

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eplenocard, 25 mg, tabletki powlekane

Eplenocard, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 25 mg eplerenonu.

Każda tabletka zawiera 50 mg eplerenonu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda 25 mg tabletka zawiera 35,7 mg laktozy jednowodnej oraz 0,018 mmoli (0,41 mg) sodu (patrz punkt 4.4).

Każda 50 mg tabletka zawiera 71,4 mg laktozy jednowodnej oraz 0,035 mmoli (0,81 mg) sodu (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletka 25 mg: żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 6,1 mm i 2,6 mm grubości, z wytłoczonym "E25" na jednej stronie.

Tabletka 50 mg: żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 8,1 mm i 3,3 mm grubości, z wytłoczonym "E50" na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Eplerenon jest wskazany jako:

- terapia dodana do standardowego leczenia obejmującego stosowanie beta-adrenolityków, w celu zmniejszenia ryzyka umieralności i zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów w stanie stabilnym, z zaburzeniem czynności lewej komory serca, frakcja wyrzutowa lewej komory $\leq 40\%$ (ang. left ventricular ejection fraction – LVEF) oraz klinicznymi objawami niewydolności serca po przebytym niedawno zawale serca.
- terapia dodana do standardowego leczenia, w celu zmniejszenia ryzyka umieralności i zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych u dorosłych pacjentów z (przewlekłą) niewydolnością serca (klasa II wg 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 dostosowywania dawki dostępne są postacie zawierające 25 mg i 50 mg substancji czynnej. Maksymalna dawka wynosi 50 mg na dobę.

Pacjenci z niewydolnością serca po przebytym zawale serca:

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

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

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

U chorych, 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 dostosować zależnie od stężenia potasu w surowicy, zgodnie z danymi z Tabeli 1.

Tabela 1. Dostosowanie dawki po rozpoczęciu leczenia

Stężenie potasu w surowicy (mmol/l)	Czynność	Dostosowanie dawki
$< 5,0$	Zwiększyć	25 mg co drugą dobę 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 drugą dobę 25 mg co drugą dobę do odstawienia
$\geq 6,0$	Odstawić	Nie dotyczy

Po odstawieniu eplerenonu z powodu stężenia potasu w surowicy $\geq 6,0$ mmol/l, można ponownie rozpocząć stosowanie eplerenonu w dawce 25 mg co drugą dobę, kiedy stężenie potasu zmniejszy się poniżej 5,0 mmol/l.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności eplerenonu u dzieci i młodzieży. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1 oraz 5.2.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki początkowej u osób w wieku podeszłym nie jest konieczne. Z powodu osłabionej czynności nerek związanej z wiekiem, u osób w podeszłym wieku występuje zwiększone ryzyko hiperkaliemii. To ryzyko może być dodatkowo zwiększone przez współistniejące choroby, które zwiększają ekspozycję organizmu na lek, w szczególności przez łagodną do umiarkowanej niewydolność wątroby. Zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek. Zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy oraz dostosowanie dawki zgodnie z Tabelą 1.

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-60 mL/min) początkowa dawka wynosi 25 mg, co drugą dobę, i powinna być dostosowana zależnie od stężenia potasu (patrz Tabela 1). Zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Brak doświadczenia u pacjentów z klirensem kreatyniny < 50 mL/min z niewydolnością serca po przebytym zawale serca. Podczas stosowania eplerenonu u tych pacjentów należy zachować ostrożność.

Stosowanie dawki większej niż 25 mg raz na dobę u pacjentów z klirensem kreatyniny < 50 mL/min nie zostało zbadane.

