

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eleveon, 25 mg, tabletki powlekane

Eleveon, 50 mg, tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Eleveon, 25 mg: Każda tabletki zawiera 25 mg eplerenonu.

Eleveon, 50 mg: Każda tabletki zawiera 50 mg eplerenonu.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Eleveon, 25 mg: Każda tabletki zawiera 34,5 mg laktozy jednowodnej.

Eleveon, 50 mg: Każda tabletki zawiera 69,0 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Eleveon, 25 mg: Żółte, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane.

Eleveon, 50 mg: Żółte, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Eplerenon jest wskazany jako:

- uzupełnienie standardowego leczenia z zastosowaniem beta-adrenolityków w celu zmniejszenia ryzyka umieralności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów w stanie stabilnym z zaburzeniem czynności skurczowej lewej komory z frakcją wyrzutową  $\leq 40\%$  (ang. *left ventricular ejection fraction* –LVEF) oraz klinicznymi objawami niewydolności serca po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego.
- uzupełnienie standardowego optymalnego leczenia, w celu zmniejszenia ryzyka umieralności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych dorosłych pacjentów z (przewlekłą) niewydolnością serca [klasa II wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego ang. *New York Heart Association* (NYHA)] oraz z zaburzeniami czynności lewej komory serca (LVEF  $\leq 30\%$ ) (patrz punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

W celu umożliwienia indywidualnego dostosowania dawki dostępne są postaci o mocy 25 mg i 50 mg. Maksymalna dawka wynosi 50 mg na dobę.

*Pacjenci z niewydolnością serca po przeżytym zawale mięśnia sercowego:*

Zalecana dawka podtrzymująca eplerenonu wynosi 50 mg raz na dobę. Leczenie należy rozpoczynać od dawki 25 mg raz na dobę. Dawkę należy stopniowo zwiększać do dawki docelowej 50 mg raz na dobę, najlepiej w ciągu 4 tygodni, kontrolując stężenie potasu w surowicy (patrz Tabela 1). Leczenie eplerenonem należy zazwyczaj rozpoczynać w ciągu 3-14 dni po wystąpieniu ostrego zawału mięśnia sercowego.

*Pacjenci z (przewlekłą) niewydolnością serca (klasa II wg NYHA):*

Leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (klasa II wg NYHA) powinno być rozpoczęte od dawki 25 mg raz na dobę. Dawkę należy stopniowo zwiększać do dawki docelowej 50 mg raz na dobę, najlepiej w ciągu 4 tygodni, kontrolując stężenie potasu w surowicy (patrz Tabela 1 oraz punkt 4.4).

U pacjentów, u których stężenie potasu w surowicy wynosi  $>5,0$  mmol/l, nie należy rozpoczynać leczenia eplerenonem (patrz punkt 4.3).

Stężenie potasu w surowicy należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia eplerenonem, w ciągu pierwszego tygodnia leczenia i po miesiącu od rozpoczęcia leczenia lub zmiany dawki. Następnie stężenie potasu w surowicy należy oznaczać okresowo, w zależności od potrzeb.

Po rozpoczęciu leczenia, dawkę należy ustalić na podstawie stężenia potasu w surowicy, zgodnie z danymi w Tabeli 1.

Tabela 1. Dostosowanie dawki po rozpoczęciu leczenia.

Stężenie potasu w surowicy (mmol/l)	Czynność	Dostosowanie dawki
$<5,0$	Zwiększyć	25 mg co drugi dzień do 25 mg raz na dobę 25 mg raz na dobę do 50 mg raz na dobę
5,0-5,4	Utrzymać	Bez zmiany dawki
5,5-5,9	Zmniejszyć	50 mg raz na dobę do 25 mg raz na dobę 25 mg raz na dobę do 25 mg co drugi dzień 25 mg co drugi dzień do odstawienia
$\geq 6,0$	Odstawić	Nie dotyczy

Po odstawieniu eplerenonu z powodu stężenia potasu w surowicy  $\geq 6,0$  mmol/l, eplerenon można ponownie zastosować w dawce 25 mg co drugi dzień, jeśli stężenie potasu zmniejszy się poniżej 5,0 mmol/l.

