

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aldospir, 25 mg, tabletki powlekane

Aldospir, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Aldospir 25 mg:

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg eplerenonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 35,7 mg laktozy jednowodnej.

Aldospir 50 mg:

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg eplerenonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 71,4 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Aldospir 25 mg:

Aldospir, 25 mg, tabletki powlekane są białe, okrągłe, obustronnie wypukłe, z wytłoczoną liczbą "25" po jednej stronie.

Aldospir 50 mg:

Aldospir, 50 mg, tabletki powlekane są białe, okrągłe, obustronnie wypukłe, z wytłoczoną liczbą "50" po 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 chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów w stanie stabilnym z zaburzeniem czynności skurczowej lewej komory serca z frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 40\%$ (ang. left ventricular ejection fraction – LVEF) oraz klinicznymi objawami niewydolności serca po przebytych niedawno zawale serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W celu umożliwienia indywidualnego dostosowywania dawki dostępne są postaci zawierające 25 mg i 50 mg substancji czynnej.

Zalecana dawka podtrzymująca eplerenonu wynosi 50 mg raz na dobę. Leczenie należy zaczynać od dawki 25 mg raz na dobę. Dawkę 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.

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 ustalić na podstawie 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 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, można ponownie rozpocząć stosowanie eplerenonu w dawce 25 mg co drugi dzień, kiedy stężenie potasu zmniejszy się poniżej 5,0 mmol/l.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie ma danych dotyczących stosowania eplerenonu u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia, zatem stosowanie leku w tej grupie pacjentów nie jest zalecane.

Stosowanie u osób w wieku podeszłym

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki początkowej u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek. Zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.4). Eplerenon nie ulega dializie.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami 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 chorych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, zaleca się u tych chorych częste i regularne kontrole stężenia potasu w surowicy, szczególnie gdy są to pacjenci w wieku podeszłym (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 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.
- Umiarkowana lub ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min)
- Ciężka niewydolność wątroby (klasa C w skali Child-Pugh)
- Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu lub silnych inhibitorów CYP3A4 (np. itrakonazol, ketokonazol, rytonawir, nelfinawir, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon) (patrz punkt 4.5)

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 rozwój hiperkaliemii takich jak osoby w podeszłym wieku z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2) oraz chorzy 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. W jednym badaniu wykazano, że dodanie hydrochlorotiazydu do leczenia eplerenonem zapobiega zwiększeniu stężenia potasu w surowicy.

Zaburzona czynność nerek: Stężenie potasu należy regularnie monitorować u chorych z zaburzoną czynnością nerek, także z mikroalbuminurią w przebiegu cukrzycy. Ryzyko hiperkaliemii zwiększa się wraz ze zmniejszeniem wydolności nerek. Wprawdzie dane z badania EPHEBUS dotyczące chorych z cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią są ograniczone, jednakże zaobserwowano zwiększoną częstość występowania hiperkaliemii w tej grupie pacjentów. Dlatego chorzy ci powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności. Eplerenon nie jest eliminowany przez hemodializę.

Zaburzona czynność wątroby: Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia potasu w surowicy powyżej 5,5 mmol/l u chorych z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (klasa A i B w skali Childa-Pugha). 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 4.3).

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, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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 chorych otrzymujących leki moczopędne oszczędzające potas i suplementy potasu (patrz punkt 4.3). Leki moczopędne oszczędzające potas mogą nasilać działanie leków przeciwnadciśnieniowych i innych diuretyków.

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

Cyklosporyna, takrolimus: Cyklosporyna i takrolimus mogą zaburzać czynność nerek i zwiększać ryzyko hiperkaliemii. 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 (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 hiperkaliemii. Należy monitorować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek, szczególnie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i osób w podeszłym wieku.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagoniści receptora dla angiotensyny II (AIIA): Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania eplerenonu i inhibitorów ACE lub antagonistów receptora dla angiotensyny II. Leczenie skojarzone eplerenonu z tymi lekami może zwiększać ryzyko hiperkaliemii u chorych z ryzykiem zaburzonej czynności nerek, np. osób w podeszłym wieku. Zaleca się ściśle monitorowanie stężenia potasu w surowicy i czynności nerek.

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 leków 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 P-glikoproteiny.

Digoksyna: ekspozycja 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 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, itrakonazol, 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 i 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%. Znaczniejsze 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 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: Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania eplerenonu u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośrednich lub pośrednich działań niepożądanych dotyczących ciąży, rozwoju zarodka i płodu, porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność przepisując eplerenon kobietom ciężarnym.