Stosowanie produktu leczniczego Eplencard u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Eplerenon nie ulega dializie.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. Z powodu zwiększenia ekspozycji organizmu na eplerenon u chorych z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby, zaleca się u tych chorych częste i regularne kontrole stężenia potasu w surowicy, szczególnie gdy są to pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze

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

Eplerenon może być podawany podczas 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.
- Stężenie potasu w surowicy przed rozpoczęciem leczenia > 5,0 mmol/l.
- Ciężka niewydolność nerek, szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego < 30 ml na minutę na 1,73 m² (ang. estimated glomerular filtration rate – eGFR).
- Ciężka niewydolność wątroby (klasa C w skali Child Pugh).
- Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas lub silnych inhibitorów CYP3A4 (np. itakonazol, ketokonazol, rytonawir, nelfinawir, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon); patrz punkt 4.5.
- Leczenie skojarzone inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE) i antagonistą receptora angiotensyny (ARB) i 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 chorych na początku leczenia oraz po zmianie dawki. W trakcie dalszego leczenia okresowe monitorowanie stężenia potasu jest szczególnie zalecane u chorych narażonych na wystąpienie hiperkaliemii, takich jak pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2) oraz pacjenci z cukrzycą. Stosowanie preparatów potasu po rozpoczęciu leczenia eplerenonem nie jest zalecane ze względu na zwiększone ryzyko hiperkaliemii. Wykazano, że zmniejszenie dawki eplerenonu zmniejsza stężenie potasu w surowicy. Jedno badanie wykazało, że dodanie hydrochlorotiazydu do leczenia eplerenonem kompensuje zwiększenie stężenia potasu w surowicy.

Ryzyko hiperkaliemii może być zwiększone po dodaniu eplerenonu do terapii inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE) i (lub) antagonistą receptora angiotensyny (ARB). Eplerenon nie powinien być stosowany łącznie z jednoczesną terapią inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE) i antagonistą receptora angiotensyny (ARB); patrz punkt 4.3 i 4.5.

Zaburzenie czynności nerek: Stężenie potasu należy regularnie monitorować u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, także z mikroalbuminurią w przebiegu cukrzycy. Ryzyko hiperkaliemii zwiększa się wraz ze zmniejszeniem wydolności nerek. Co prawda dane z badania EPHEUS (ang. Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study), dotyczące chorych z cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią są ograniczone, jednakże zaobserwowano zwiększoną częstość występowania hiperkaliemii w tej grupie pacjentów. Dlatego ci pacjenci powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności. Eplerenon nie jest usuwany podczas hemodializy (patrz punkt 4.2 i 4.3).

Zaburzenie czynności wątroby: Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia potasu w surowicy powyżej 5,5 mmol/l u chorych z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby (klasa A i B w skali Child Pugh). Należy monitorować stężenie elektrolitów u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby. Stosowanie eplerenonu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie było badane, w związku z czym jest ono przeciwwskazane (patrz punkt 4.2 i 4.3).

Substancje indukujące CYP3A4: Jednoczesne stosowanie eplerenonu z substancjami silnie indukującymi CYP3A4 nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

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

Laktoza: tabletki zawierają laktozę i nie powinny być stosowane u pacjentów z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód:

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

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

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagoniści receptora angiotensyny (ARB): Ryzyko hiperkalemii może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania eplerenonu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) i (lub) antagonistami receptora angiotensyny (ARB). Zaleca się ściśle monitorowanie stężenia potasu w osoczu oraz czynności nerek, szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek, np. pacjenci w podeszłym wieku. Nie zaleca się skojarzonego leczenia trzema lekami: inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistą receptora angiotensyny (ARB) i eplerenonem (patrz punkt 4.3 i 4.4).

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

Cyklosporyna, takrolimus: Cyklosporyna i takrolimus mogą zaburzać czynność nerek i zwiększać ryzyko hiperkalemii. Należy unikać jednoczesnego stosowania eplerenonu i cyklosporyny lub takrolimusu. Jeżeli zachodzi konieczność takiego leczenia, zaleca się ściśle monitorowanie stężenia potasu w surowicy i czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): Leczenie NLPZ może prowadzić do ostrej niewydolności nerek spowodowanej bezpośrednim działaniem tych leków na filtrację kłębuszkową, szczególnie u pacjentów z grup ryzyka: pacjentów w podeszłym wieku i (lub) odwodnionych. Pacjenci otrzymujący eplerenon i NLPZ powinni być odpowiednio nawodnieni, a czynność nerek powinna być skontrolowana przed rozpoczęciem leczenia.