#### *Dzieci i młodzież*

Brak danych dotyczących stosowania eplerenonu u dzieci i młodzieży, dlatego stosowanie produktu w tej grupie wiekowej nie jest zalecane.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności modyfikacji dawki początkowej u pacjentów w podeszłym wieku. Z powodu zaburzeń czynności nerek związanych z wiekiem, u pacjentów w podeszłym wieku występuje zwiększone ryzyko hiperkaliemii. To ryzyko może być dodatkowo zwiększone przez współistniejące choroby, które zwiększają ekspozycję organizmu na produkt leczniczy, w szczególności przez zaburzenia czynności wątroby o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym. Zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności modyfikacji dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy oraz dostosowywanie dawki zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi w Tabeli 1 (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) powinni rozpoczynać leczenie od dawki 25 mg co drugi dzień, a dawka powinna być dostosowana na podstawie kontroli stężenia potasu w surowicy krwi (patrz Tabela 1). Zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Brak doświadczeń u pacjentów z klirensem kreatyniny  $<50$  ml/min z pozawałową niewydolnością serca. Należy zachować ostrożność podczas stosowania eplerenonu w tej grupie pacjentów.

Dawki powyżej 25 mg dziennie nie były badane u pacjentów z klirensem kreatyniny  $<50$  ml/min.

Stosowanie produktu leczniczego Eleveon u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Eplerenon nie ulega dializie.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma konieczności modyfikacji dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Z powodu zwiększenia ekspozycji organizmu na eplerenon u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, zaleca się u tych pacjentów częste i regularne kontrole stężenia potasu w surowicy, szczególnie jeśli są to pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

#### *Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych*

W przypadku jednoczesnego stosowania słabych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4, np. amiodaronu, diltiazemu i werapamilu, leczenie należy rozpocząć od dawki 25 mg raz na dobę. Dawka nie powinna być większa niż 25 mg raz na dobę (patrz punkt 4.5).

#### Sposób podawania

Eplerenon może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci ze stężeniem potasu w surowicy > 5,0 mmol/l w momencie rozpoczęcia leczenia.
- Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego < 30 ml na minutę na 1,73 m<sup>2</sup>)
- Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C w skali Childa -Pugha).
- Pacjenci stosujący jednocześnie leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub silne inhibitory CYP3A4 (np. itrakonazol, ketokonazol, rytonawir, nefinawir, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon) (patrz punkt 4.5).
- Jednoczesne stosowanie inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE) i antagonisty receptora angiotensynowego (ARB) z eplerenonem.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Hiperkaliemia

Ze względu na mechanizm działania eplerenonu, podczas jego stosowania może wystąpić hiperkaliemia. Należy monitorować stężenie potasu w surowicy u wszystkich pacjentów na początku leczenia oraz po zmianie dawki. W trakcie dalszego leczenia zaleca się okresowo monitorować stężenie potasu, szczególnie u pacjentów z ryzykiem wystąpienia hiperkaliemii, takich jak pacjenci w podeszłym wieku z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2) oraz pacjenci z cukrzycą. Stosowanie suplementów potasu po rozpoczęciu leczenia eplerenonem nie jest zalecane ze względu na zwiększone ryzyko hiperkaliemii. Wykazano, że zmniejszenie dawki eplerenonu zmniejsza stężenie potasu w surowicy. W jednym badaniu wykazano, że dodanie hydrochlorotiazydu do leczenia eplerenonem kompensuje zwiększenie stężenia potasu w surowicy.

Ryzyko hiperkaliemii może wzrosnąć gdy eplerenon jest stosowany w połączeniu z inhibitorem ACE i (lub) ARB. Połączenie inhibitora ACE i ARB z eplerenonem nie powinno być stosowane (patrz punkty 4.3 i 4.5).

#### Zaburzenia czynności nerek

Należy regularnie monitorować stężenie potasu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów z mikroalbuminurią w przebiegu cukrzycy. Ryzyko hiperkaliemii zwiększa się wraz ze zmniejszeniem wydolności nerek. Chociaż dane z badania EPHEUS (ang. Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study) dotyczące pacjentów z cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią są ograniczone, jednak zaobserwowano zwiększoną częstość występowania

hiperkaliemii w tej niewielkiej grupie pacjentów. Dlatego należy zachować ostrożność w trakcie leczenia tych pacjentów. Eplerenon nie jest usuwany przez hemodializę.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia potasu w surowicy powyżej 5,5 mmol/l u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A i B w skali Childa - Pugh). Należy monitorować stężenia elektrolitów u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie eplerenonu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie było badane i dlatego jest ono przeciwwskazane (patrz punkty 4.2 i 4.3).

#### Induktory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie eplerenonu z silnymi induktorami CYP3A4 nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

#### Lit, cyklosporyna, takrolimus

Należy unikać stosowania litu, cyklosporyny, takrolimusu podczas leczenia eplerenonem (patrz punkt 4.5).