Karmienie piersią: Nie wiadomo, czy eplerenon po podaniu doustnym przenika do pokarmu kobiecego, jednakże dane z badań przedklinicznych wskazują, że eplerenon i(lub) jego metabolity są obecne w mleku szczerzym. Młode szczury przyjmujące te substancje z mlekiem rozwijały się prawidłowo. Ze względu na brak danych dotyczących wystąpienia działań niepożądanych u karmionego piersią niemowlęcia, należy zdecydować o zaprzestaniu karmienia piersią lub odstawieniu eplerenonu biorąc pod uwagę znaczenie stosowania leku dla pacjentki.

Płodność: Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność samic (patrz punkt 5.3). Pomimo, że obserwowano zanik gruczołu krokowego (patrz punkt 5.3), to nieznaczne zmniejszenie płodności u samców szczurów stwierdzono tylko po podaniu wysokich dawek. Brak danych klinicznych; ryzyko dla ludzi jest nieznane.

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 sennaści ani nie zaburza czynności poznawczych, jednak prowadząc pojazdy lub obsługując maszyny należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy podczas leczenia.

4.8 Działania niepożądane

W badaniu przeżywalności i skuteczności eplerenonu w pozawałowej niewydolności serca (EPHESUS), ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych podczas leczenia eplerenonem (78,9%) była podobna do częstości w grupie otrzymującej placebo (79,5%). Częstość odstawienia leku z powodu zdarzeń niepożądanych w czasie tego badania wyniosła 4,4% w grupie otrzymującej eplerenon i 4,3% w grupie otrzymującej placebo.

Zdarzenia niepożądane podane poniżej pochodzą z badania EPHESUS (podejrzewa się ich 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 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: odmiedniczkowe zapalenie nerek

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: eozynofilia

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: hiperkaliemia

Niezbyt często: hiponatremia odwodnienie, hipercholesterolemia, hipertrójglicerydemia,

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy

Niezbyt często: ból głowy

Zaburzenia serca

Niezbyt często: zawał serca, lewokomorowa niewydolność serca, migotanie przedsionków

Zaburzenia naczyniowe

Często: niedociśnienie tętnicze

Niezbyt często: zakrzepica tętnic kończyn dolnych, niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: zapalenie gardła

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, nudności

Niezbyt często: wymioty, wzdęcia

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka

Niezbyt często: świąd, nadmierna potliwość

Częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: ból pleców, bolesne kurcze łydek

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: nieprawidłowa czynność nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: osłabienie, złe samopoczucie

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: zwiększone stężenie azotu mocznikowego i kreatyniny

W badaniu EPHEMUS odnotowano większą liczbę przypadków udaru mózgu wśród osób w podeszłym wieku (≥ 75 lat). Nie było jednak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy częstością występowania udaru w grupie otrzymującej eplerenon (30) wobec grupy otrzymującej placebo (22).

4.9 Przedawkowanie

Nie opisano przypadków przedawkowania 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

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.

Wykazano, że eplerenon powoduje trwałe zwiększenie aktywności reninowej osocza i stężenia aldosteronu w surowicy, które związane jest 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 (w klasach II-IV wg NYHA), dodanie eplerenonu do leczenia standardowego skutkowało przewidywanym, zależnym od dawki zwiększeniem stężenia aldosteronu. Podobnie, w subanalizie badania EPHEMUS 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 pacjentów.

Eplerenon badano w ramach badania przeżywalności i skuteczności eplerenonu w pozawałowej niewydolności serca (EPHEMUS). EPHEMUS 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 chorzy 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, chorzy 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 obejmujący zgon lub hospitalizację 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 było mniejsze 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 chorych 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 chorych 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja:

Bezwzględna biodostępność eplerenonu nie jest znana. Maksymalne stężenia w osoczu występują po około 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.

Eplerenon wiąże się z białkami osocza w około 50% i jest on wiązany głównie przez alfa-1 kwaśne glikoproteiny. Pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym jest oceniana na 50 (± 7) L. Eplerenon nie wiąże się wybiórczo z erytrocytami.

Metabolizm i wydalanie:

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

Mniej niż 5% dawki eplerenonu znajduje się w moczu i kale w postaci nie zmienionej. Po podaniu pojedynczej doustnej dawki leku 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 5 godzin. Klirens osoczowy wynosi około 10 L/h.

Specjalne grupy pacjentów

Wiek, płeć i rasa: 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 znacząco 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).

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 chorych z ciężką niewydolnością nerek i mniejsze o odpowiednio 26% i 3% u chorych 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 chorych 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 (w klasach 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 C_{max} i AUC 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 zaburzeniami czynnościowymi. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Hypromeloza
Sodu laurylosiarczan
Talk
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Makrogol 400
Polisorbat 80
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych wymagań dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki pakowane są w blistry perforowane PVC/Aluminium.

Wielkości opakowań: 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 lub 200 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aldospir 25 mg: pozwolenie nr

Aldospir 50 mg: pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

.....