Trimetoprym: Jednoczesne stosowanie trimetoprymu z eplerenonem zwiększa ryzyko hiperkalemii. Należy monitorować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek, szczególnie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i osób 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 leków i eplerenonu może nasilać działanie przeciwnadciśnieniowe i zwiększać ryzyko niedociśnienia ortostatycznego.

Glikokortykosteroidy, tetrakozaktyd: Jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych i eplerenonu może osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe (zatrzymanie sodu i wody).

Interakcje farmakokinetyczne

Badania *in vitro* wykazują, że eplerenon nie jest inhibitorem izoenzymów CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 czy 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. Zaleca się ostrożność podczas stosowania digoksyny w dawkach zbliżonych do górnej granicy przedziału terapeutycznego.

Warfaryna: Nie zaobserwowano żadnych istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych z warfaryną. Zaleca się ostrożność podczas stosowania warfaryny w dawkach zbliżonych do górnej granicy przedziału terapeutycznego.

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

Inhibitory CYP3A4:

- Silne inhibitory CYP3A4: Istotne interakcje farmakokinetyczne mogą wystąpić, kiedy eplerenon jest stosowany jednocześnie z lekami hamującymi enzym CYP3A4. Silny inhibitor CYP3A4 (ketokonazol 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 zatem być większa niż 25 mg na dobę podczas jednoczesnego stosowania słabych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkt 4.2).

Substancje indukujące CYP3A4: Jednoczesne stosowanie eplerenonu i ziela dziurawca (silny induktor CYP3A4) spowodowało zmniejszenie AUC eplerenonu o 30%. Większe zmniejszenie AUC eplerenonu może wystąpić podczas stosowania silniejszych induktorów CYP3A4 np. ryfampicyny. Ze względu na ryzyko zmniejszenia skuteczności eplerenonu, jednoczesne stosowanie silnych induktorów CYP3A4 (ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, ziele dziurawca) i eplerenonu nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Leki zubożniające: Na podstawie wyników klinicznego badania farmakokinetyki, nie oczekuje się istotnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania leków zubożniających 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 bezpośrednich lub pośrednich działań niepożądanych dotyczących ciąży, rozwoju zarodka i płodu, porodu i rozwoju narodzonego dziecka (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, jednakże dane z badań przedklinicznych wskazują, że eplerenon i (lub) jego metabolity są obecne w mleku szczurzym. 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 produktu leczniczego, biorąc pod uwagę znaczenie stosowania produktu leczniczego dla matki.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu leku na płodność u 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 zdolności poznawczych, jednak prowadząc pojazdy lub obsługując maszyny należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy podczas leczenia.

4.8 Działania niepożądane

W dwóch badaniach, badaniu przeżywalności i skuteczności eplerenonu w ostrej pozawałowej niewydolności serca EPHESUS, oraz w badaniu przeżywalności pacjentów leczonych eplerenonem hospitalizowanych z łagodną niewydolnością serca (ang. Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure – EMPHASIS-HF), ogólna częstość występowania działań niepożądanych zgłoszonych podczas leczenia eplerenonem była podobna do częstości w grupie otrzymującej placebo.

Poniżej podano te zdarzenia niepożądane, dla 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, albo były obserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Zdarzenia niepożądane zostały pogrupowane według układów i narządów, których dotyczą oraz bezwzględnej częstości. Częstości określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: odmiedniczkowe zapalenie nerek, zakażenie, zapalenie gardła

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: eozynofilia

Zaburzenia endokrynologiczne:

Niezbyt często: niedoczynność tarczycy

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: hiperkaliemia (patrz punkt 4.3 i 4.4), hipercholesterolemia

Niezbyt często: hiponatremia, odwodnienie, hipertriglicerydemia

Zaburzenia psychiczne

Często: bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego

Często: omdlenia, zawroty głowy, ból głowy

Niezbyt często:, niedoczulica

Zaburzenia serca

Często: lewokomorowa niewydolność serca, migotanie przedsionków,

Niezbyt często: tachykardia

Zaburzenia naczyniowe

Często: niedociśnienie tętnicze

Niezbyt często: zakrzepica tętnic kończyn dolnych, niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, nudności, zaparcia, wymioty