#### Laktoza jednowodna i sól

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkce powlekanej, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Interakcje farmakodynamiczne

#### *Leki moczopędne oszczędzające potas i suplementy potasu*

Ze względu na zwiększone ryzyko hiperkaliemii, nie należy stosować eplerenonu u pacjentów otrzymujących inne leki moczopędne oszczędzające potas i suplementy potasu (patrz punkt 4.3). Leki moczopędne oszczędzające potas mogą dodatkowo nasilać działanie leków przeciwnadciśnieniowych i innych diuretyków.

#### *Inhibitory ACE, ARB*

Ryzyko hiperkaliemii może wzrosnąć gdy eplerenon jest stosowany w połączeniu z inhibitorem ACE i (lub) ARB. Zaleca się ściśle monitorowanie stężenia potasu i czynności nerek, szczególnie u pacjentów z ryzykiem niewydolności nerek, takich jak pacjenci w podeszłym wieku. Potrójne połączenie inhibitora ACE oraz ARB z eplerenonem nie powinno być stosowane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### *Lit*

Nie badano interakcji eplerenonu z litem. Niemniej jednak opisywano działanie toksyczne litu u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki moczopędne i inhibitory ACE (patrz punkt 4.4). Należy unikać jednoczesnego stosowania eplerenonu i litu. Jeżeli zachodzi konieczność takiego połączenia, należy monitorować stężenie litu w osoczu (patrz punkt 4.4).

#### *Cyklosporyna, takrolimus*

Cyklosporyna i takrolimus mogą powodować zaburzenia czynności nerek i zwiększać ryzyko hiperkaliemii. Należy unikać jednoczesnego stosowania eplerenonu z cyklosporyną lub takrolimusem. Jeżeli zachodzi konieczność takiego połączenia, należy ściśle monitorować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.4).

#### *Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)*

Ostra niewydolność nerek może wystąpić u pacjentów z grup ryzyka (osoby w podeszłym wieku, odwodnione, stosujące leki moczopędne, z zaburzeniami czynności nerek) z powodu zmniejszonej filtracji kłębuszkowej (hamowanie wazodylatacyjnych prostaglandyn przez niesteroidowe leki przeciwzapalne). Skutki te są na ogół odwracalne. Ponadto może dojść do osłabienia działania przeciwnadciśnieniowego. Należy nawodnić pacjenta i kontrolować czynność nerek na początku leczenia oraz regularnie podczas leczenia skojarzonego (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### *Trimetoprym*

Jednoczesne stosowanie trimetoprymu z eplerenonem zwiększa ryzyko hiperkaliemii. Należy monitorować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i w podeszłym wieku.

#### *Alfa-1-adrenolityki (np. prazosyna, alfuzosyna)*

Podczas jednoczesnego stosowania alfa-1-adrenolityków z eplerenonem istnieje możliwość nasilenia działania hipotensyjnego i (lub) niedociśnienia ortostatycznego. Podczas jednoczesnego stosowania eplerenonu i alfa-1-adrenolityków zaleca się kontrolę kliniczną pod kątem niedociśnienia ortostatycznego.

#### *Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki, amifostyna, baklofen*

Jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych i eplerenonu może potencjalnie nasilać działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi i zwiększać ryzyko wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego.

#### *Glikokortykosteroidy, tetrakozaktyd*

Jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych i eplerenonu może potencjalnie osłabiać działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi (zatrzymanie sodu i wody).

#### Interakcje farmakokinetyczne

Badania *in vitro* wykazują, że eplerenon nie jest inhibitorem izoenzymów CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 ani CYP3A4. Eplerenon nie jest substratem ani inhibitorem glikoproteiny P.

#### *Digoksyna*

Ekspozycja organizmu na digoksynę (AUC) zwiększa się o 16% (90% przedział ufności: 4% - 30%) podczas jednoczesnego stosowania eplerenonu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania digoksyny w dawkach zbliżonych do górnej granicy przedziału terapeutycznego.

#### *Warfaryna*

Nie zaobserwowano żadnych istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych z warfaryną. Należy zachować ostrożność podczas stosowania warfaryny w dawkach zbliżonych do górnej granicy przedziału terapeutycznego.

#### *Substraty CYP3A4*

Wyniki badań farmakokinetycznych z testowymi substratami dla CYP3A4, tj. midazolamem i cyzaprydem nie wykazały istotnych interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego stosowania z eplerenonem.

