава риска от хиперкалиемия. Трябва да се мониторира серумният калий и бъбречната функция, особено при пациенти с бъбречно увреждане и старческа възраст.

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

При комбиниране на алфа-1-блокери с еплеренон има възможност за засилен хипотензивен ефект и/или постурална хипотония. Препоръчва се клинично мониториране за постурална хипотония при едновременно приложение с алфа-1-блокери.

Трициклични антидепресанти, невролептици, амифостин, баклофен:

Едновременното приложение на тези лекарства с еплеренон може потенциално да повиши антихипертензивните ефекти и риска от постурална хипотония.

Глюкокортикостероиди, тетракозактид:

Едновременното приложение на тези лекарства с еплеренон може потенциално да понижи антихипертензивните ефекти (задръжка на натрий и течности).

Фармакокинетични взаимодействия

In vitro проучванията показват, че еплеренон не е инхибитор на изоензимите CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4. Еплеренон не е субстрат или инхибитор на Р-гликопротеин.

Дигоксин:

Системната експозиция (AUC) към дигоксин нараства с 16% (90% CI: 4% - 30%) при едновременно приложение с еплеренон. 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 с тест-субстрати на CYP3A, напр. мидазолам и цизаприд, не показват значими фармакокинетични взаимодействия при едновременно приложение на тези лекарства с еплеренон.

Инхибитори на CYP3A4:



- Мощни инхибитори на CYP3A4: при едновременно приложение на еплеренон и лекарства, инхибиращи ензима CYP3A4, могат да настъпят значими фармакокинетични взаимодействия. Мощен инхибитор на CYP3A4 (кетоназол 200 mg два пъти дневно) е довел до покачване с 441% на AUC на еплеренон (вж. точка 4.3). Едновременната употреба на еплеренон с мощни инхибитори на CYP3A4, като кетоназол, итраконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин и нефазадон, е противопоказано (вж. точка 4.3).
- Леки до умерени инхибитори на CYP3A4: едновременното приложение с еритромицин, саквинавир, амиодарон, дилтиацем, верапамил и флуконазол е довело до значими фармакокинетични взаимодействия с нарастване AUC от порядъка на 98% до 187%. Следователно дозата на еплеренон не трябва да превишава 25 mg дневно при едновременно приложение на леки до умерени инхибитори на CYP3A4 и еплеренон (вж. точка 4.2).

Индуктори на CYP3A4:

Едновременното приложение на жълт кантарион (мощен индуктор на CYP3A4) с еплеренон е предизвикало понижение на AUC на еплеренон с 30%. По-изразено понижение на AUC на еплеренон може да настъпи при по-мощни индуктори на CYP3A4 като рифампицин. Поради риска от понижена ефикасност на еплеренон, едновременното приложение на силни индуктори на CYP3A4 (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, жълт кантарион) с еплеренон не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Антиациди:

Въз основа на фармакокинетично клинично проучване не се очаква значимо взаимодействие при едновременно приложение на антиациди с еплеренон.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват достатъчно данни за употребата на еплеренон при бременни жени. Проучвания при животни не показват преки или непреки неблагоприятни ефекти по отношение на бременността, ембриофеталното развитие, раждането и постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Необходимо е внимание при предписването на еплеренон на бременни жени.

Кърмене

Не е известно дали еплеренон се екскретира в кърмата при човека след перорално приложение. Предклинични данни обаче показват, че еплеренон и/или метаболити се установяват в кърмата при плъхове, и че новородени плъхове, изложени на такъв път на прием, се развиват нормално. Поради неизвестния потенциал за нежелани реакции върху кърмачето, трябва да се вземе решение дали да бъде спряно кърменето или да се спре лекарството, като се вземе предвид значението на лекарството за майката.

Фертилитет

Няма данни относно фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за влиянието на еплеренон върху способността за шофиране или работа с машини. Еплеренон не предизвиква сънливост или нарушение на когнитивните функции, но при шофиране или работа с машини трябва да се вземе предвид, че по време на лечението е възможна поява на замайване.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В две проучвания (проучване, оценяващо ефикасността и преживяемостта при приложение на еплеренон при сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт) (Eplerenone Post-Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study [EPHESUS], и проучване,



оценяващо хоспитализирането и преживяемостта при приложение на еплеренон при лека сърдечна недостатъчност (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure [EMPHASIS-HF]), общата честота на нежелани лекарствени реакции, съобщавана при еплеренон, е била сходна с плацебо.