Niezbyt często: wzdęcia

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, świąd

Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy, nadmierne pocenie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bolesne skurcze mięśni, ból pleców

Niezbyt często: ból mięśniowo-szkieletowy

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4 i 4.5)

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zapalenie pęcherzyka żółciowego

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie

Niezbyt często: złe samopoczucie

Badania diagnostyczne

Często: zwiększone stężenie mocznika we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi

Niezbyt często: zmniejszenie ilości receptorów czynnika wzrostu naskórka, zwiększone stężenie glukozy we krwi

W badaniu EPHESUS odnotowano większą liczbę przypadków udaru mózgu wśród osób w bardzo podeszłym wieku (≥ 75 lat). Nie było jednak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy częstością występowania udaru w grupie otrzymującej eplerenon (30) wobec grupy otrzymującej placebo (22). W badaniu EMPHASIS- HF, liczba przypadków udaru mózgu wśród osób w bardzo podeszłym wieku (≥ 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 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309,

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie opisano przypadków występowania działań niepożądanych związanych z przedawkowaniem eplerenonu u ludzi. Najbardziej prawdopodobnymi objawami przedawkowania u człowieka byłoby niedociśnienie tętnicze lub hiperkaliemia. Eplerenon nie może być usunięty przez hemodializę. Wykazano, że eplerenon jest silnie wiązany przez węgiel aktywowany. W przypadku objawowego niedociśnienia tętniczego, należy rozpocząć leczenie podtrzymujące. Jeśli wystąpi hiperkaliemia, należy rozpocząć typowe leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści aldosteronu, kod ATC: C03DA04

Mechanizm działania

Eplerenon wykazuje względną swoistość 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 (regulacja w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego). 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 (klasa II-IV wg NYHA), dodanie eplerenonu do leczenia standardowego skutkowało przewidywanym, zależnym od dawki zwiększeniem stężenia aldosteronu. Podobnie, w podbadaniu do badania EPHESUS dotyczącym serca i nerek, wykazano, że leczenie eplerenonem prowadziło do istotnego zwiększenia stężenia aldosteronu. Te wyniki potwierdzają fakt blokowania receptorów dla mineralokortykosteroidów w tych populacjach.

Eplerenon badano w ramach badania EPHESUS. EPHESUS było prowadzonym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniem, trwającym 3 lata. Brało w nim udział 6632 pacjentów z ostrym zawałem serca (MI), zaburzoną czynnością lewej komory (określoną na podstawie frakcji wyrzutowej lewej komory [LVEF] $\leq 40\%$) i klinicznymi objawami niewydolności serca. W ciągu 3-14 dni (mediana 7 dni) od ostrego zawału serca pacjenci otrzymywali eplerenon lub placebo jako terapię dodaną do standardowego leczenia, w dawce początkowej 25 mg raz na dobę. Dawkę 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 pętlowe (66%) lub inhibitory reduktazy HMG CoA (60%).

W badaniu EPHESUS równorzędnymi punktami końcowymi była umieralność całkowita oraz złożony punkt końcowy dotyczący zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. Zmarło 14,4% pacjentów, których przydzielono do grupy przyjmującej eplerenon, oraz 16,7% pacjentów przyjmujących placebo (zgon z jakiegokolwiek przyczyny). Złożony punkt końcowy (zgon lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych) wystąpił u 26,7% pacjentów w grupie eplerenonu oraz u 30,0% pacjentów w