#### *Inhibitory CYP3A4*

- Silne inhibitory CYP3A4: Istotne interakcje farmakokinetyczne mogą wystąpić, jeśli eplerenon jest stosowany jednocześnie z produktami leczniczymi hamującymi enzym CYP3A4. Silny inhibitor CYP3A4 (ketokonazol w dawce 200 mg dwa razy na dobę) powodował zwiększenie AUC eplerenonu o 441% (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie eplerenonu i silnych inhibitorów CYP3A4, takich jak: ketokonazol, itraconazol, rytonawir, nelfinawir, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
- Słabe lub umiarkowane inhibitory CYP3A4: Jednoczesne stosowanie eplerenonu i erytromycyny, sakwinawiru, amiodaronu, diltiazemu, werapamilu lub flukonazolu prowadziło

do istotnych interakcji farmakokinetycznych ze zwiększeniem AUC eplerenonu od 98 % do 187 %. Dawka eplerenonu nie powinna być zatem większa niż 25 mg na dobę podczas jednoczesnego stosowania słabych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkt 4.2).

#### *Induktory CYP3A4*

Jednoczesne stosowanie eplerenonu i ziele dziurawca (silny induktor CYP3A4) spowodowało zmniejszenie AUC eplerenonu o 30%. Większe zmniejszenie AUC eplerenonu może wystąpić podczas stosowania silniejszych induktorów CYP3A4, takich jak ryfampicyna. Ze względu na ryzyko zmniejszania skuteczności eplerenonu, nie zaleca się jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4 (ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, ziele dziurawca) i eplerenonu (patrz punkt 4.4).

#### *Leki zobojętniające sok żołądkowy*

Na podstawie wyników klinicznego badania farmakokinetyki, nie oczekuje się istotnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania leków zobojętniających sok żołądkowy i eplerenonu.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania eplerenonu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność przepisując eplerenon kobietom w ciąży.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy eplerenon po podaniu doustnym przenika do mleka ludzkiego. Niemniej jednak dane z badań przedklinicznych wskazują, że eplerenon i (lub) jego metabolity są obecne w mleku szczurzym i że młode szczury przyjmujące te substancje z mlekiem rozwijały się prawidłowo. Ze względu na nieznaną możliwość wystąpienia działań niepożądanych u karmionego piersią niemowlęcia, należy zdecydować o zaprzestaniu karmienia piersią lub odstawieniu eplerenonu biorąc pod uwagę znaczenie stosowania leku dla matki.

### Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących płodności z badań z udziałem ludzi.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Brak badań dotyczących wpływu eplerenonu na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Eplerenon nie powoduje senności ani nie zaburza czynności poznawczych, jednak pacjenci prowadzący pojazdy lub obsługujący maszyny powinni wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy podczas leczenia.

## **4.8 Działania niepożądane**

W dwóch badaniach: EPHEMUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) . oraz w badaniu EMPHASIS HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych podczas leczenia eplerenonem była podobna do częstości w grupie otrzymującej placebo.

Działania niepożądane przedstawione poniżej są to te zdarzenia, w przypadku których podejrzewa się związek z leczeniem, gdyż występowały częściej niż w grupie otrzymującej placebo lub są ciężkie i występowały istotnie częściej niż w grupie otrzymującej placebo, bądź były obserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Działania niepożądane zostały pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów, których dotyczyły oraz bezwzględnej częstości. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$

do <1/100), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do <1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000) częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Klasyfikacja układów i narządowa</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działania niepożądane</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Niezbyt często	Odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcja, zapalenie gardła
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Niezbyt często	Eozynofilia
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	Niezbyt często	Niedoczynność tarczycy
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Często	Hiperkaliemia (patrz punkty 4.3 i 4.4), hipercholesterolemia
	Niezbyt często	Hiponatremia, odwodnienie, hipertrójglicerydemia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Często	Bezsensowność
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, omdlenie, ból głowy
	Niezbyt często	Niedoczulica
<b>Zaburzenia serca</b>	Często	Lewokomorowa niewydolność serca, migotanie przedsionków
	Niezbyt często	Tachykardia
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Często	Niedociśnienie tętnicze
	Niezbyt często	Zakrzepica tętnic kończyn dolnych, niedociśnienie ortostatyczne
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Często	Kaszel
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Często	Biegunka, nudności, zaparcia, wymioty
	Niezbyt często	Wzdęcia
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Często	Wysypka, świąd,
	Niezbyt często	Nadmierne pocenie się, obrzęk naczynioruchowy
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Często	Skurcze mięśni, ból pleców
	Niezbyt często	Ból mięśniowo-szkieletowy
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	Często	Zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 4.5)
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Niezbyt często	Zapalenie pęcherzyka żółciowego
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	Niezbyt często	Ginekomastia
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Często	Oslabienie
	Niezbyt często	Złe samopoczucie
<b>Badania diagnostyczne</b>	Często	Zwiększone stężenie mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
	Niezbyt często	Zmniejszenie ilości receptora czynnika wzrostu naskórka, zwiększenie stężenia glukozy