Посочените по-долу реакции са такива, при които се подозира връзка с лечението и които са повече, отколкото при плацебо или такива, които са сериозни и са значително повече, отколкото при плацебо, или които са наблюдавани по време на постмаркетинговия период. Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас и абсолютна честота. Честотите са дефинирани като: чести $\geq 1/100$, $< 1/10$; нечести $\geq 1/1000$, $< 1/100$; с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Честота на НЛР при плацебо-контролирани проучвания с Еплеренон

Системо-органен клас по MedDRA	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
Нарушения на сърцето <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>	обрив, пруритус
<i>Нечести</i>	ангиоедем, хиперхидроза
Нарушения на мускулноскелетната система и съединителната тъкан <i>Чести</i>	мускулни спазми, болки в гърба
<i>Нечести</i>	мускулно-скелетна болка
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>	астения
<i>Нечести</i>	неразположение
Изследвания <i>Чести</i>	повишена урея в кръвта, повишен креатинин в кръвта
<i>Нечести</i>	понижена активност на рецептора на епидермалния растежен фактор, повишена глюкоза в кръвта

В проучването EPHESUS са били наблюдавани числено повече случаи на инсулт в групата пациенти в старческа възраст (≥ 75 години). Няма обаче статистическа значимост в разликата между честотата на инсулт в групата с еплеренон (30) и тази с плацебо (22). В EMPHASIS-HF броят на случаите с инсулт при пациентите в старческа възраст (≥ 75 години) е бил 9 в групата с еплеренон 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.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Не са съобщавани случаи на предозиране с еплеренон при хора.

Най-вероятната очаквана проява на предозирането при човек е хипотония или хиперкалиемия.

Еплеренон не може да се отстранява чрез хемодиализа. Установено е, че еплеренон се свързва във висока степен с активен въглен. При евентуална поява на симптоматична хипотония трябва



да се започне поддържаща терапия. Ако се развие хиперкалиемия, трябва да се започне стандартно лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: алдостеронови антагонисти, АТС код: C03DA04

Механизъм на действие

Еплеренон проявява относителна селективност при свързване с човешки рекомбинантни минералкортикоидни рецептори в сравнение със свързването му с човешки рекомбинантни глюкокортикоидни, прогестеронови и андрогенни рецептори. Еплеренон пречи на свързването на алдостерон – ключов хормон в системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS), който участва в регулирането на кръвното налягане и в патофизиологията на сърдечно-съдовите заболявания.

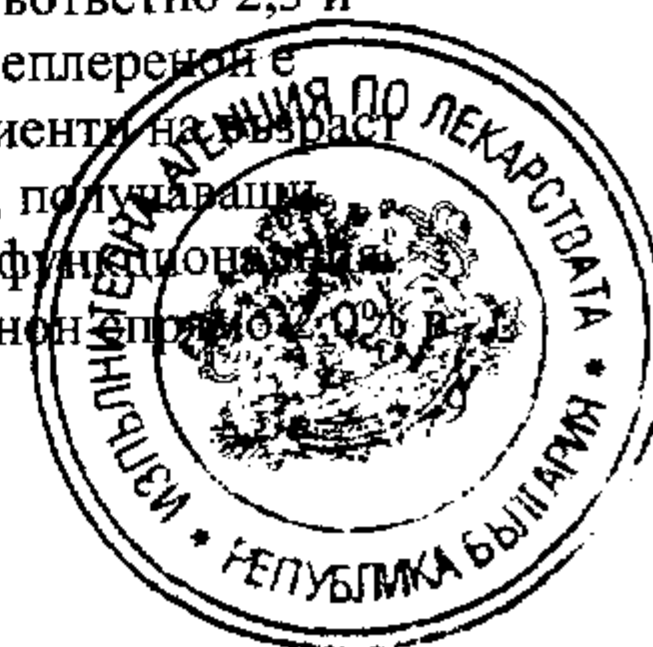
Фармакодинамични ефекти

Установено е, че еплеренон предизвиква трайно повишаване на плазмения ренин и на серумния алдостерон, което съответства на инхибиране на негативния регулаторен ефект на алдостерон по механизма на обратната връзка върху секрецията на ренин. Полученото в резултат увеличение на активността на ренин в плазмата и на нивата на циркулиращия алдостерон не преодоляват ефектите на еплеренон.