grupie placebo. Zatem w badaniu EPHESUS terapia eplerenonem w stosunku do placebo zmniejszyła ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 15% (ryzyko względne 0,85; 95% przedział ufności 0,75-0,96; $p=0,008$), głównie poprzez zmniejszenie umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Ryzyko zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych zostało zmniejszone o 13% w grupie otrzymującej eplerenon (ryzyko względne 0,87; 95% przedział ufności 0,79-0,95; $p=0,002$). Bezwzględna redukcja ryzyka dotycząca umieralności całkowitej oraz umieralności i (lub) hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych wyniosła odpowiednio 2,3 i 3,3%. Skuteczność kliniczna została wykazana głównie u pacjentów w wieku poniżej 75 lat. Korzyści z leczenia u chorych w wieku powyżej 75 lat nie są jasne. Wydolność serca wg klasyfikacji NYHA uległa poprawie lub pozostała bez zmian u istotnie statystycznie 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 jednorodnego wpływu eplerenonu na częstość akcji serca, czas trwania zespołu QRS, czy odstępu PR, czy QT, u 147 zdrowych osób badanych pod kątem zmian elektrokardiograficznych podczas badań farmakokinetycznych.

W badaniu EMPHASIS-HF, wpływ eplerenonu dodanego do standardowej terapii został zbadany na podstawie wyników badań u pacjentów ze skurczową niewydolnością serca oraz łagodnymi objawami (klasa funkcyjna II wg NYHA).

W badaniu wzięli udział pacjenci w wieku co najmniej 55 lat, z frakcją wyrzutową lewej komory serca LVEF 30% lub $\leq 35\%$, dodatkowo do czasu trwania zespołu QRS >130 msec i którzy byli hospitalizowani z przyczyn sercowo-naczyniowych w okresie 6 miesięcy poprzedzającym przystąpienie do badania, lub ich stężenie mózgowego peptydu natriuretycznego (ang. brain natriuretic peptide – BNP) wynosiło przynajmniej 250 pg/mL lub stężenie N-końcowego odcinka pro-BNP w osoczu wynosiło przynajmniej 500 pg/mL u mężczyzn (750 pg/mL u kobiet). Początkowo stosowana dawka eplerenonu wynosiła 25 mg raz na dobę, po czym po 4 tygodniach została zwiększona do 50 mg raz na dobę, o ile stężenie potasu w surowicy wynosiło $< 5,0$ mmol/l. Jeżeli natomiast przewidywany współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) wynosił 30-49 mL/min/1,73 m², początkowa dawka eplerenonu wynosiła 25 mg podawana co drugą dobę i została zwiększona do 25 mg raz na dobę.

Ogółem, 2737 pacjentów uczestniczyło w randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu z zastosowaniem eplerenonu lub placebo, dodanych do terapii podstawowej z zastosowaniem leków moczopędnych (85%), inhibitorów ACE (78%), antagonistów receptora angiotensyny II (19%), leków beta – adrenergicznych (87%), leków przeciwzakrzepowych (88%) leków zmniejszających stężenie cholesterolu (63%) oraz glikozydów naparstnicy (27%). Średnia LVEF wynosiła $\sim 26\%$, a średni czas trwania zespołu QRS wynosił ~ 122 msec. Większość z pacjentów (83,4%) była wcześniej hospitalizowana z przyczyn sercowo-naczyniowych w okresie 6 miesięcy poprzedzających randomizację, z czego około 50% z nich w związku z niewydolnością serca. Około 20% pacjentów miało wszczepiane defibrylatory lub przechodziło terapię resynchronizującą (ang. cardiac resynchronization therapy-CRT).

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

Wtórny punkt końcowy, zgon z jakiegokolwiek przyczyny odnotowano u 171 pacjentów (12,5%) w grupie otrzymującej eplerenon oraz 213 pacjentów (15,5%) w grupie placebo (RR 0,76; 95% CI, 0,62-0,93; $p =$

0,008). Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych odnotowano u 147 (10,8%) pacjentów w grupie otrzymującej eplerenon i 185 (13, 5%) w grupie otrzymującej placebo (RR 0,76; 95% CI, 0,61-0,94; p=0,01).