W badaniu EPHEBUS odnotowano większą liczbę przypadków udaru mózgu wśród pacjentów w bardzo podeszłym wieku (>75 lat). Nie zaobserwowano jednak istotnej statystycznie różnicy

między częstością występowania udaru w grupie otrzymującej eplerenon (30 przypadków) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (22). W badaniu EMPHASIS-HF, liczba przypadków udaru mózgu u osób w bardzo podeszłym wieku ( $\geq 75$  lat) wynosiła 9 w grupie otrzymującej eplerenon i 8 w grupie otrzymującej placebo.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C

02 - 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie opisano przypadków zdarzeń niepożądanych związanych z przedawkowaniem eplerenonu u ludzi. Najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania u człowieka byłoby niedociśnienie tętnicze i (lub) hiperkaliemia. Eplerenon nie może być usunięty przez hemodializę. Wykazano, że eplerenon jest silnie wiązany przez węgiel aktywowany. W przypadku wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego, należy rozpocząć leczenie podtrzymujące. Jeśli wystąpi hiperkaliemia, należy rozpocząć standardowe leczenie.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści aldosteronu

Kod ATC: C03DA04

#### Mechanizm działania

Eplerenon wykazuje względną selektywność wiązania z rekombinowanymi ludzkimi receptorami dla mineralokortykosteroidów w porównaniu do wiązania z rekombinowanymi ludzkimi receptorami dla glikokortykosteroidów, progesteronu i androgenów. Eplerenon zapobiega wiązaniu aldosteronu, kluczowego hormonu w układzie renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), który uczestniczy w regulacji ciśnienia tętniczego i patofizjologii chorób sercowo-naczyniowych.

#### Działanie farmakodynamiczne

Wykazano, że eplerenon powoduje trwałe zwiększenie aktywności reninowej osocza i stężenia aldosteronu w surowicy, związane ze zmniejszeniem hamującego wpływu aldosteronu na wydzielanie reniny. Wynikająca z tego zwiększona aktywność reninowa osocza i zwiększone stężenie krążącego aldosteronu nie zmniejszają działania eplerenonu.

W badaniach różnych dawek eplerenonu w przewlekłej niewydolności serca (w klasach II-IV wg NYHA), dodanie eplerenonu do leczenia standardowego skutkowało przewidywanym, zależnym od dawki zwiększeniem stężenia aldosteronu. Podobnie, w subanalizie badania EPHEsus dotyczącej serca i nerek wykazano, że leczenie eplerenonem prowadziło do istotnego zwiększenia stężenia aldosteronu. Te wyniki potwierdzają fakt blokowania receptorów dla mineralokortykosteroidów w tych populacjach chorych.

Eplerenon badano w ramach badania EPHESUS. EPHESUS było badaniem prowadzonym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwającym 3 lata, z udziałem 6632 pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego, zaburzoną czynnością lewej komory [określoną na podstawie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)  $\leq 40\%$ ] i klinicznymi objawami niewydolności serca. W ciągu 3 do 14 dni (mediana 7 dni) od ostrego zawału mięśnia sercowego pacjenci otrzymywali eplerenon lub placebo jako terapię dodaną do standardowego leczenia, w dawce początkowej 25 mg raz na dobę, którą zwiększano w ciągu 4 tygodni do dawki docelowej wynoszącej 50 mg raz na dobę, o ile stężenie potasu w surowicy wynosiło  $< 5,0$  mmol/l. Podczas badania pacjenci otrzymywali standardowe leczenie, w tym kwas acetylosalicylowy (92%), inhibitory ACE (90%), beta-adrenolityki (83%), azotany (72%), diuretyki pętłowe (66%) lub inhibitory reduktazy HMG CoA (60%).