В проучвания с вариращи дози при хронична сърдечна недостатъчност (II-IV клас по NYHA), добавянето на еплеренон към стандартното лечение е довело до очаквани дозозависими покачвания на алдостерона. Сходно, в кардиоренално подпроучване на EPHESUS лечението с еплеренон е довело до значимо покачване на алдостерон. Тези резултати потвърждават блокадата на минералкортикоидния рецептор в тези популации.

Еплеренон е проучен в проучването за ефикасност и преживяемост на еплеренон при сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт (EPHESUS). EPHESUS е двойнослепо, плацебо-контролирано проучване с продължителност 3 години при 6632 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 3-14 дни (средно 7 дни) след остър МИ пациентите са получили еплеренон или плацебо в допълнение към стандартното лечение, в начална доза 25 mg веднъж дневно и титрирана до прицелна доза 50 mg веднъж дневно след 4 седмици, при условие че серумният калий е $< 5,0$ mmol/L. По време на проучването пациентите са получавали стандартно лечение включително ацетилсалицилова киселина (92%), ACE инхибитори (90%), бета-блокери (83%), нитрати (72%), бримкови диуретици (66%), или инхибитори на HMG CoA редуктазата (60%).

Съвместните първични крайни точки в EPHESUS са обща смъртност и комбинирана крайна точка за сърдечно-съдова (СС) смърт или хоспитализация; 14,4% от пациентите, получаващи еплеренон, и 16,7% от тези, получаващи плацебо, са починали (обща смъртност), докато 26,7% от пациентите, получаващи еплеренон, и 30,0 % получаващи плацебо са достигнали комбинираната крайна точка за СС смърт или хоспитализация. Следователно в 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 на СС смъртност. Еплеренон е намалил риска от СС смърт или СС хоспитализация с 13% (RR 0,87; 95% CI, 0,79-0,95; $p=0,002$). Абсолютната редукция на риска за крайните точки обща смъртност и СС смъртност/хоспитализация е съответно 2,3 и 3,3%. Клинична ефективност е демонстрирана предимно, когато лечението с еплеренон е започнато при пациенти < 75 годишна възраст. Ползата от лечението при пациенти на възраст над 75 години е неясна. При статистически значимо по-голям брой пациенти, получаващи еплеренон, в сравнение с плацебо, е настъпило подобрене или запазване на функционалния клас по NYHA. Честотата на хиперкалиемия е била 3,4% в групата на еплеренон спрямо 2,0% в групата на плацебо.



групата на плацебо ($p < 0,001$). 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 и продължителността на QRS или PR или QT интервала.

В проучването EMPHASIS-HF (Еплеренон in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure), оценяващо хоспитализирането и преживяемостта при приложение на еплеренон при лека сърдечна недостатъчност, е проучван ефектът на еплеренон, добавен към стандартна терапия, върху клиничните събития на пациенти със систолна сърдечна недостатъчност и леки симптоми (NYHA функционален клас II).

Пациентите са включвани, ако са били на възраст поне 55 години, имали са левокамерна фракция на изтласкване (LVEF) $\leq 30\%$ или LVEF $\leq 35\%$ в допълнение към QRS продължителност > 130 msec и са били хоспитализирани за сърдечно-съдови събития 6 месеца преди включване към проучването или са имали плазмени нива на натриуретичен пептид тип B (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 започнато с доза 25 mg веднъж дневно, която е била повишена след 4 седмици до 50 mg веднъж дневно, ако серумните нива на калий са били $< 5,0$ mmol/L. В случай че изчислената GFR е била 30-49 ml/min/1,73 m², лечението с еплеренон е започвало с 25 mg през ден и повишено до 25 mg веднъж дневно.

Общо 2 737 пациенти са били рандомизирани (двойносляпо) към 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 $\sim 26\%$ и средната продължителност на QRS е била ~ 122 msec. Повечето от пациентите (83,4%) са били хоспитализирани преди това в рамките на 6 месеца от рандомизирането по сърдечно-съдови причини CV, като около 50% от тях са се дължали на сърдечна недостатъчност. Около 20% от пациентите 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 пациенти (18,3%) в групата на еплеренон и 356 пациенти (25,9%) в групата на 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 пациенти (12,5%) в групата на еплеренон и 213 пациенти (15,5%) в групата на плацебо (RR 0,76; 95% CI, 0,62-0,93; $p = 0,008$). Смърт по сърдечно-съдови причини е съобщена при 147 (10,8%) пациенти в групата на еплеренон и 185 (13,5%) пациенти в групата на плацебо (RR 0,76; 95% CI, 0,61-0,94; $p = 0,01$).