W trakcie badania, hiperkaliemię (stężenie potasu w surowicy >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 na podstawie stężenia potasu w surowicy <4,0 mmol/l była statystycznie mniejsza w grupie otrzymującej eplerenon w porównaniu z placebo (38,9% dla eplerenonu w porównaniu z 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 ekspozycję organizmu na lek podobną do tej u pacjentów dorosłych, nie obniżało skutecznie ciśnienia tętniczego. W tym badaniu oraz w trwającym 1 rok badaniu oceniającym bezpieczeństwo stosowania eplerenonu u dzieci i młodzieży z udziałem 149 uczestników (w wieku od 5 do 17 lat), profil bezpieczeństwa był podobny jak u dorosłych. Nie prowadzono badań eplerenonu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku poniżej 4 lat, gdyż badanie z udziałem starszych dzieci i młodzieży wykazało brak skuteczności leku (patrz punkt 4.2).

Nie prowadzono żadnych badań dotyczących długoterminowego wpływu eplerenonu na stężenie hormonów u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność po zastosowaniu 100 mg eplerenonu w formie tabletki podawanej doustnie wynosi 69%. Maksymalne stężenia w osoczu występują po około 1,5 do 2 godzinach. 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 ustala się w ciągu 2 dni. Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie.

Dystrybucja

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

Eplerenon nie wiąże się wybiórczo z erytrocytami.

Biotransformacja

Eplerenon jest metabolizowany głównie z udziałem izoenzymu CYP3A4 cytochromu P-450. Nie zidentyfikowano żadnych czynnych metabolitów eplerenonu w ludzkim osoczu.

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 w fazie eliminacji eplerenonu wynosi około 3 do 6 godzin. Klirens osoczowy wynosi około 10 l/h.

Specjalne grupy pacjentów

Wiek, płeć i czynniki etniczne: Farmakokinetyka eplerenonu w dawce 100 mg raz na dobę była badana u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat), u mężczyzn i kobiet, i u osób rasy czarnej. Farmakokinetyka

eplerenonu nie różniła się znamienne u mężczyzn i kobiet. W stanie stacjonarnym u osób w podeszłym wieku występowały większe wartości C_{max} (22%) i AUC (45%) w porównaniu do młodszych osób (18 do 45 lat). W stanie stacjonarnym C_{max} i AUC były odpowiednio mniejsze o 19% i 26% u osób 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 chorych z różnym nasileniem niewydolności nerek oraz u chorych poddawanych hemodializie. W porównaniu do zdrowych ochotników, w stanie stacjonarnym AUC i C_{max} były większe o odpowiednio 38% i 24% u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, i mniejsze o odpowiednio 26% i 3% u pacjentów poddawanych hemodializie. Nie zaobserwowano zależności pomiędzy klirensem osoczkowym eplerenonu a klirensem kreatyniny. Eplerenon nie jest eliminowany drogą hemodializy (patrz punkt 4.4.).

Niewydolność wątroby: Farmakokinetykę eplerenonu w dawce 400 mg badano u pacjentów z umiarkowaną (klasa B w skali Child Pugh) niewydolnością wątroby w porównaniu do osób bez niewydolności wątroby. C_{max} w stanie stacjonarnym i AUC były większe o odpowiednio 3,6% i 42% (patrz punkt 4.2.). Ponieważ stosowanie eplerenonu nie było badane u osób z ciężką niewydolnością wątroby, eplerenon jest przeciwwskazany w tej grupie chorych (patrz punkt 4.3.).

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przedkliniczne dotyczące farmakologii bezpieczeństwa, genotoksyczności, działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję nie wykazały szczególnych zagrożeń dla ludzi. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym zaobserwowano zanik gruczołu krokowego u szczurów i psów, gdy ekspozycja na lek była nieznacznie większa od ekspozycji w warunkach klinicznych. Zmiany w gruczole krokowym nie były związane z niepożądanymi skutkami czynnościowymi. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokryształiczna (E460)
Hypromeloza (Benecel E3)
Kroskarmeloza sodowa (typ A)
Talk
Magnezu stearynian

Otoczka:

Opadry 02F220004 (yellow):

Makrogol /PEG 6000
HPMC 2910/Hypromeloza 5 cP
Talk (E553b)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PCV/Aluminium w tekturowym pudełku zawierające 20, 28, 30, 50, 90, 100 i 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 zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25 mg pozwolenie nr: 21959

50 mg pozwolenie nr: 21960

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.06.2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 5 marca 2018

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