W badaniu EPHESUS równorzędnymi punktami końcowymi była umieralność całkowita oraz złożony punkt końcowy dotyczący zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. Zmarło 14,4% pacjentów przydzielonych do grupy przyjmującej eplerenon oraz 16,7% pacjentów przyjmujących placebo (zgon z jakiegokolwiek przyczyny), natomiast złożony punkt końcowy obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizację z przyczyn sercowo-naczyniowych wystąpił u 26,7% pacjentów w grupie eplerenonu oraz u 30,0% pacjentów w grupie placebo. Zatem w badaniu EPHESUS leczenie eplerenonem w stosunku do placebo zmniejszyło ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 15% (ryzyko względne 0,85; 95%, CI: 0,75-0,96;  $p=0,008$ ), głównie poprzez zmniejszenie umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych zostało zmniejszone o 13% w grupie otrzymującej eplerenon (ryzyko względne 0,87; 95%, CI: 0,79-0,95;  $p=0,002$ ). Bezwzględna redukcja ryzyka dotycząca punktów końcowych: umieralności całkowitej oraz umieralności i (lub) hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych wyniosła odpowiednio 2,3 i 3,3%. Skuteczność kliniczna obserwowano głównie w grupie pacjentów w wieku  $< 75$  lat. Korzyści z leczenia u pacjentów w wieku powyżej 75 lat są niejasne. Wydolność serca wg klasyfikacji NYHA uległa poprawie lub pozostała bez zmian u statystycznie istotnie większego odsetka pacjentów otrzymujących eplerenon w porównaniu do placebo. Częstość występowania hiperkaliemii wyniosła 3,4% w grupie otrzymującej eplerenon w porównaniu do 2,0% w grupie otrzymującej placebo ( $p<0,001$ ). Częstość występowania hipokaliemii wyniosła 0,5% w grupie otrzymującej eplerenon w porównaniu do 1,5% w grupie otrzymującej placebo ( $p < 0,001$ ).

Nie zaobserwowano jednoznacznego wpływu eplerenonu na częstość akcji serca, czas trwania zespołu QRS czy odstępu PR lub QT u 147 zdrowych osób badanych pod kątem zmian elektrokardiograficznych podczas badań farmakokinetycznych.

W badaniu EMPHASIS-HF, wpływ eplerenonu, dodanego do standardowego leczenia oceniano na podstawie wyników punktów końcowych badania u pacjentów ze skurczową niewydolnością serca i łagodnymi objawami (klasa czynnościowa II wg NYHA).

Do badania włączano pacjentów: w wieku co najmniej 55 lat, z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF)  $\leq 30\%$  lub LVEF  $\leq 35\%$  dodatkowo do czasu trwania QRS  $> 130$  ms i byli hospitalizowani z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania lub stężenie peptydu natriuretycznego typu B w surowicy krwi (BNP ang. B-type natriuretic peptide) wynosiło u nich przynajmniej 250 pg/ml lub stężenie w surowicy N-końcowego pro-BNP wynosiło przynajmniej 500 pg/ml u mężczyzn (750 pg/ml u kobiet). Leczenie eplerenonem rozpoczęto od dawki 25 mg raz na dobę i zwiększono po 4 tygodniach do 50 mg raz na dobę, jeśli stężenie potasu w surowicy wynosiło  $< 5.0$  mmol/l. Alternatywnie, jeśli oszacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) wynosił 30-49 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, leczenie eplerenonem rozpoczynano od dawki 25 mg podawanej co drugi dzień i zwiększano do 25 mg raz na dobę.

Ogółem w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu uczestniczyło 2737 pacjentów z zastosowaniem eplerenonu lub placebo dodanych do terapii standardowej z zastosowaniem: diuretyków (85%), inhibitorów ACE (78%), antagonistów receptora angiotensyny II (19%), beta-adrenolityków (87%), leków przeciwzakrzepowych (88%), leków obniżających stężenie lipidów (63%) i glikozydaów naparstnicy (27%). Średnia LVEF wynosiła ok. 26% a średni czas trwania QRS

wynosił ok. 122 msec. Większość pacjentów (83,4%) było uprzednio hospitalizowana z powodów sercowo-naczyniowych w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją, a około 50% z nich z powodu niewydolności serca. Około 20% pacjentów miało wszczepione defibrylatory lub terapię resynchronizującą serca.

Pierwszorzędowy punkt końcowy, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca wystąpiły u 249 pacjentów (18,3%) w grupie otrzymującej eplerenon i u 356 pacjentów (25,9%) w grupie placebo (RR 0,63, 95% CI , 0,54-0,74;  $p < 0,001$ ). Wpływ eplerenonu na wyniki pierwszorzędowych punktów końcowych był zgodny we wszystkich zdefiniowanych w badaniu podgrupach.

