

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eplerium 25 mg tabletki powlekane.
Eplerium 50 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg eplerenonu (*Eplerenonum*).
Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg eplerenonu.

Substancja pomocnicza:

Eplerium 25 mg tabletki powlekane: 1 tabletki powlekana zawiera 35,08 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Eplerium 50 mg tabletki powlekane: 1 tabletki powlekana zawiera 70,16 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Eplerium 25 mg tabletki powlekane: Białe lub białawe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane. Wyżłobienie z jednej strony: „CG3”, druga strona bez wyżłobienia.

Eplerium 50 mg tabletki powlekane: Białe lub białawe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane. Wyżłobienie z jednej strony: „CG4”, druga strona bez wyżłobienia.

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 zaburzeniami czynności lewej komory (LVEF \leq 40%) oraz klinicznymi objawami niewydolności serca po niedawno przeżytym zawału serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W celu umożliwienia indywidualnego dostosowania dawki dostępne są moce 25 mg i 50 mg.

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

U pacjentów, u których stężenie potasu w surowicy wynosi $> 5,0$ mmol/l, nie należy rozpoczynać leczenia eplerenonem (zob. 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 dostosowania dawki. Następnie stężenie potasu w surowicy należy oznaczać okresowo w zależności od potrzeb.

Po rozpoczęciu leczenia dawkę należy dostosować na podstawie stężenia potasu w surowicy, zgodnie z tabelą 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
≥ 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, zatem stosowanie leku w tej grupie wiekowej nie jest zalecane.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawki początkowej u osób w podeszłym wieku. Z powodu osłabionej czynności nerek związanej 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 lek, a w szczególności przez zaburzenia czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.. Zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy (zob. punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.4). Eplerenon nie ulega dializie.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności zmiany dawki początkowej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Z powodu zwiększenia ekspozycji organizmu na eplerenon u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego 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 leków

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 można podawać niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na eplerenon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).
- Stężenie potasu w surowicy $> 5,0$ mmol/l przed rozpoczęciem leczenia
- Umiarkowana do ciężkiej niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min)
- Ciężka niewydolność wątroby (klasa C w skali Child-Pugh)

- Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, preparatów potasu lub silnych inhibitorów CYP3A4 (np. itrakonazol, ketokonazol, rytonawir, nelfinawir, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon) (zob. 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 pacjentów na początku leczenia oraz po zmianie dawki. W trakcie dalszego leczenia okresowe monitorowanie jest szczególnie zalecane u pacjentów narażonych na rozwój hiperkaliemii, takich jak osoby (w podeszłym wieku) z niewydolnością nerek (zob. punkt 4.2) oraz pacjenci chorzy na cukrzycę. 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 kompensuje zwiększenie stężenia potasu w surowicy.

Zaburzenia czynności nerek: Stężenie potasu należy regularnie monitorować u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, także z mikroalbuminurią w przebiegu cukrzycy. Ryzyko hiperkaliemii zwiększa się wraz ze zmniejszeniem wydolności nerek. Co prawda dane z badania EPHEBUS dotyczące pacjentów z cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią są ograniczone, jednakże zaobserwowano zwiększoną częstość występowania hiperkaliemii w tej niewielkiej grupie pacjentów. Dlatego ci pacjenci powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności. Eplerenon nie jest eliminowany przez hemodializę.

Zaburzenia czynności wątroby: Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia potasu w surowicy powyżej 5,5 mmol/l u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby (klasa A i B w skali Child Pugh). Należy monitorować stężenie elektrolitów u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. Stosowanie eplerenonu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie było badane, w związku z czym jest ono przeciwwskazane (zob. punkt 4.3). *Substancje indukujące CYP3A4:* Jednoczesne stosowanie eplerenonu z substancjami silnie indukującymi CYP3A4 nie jest zalecane (zob. punkt 4.5).