По време на проучването е съобщавана хиперкалиемия (серумни нива на калий $> 5,5$ mmol/L) при 158 пациенти (11,8%) в групата на еплеренон и 96 пациенти (7,2%) в групата на плацебо ($p < 0,001$). Хипокалиемия, дефинирана като серумни нива на 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 (възрастов диапазон от 12 до 16 години, $n=304$), еплеренон в дози (от 25 mg до 100 mg дневно), които дават експозиция, сходна с експозицията при възрастни, не е довел до ефективно намаляване на кръвното налягане. При това проучване и при друго едногодишно педиатрично проучване на еплеренон при 149 пациенти (възрастов диапазон от 5 до 17 години), профилът на безопасност е бил



подобен на този при възрастните. Еплеренон не е проучван при пациенти 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.

Максимални плазмени концентрации се достигат след приблизително 1,5 до 2 часа. Както максималните плазмени концентрации (C_{max}), така и площта под кривата (AUC) са пропорционални на дозата при дозировки от 10 до 100 mg и по-малко пропорционални при дози над 100 mg. Равновесни концентрации се достигат в рамките на 2 дни. Абсорбцията не се влияе от храна.

Разпределение

Свързването на еплеренон с плазмените протеини е около 50% и е предимно с алфа-1-кисели гликопротеини. Привидният обем на разпределение при равновесни концентрации е изчислен на 42-90 L. Еплеренон не се свързва преференциално с еритроцитите.

Биотрансформация

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

Елиминиране

По-малко от 5% от дозата на еплеренон се открива в непроменен вид в урината и изпражненията. След еднократна перорална доза от радиоактивно-белязано лекарство, приблизително 32% от дозата се екскретира в изпражненията и приблизително 67% се екскретира в урината. Елиминационният полуживот на еплеренон е приблизително 3 до 6 часа. Привидният плазмен клирънс е приблизително 10 L/час.

Специални популации

Възраст, пол и раса:

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

Педиатрична популация:

Популационен фармакокинетичен модел на концентрациите на еплеренон от две проучвания върху 51 педиатрични пациенти с хипертония на възраст 4-16 години 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 на еплеренон и пиковите стойности на експозиция при педиатричен пациент с по-голямо телесно тегло според прогнозата ще са подобни на тези при възрастен със същото тегло; при пациент с по-ниско тегло от 45 kg обемът на разпределение е около 40% по-малък, а според прогнозите пиковите стойности на експозицията ще бъдат по-високи от типичните за възрастни. Лечението с еплеренон при педиатрични пациенти е започвало с 25 mg веднъж дневно и повишено до 25 mg два пъти дневно след 2 седмици и евентуално до 50 mg два пъти дневно, ако е клинично показано. При тези дози най-високите установени концентрации на еплеренон при педиатрични участници не са били значително по-високи, отколкото при възрастни, при които лечението било започнато 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 на хемодиализа. В сравнение с контролни лица равновесните AUC и C_{max} са се повишили съответно с 38% и 24% при пациенти с тежко бъбречно увреждане и съответно с 26% и 3% са се понижали при пациенти на хемодиализа. Не е наблюдавана корелация между плазмения клирънс на еплеренон и креатининовия клирънс. Еплеренон не се диализира (вж. точка 4.4.).

Чернодробна недостатъчност:

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

Сърдечна недостатъчност:

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклинични фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност не са разкрили специфични рискове при хора. При проучвания за токсичност при многократни приложения е наблюдавана атрофия на простатата при плъхове и кучета на нива на експозиция малко над нивата при клинична експозиция. Простатните промени не са били свързани с неблагоприятни функционални последици. Клиничното значение на тези данни е неясно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Хипромелоза 15cP
Натриев лаурил сулфат
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:

Хипромелоза 6 cP
Титанов диоксид (E171)
Лактоза монохидрат
Макрогол 3350
Триацетин
Жълт железен оксид (E172)



6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Непрозрачни PVC/алуминиеви блистери в картонена кутия, съдържащи 10, 20, 28, 30, 50 или 90 филмирани таблетки.

Не всички 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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański, Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Еспиро 25 mg филмирани таблетки Рег. №: 20190084

Еспиро 50 mg филмирани таблетки Рег. №: 20190085

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

Дата на първо разрешаване: 16.04.2019

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10. 2023