Drugorzędowy punkt końcowy - śmiertelność całkowita - wystąpił u 171 pacjentów (12,5%) w grupie otrzymującej eplerenon oraz u 213 pacjentów (15,5%) w grupie placebo (RR 0,76; 95% CI , 0,62-0,93;  $p = 0,008$ ). Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych wystąpił u 147 pacjentów (10,8%) w grupie otrzymującej eplerenon i u 185 pacjentów (13,5%) w grupie placebo (RR 0,76; 95%CI, 0,61-0,94;  $p = 0,01$ ).

Podczas badania, hiperkaliemię (stężenie potasu  $> 5.5$  mmol/l) odnotowano u 158 pacjentów (11,8%) w grupie otrzymującej eplerenon i 96 pacjentów (7,2%) w grupie placebo ( $p < 0,001$ ). Hipokaliemia, definiowana jako stężenie potasu  $< 4.0$  mmol/l, była statystycznie niższa w grupie otrzymującej eplerenon w porównaniu z grupą placebo (38,9% dla eplerenonu w porównaniu do 48,4% dla placebo,  $p < 0,0001$ ).

#### Dzieci i młodzież

Nie prowadzono badań dotyczących stosowania eplerenonu u dzieci i młodzieży z niewydolnością serca.

W trwającym 10 tygodni badaniu z udziałem dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym (wiek od 4 do 16. lat,  $n=304$ ), podawanie eplerenonu w dawkach (od 25 mg do 100 mg raz na dobę) powodujących narażenie organizmu podobne jak u pacjentów dorosłych, nie przyniosło skutecznego efektu zmniejszenia ciśnienia tętniczego. W tym badaniu oraz w trwającym 1 rok badaniu oceniającym bezpieczeństwo stosowania eplerenonu u dzieci i młodzieży (149 uczestników w wieku od 5 do 17 lat), profil bezpieczeństwa był podobny jak u dorosłych. Nie prowadzono badań obejmujących stosowanie eplerenonu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku poniżej 4 lat, gdyż badanie z udziałem starszych dzieci i młodzieży wykazało brak skuteczności (patrz punkt 4.2).

Nie prowadzono żadnych badań (długoterminowych) dotyczących wpływu produktu leczniczego na poziom hormonów u dzieci i młodzieży.

## **5.2. Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność po zastosowaniu eplerenonu 100 mg w formie tabletki podawanej doustnie wynosi 69%. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 1,5 do 2 godzin. Maksymalne stężenia w osoczu ( $C_{max}$ ) i pole pod krzywą stężeń (AUC) są proporcjonalne do dawki dla dawek od 10 mg do 100 mg i mniej niż proporcjonalne dla dawek większych niż 100 mg. Stan stacjonarny zostaje osiągnięty w ciągu 2 dni. Pokarm nie wpływa na wchłanianie.

### Dystrybucja

Eplerenon wiąże się z białkami osocza w około 50% i jest wiązany głównie przez alfa-1 kwaśne glikoproteiny. Pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym jest oceniana na 42-90 l. Eplerenon nie wiąże się wybiórczo z erytrocytami.

### Metabolizm

Eplerenon jest głównie metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP3A4. W ludzkim osoczu nie zidentyfikowano żadnych czynnych metabolitów eplerenonu.

### Eliminacja

Mniej niż 5% dawki eplerenonu znajduje się w moczu i kale w postaci niezmienionej. Po podaniu pojedynczej doustnej dawki produktu leczniczego znakowanego izotopem radioaktywnym, około 32% dawki zostało wydalone z kałem, a około 67% z moczem. Okres półtrwania eplerenonu w fazie eliminacji wynosi około 3 do 6 godzin. Klirens osoczowy wynosi około 10 l/h.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Wiek, płeć i rasa*

Farmakokinetyka eplerenonu w dawce 100 mg podawanego raz na dobę była badana u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat), u mężczyzn i kobiet oraz u pacjentów rasy czarnej. Farmakokinetyka eplerenonu nie różniła się znamiennej u mężczyzn i kobiet. W stanie stacjonarnym u pacjentów w podeszłym wieku występowały większe wartości  $C_{max}$  (22%) i AUC (45%) w porównaniu do młodszych pacjentów (18 do 45 lat). W stanie stacjonarnym  $C_{max}$  i AUC były odpowiednio mniejsze o 19% i 26% u pacjentów rasy czarnej (patrz punkt 4.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Populacyjny model farmakokinetyczny stężeń eplerenonu uzyskany na podstawie dwóch badań obejmujących 51 pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym w wieku 4 do 16 lat wskazuje, że masa ciała pacjenta ma statystycznie istotny wpływ na objętość dystrybucji eplerenonu, ale nie na jego klirens. Oczekuje się, że objętość dystrybucji i szczytowe stężenie eplerenonu w surowicy pacjentów pediatrycznych o większej masie ciała będą podobne jak u dorosłych o podobnej masie ciała, podczas gdy u pacjentów o masie ciała poniżej 45 kg objętość dystrybucji jest o ok. 40% mniejsza niż u typowego dorosłego, natomiast oczekuje się, że szczytowe stężenie leku w surowicy będzie większe. Leczenie eplerenonem pacjentów pediatrycznych rozpoczynano od dawki 25 mg raz na dobę, zwiększanej do 25 mg dwa razy na dobę po 2 tygodniach, a następnie do 50 mg dwa razy na dobę, jeżeli istniały wskazania kliniczne. Przy tych dawkach największe stwierdzone stężenie eplerenonu w surowicy pacjentów pediatrycznych nie było istotnie większe niż u dorosłych, u których leczenie rozpoczynano od dawki 50 mg raz na dobę.

#### *Niewydolność nerek*

Farmakokinetykę eplerenonu badano u pacjentów z różnym stopniem niewydolności nerek oraz u pacjentów poddawanych hemodializie. W porównaniu do osób z grupy kontrolnej, w stanie stacjonarnym AUC i  $C_{max}$  były większe odpowiednio o 38% i 24% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i mniejsze odpowiednio o 26% i 3% u pacjentów poddawanych hemodializie. Nie zaobserwowano zależności pomiędzy klirensem osoczowym eplerenonu a klirensem kreatyniny. Eplerenon nie jest eliminowany przez hemodializę (patrz punkt 4.4.).

#### *Niewydolność wątroby*

Farmakokinetykę eplerenonu w dawce 400 mg badano u pacjentów z umiarkowanymi (klasa B w skali Childa - Pugh) zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do zdrowych osób. W stanie stacjonarnym  $C_{max}$  i AUC były większe odpowiednio o 3,6% i 42% (patrz punkt 4.2.). Ponieważ stosowanie eplerenonu nie było badane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, eplerenon jest przeciwwskazany w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.3.).

#### *Niewydolność serca*

Farmakokinetykę eplerenonu w dawce 50 mg badano u pacjentów z niewydolnością serca (w klasach II-IV wg NYHA). W porównaniu do zdrowych osób w tym samym wieku, o takiej samej masie ciała i tej samej płci,  $C_{max}$  i AUC w stanie stacjonarnym u pacjentów z niewydolnością serca były większe odpowiednio o 38% i 30%. Zgodnie z tymi wynikami, populacyjna analiza farmakokinetyczna eplerenonu oparta o podzbiór pacjentów z badania EPHEsus wskazuje, że klirens eplerenonu u pacjentów z niewydolnością serca był podobny do klirensu u zdrowych osób w podeszłym wieku.

### 5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym zaobserwowano zanik gruczołu krokowego u szczurów i psów, gdy ekspozycja na produkt leczniczy była nieznacznie większa od ekspozycji w warunkach klinicznych. Zmiany w gruczole krokowym nie były związane z niepożądanymi zaburzeniami czynnościowymi. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Hypromeloza (5 cP)  
Kroskarmeloza sodowa  
Magnezu stearynian  
Sodu laurylosiarczan

#### Otoczka tabletki

Opadry Yellow 13B82402:  
Hypromeloza (6 cP)  
Makrogol 400  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Polisorbat 80  
Żelaza tlenek żółty (E 172)

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

Białe nieprzezroczyste blistry PVC/Aluminium  
30 miesięcy.

Białe nieprzezroczyste blistry PVC/PVDC/Aluminium, blistry Aluminium/ Aluminium, butelka HDPE  
2 lata.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe nieprzezroczyste blistry PVC/Aluminium, białe nieprzezroczyste blistry PVC/PVDC/Aluminium, blistry Aluminium/ Aluminium zawierające 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 lub 200 tabletek.

Białe nieprzezroczyste perforowane blistry PVC/ Aluminium, białe nieprzezroczyste perforowane blistry PVC/PVDC/ Aluminium, perforowane blistry Aluminium/ Aluminium, podzielone na dawki pojedyncze zawierające 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1, 100 x 1 lub 200 x 1 tabletek.

Butelki HDPE z zamknięciem z PP ze środkiem osuszającym zawierające 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 lub 200 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zentiva k.s., U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska

#### **8. NUMER POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

20630, 20631

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 października 2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 sierpnia 2018

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

06/2021