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

Laktoza: Tabletki zawierają laktozę jednowodną. Eplerium nie powinien być stosowany 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 suplementy potasu: Ze względu na zwiększone ryzyko hiperkaliemii eplerenonu nie należy stosować u pacjentów otrzymujących leki moczopędne oszczędzające potas i suplementy potasu (zob. punkt 4.3). Leki moczopędne oszczędzające potas mogą wzmacniać działanie leków przeciwnadciśnieniowych i innych leków moczopędnych.

Związki litu: Nie badano interakcji eplerenonu z litem. Niemniej jednak opisywano działanie toksyczne litu u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki moczopędne i inhibitory ACE (zob. punkt 4.4). Należy unikać jednoczesnego stosowania eplerenonu i litu. Jeżeli zachodzi konieczność takiego leczenia, należy monitorować stężenie litu w osoczu (zob. 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 leczenia, zaleca się ściśle monitorowanie stężenia potasu w surowicy i czynności nerek (zob. 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 ich nerek powinna być skontrolowana przed rozpoczęciem leczenia.

Trimetoprym: Jednoczesne stosowanie trimetoprymu z eplerenonem zwiększa ryzyko wystąpienia 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 angiotensyny II (AIIA): Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania eplerenonu i inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II. Leczenie skojarzone eplerenonem z tymi lekami może zwiększać ryzyko hiperkaliemii u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zaburzonej czynności nerek, np. osób w podeszłym wieku. Zaleca się ściśle monitorowanie stężenia potasu w surowicy i czynności nerek.

Alfa-1 blokery (np. prazosyna, alfuzosyna): Podczas jednoczesnego stosowania alfa-1-blokerów z eplerenonem istnieje możliwość nasilenia się działania hipotensyjnego i/lub niedociśnienia ortostatycznego. Podczas jednoczesnego stosowania eplerenonu i alfa-1-blokerów zaleca się kontrolę kliniczną pod kątem niedociśnienia ortostatycznego.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki, amifostyna, baklofen: Jednoczesne stosowanie tych leków i eplerenonu może wzmacniać działanie przeciwnadciśnieniowe i zwiększać ryzyko wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego.

Glikokortykoidy, tetrakozaktyd: Jednoczesne stosowanie tych leków z eplerenonem może osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe (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 P-glikoproteiny.

Digoksyne: Ekspozycja organizmu na digoksynę (AUC) zwiększa się o 16% (90% przedział ufności: 4%-30%) podczas jednoczesnego stosowania eplerenonu. Zaleca się ostrożność podczas stosowania digoksyne 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% (zob. punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie eplerenonu i silnych inhibitorów CYP3A4 — takich jak ketokonazol, itraconazol, rytonawir, nelfinawir, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon — jest przeciwwskazane (zob. 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 z 98% do 187%. Dawka eplerenonu nie powinna być zatem większa niż 25 mg na dobę podczas jednoczesnego stosowania słabych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (zob. punkt 4.2).

Substancje indukujące CYP3A4: Jednoczesne stosowanie eplerenonu i ziela dziurawca (silny induktor CYP3A4) spowodowało zmniejszenie AUC eplerenonu o 30%. Bardziej wyraźne 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 (zob. punkt 4.4).

Leki zobojętniające sok żołądkowy: Na podstawie wyników klinicznego badania farmakokinetyki nie oczekuje się istotnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania leków zobojętniających 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 rozwoju noworodka (zob. punkt 5.3). Należy zachować ostrożność, przepisując eplerenon kobietom ciężarnym.

Laktacja: Nie wiadomo, czy eplerenon przenika do mleka ludzkiego po podaniu doustnym. 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 pacjentki podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie leku, biorąc pod uwagę korzyści z leczenia dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem eplerenonu na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Eplerenon nie powoduje senności 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 stosowania 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 i przedstawiają 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. Zdarzenia niepożądane zostały pogrupowane według układów i narządów, których dotyczą, oraz bezwzględnej częstości. Częstości określono następująco: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

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: odwodnienie, hipercholesterolemia, hipertrójglicerydemia, hiponatremia

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy

Niezbyt często: ból głowy

Zaburzenia serca

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

Zaburzenia naczyniowe

Często: niedociśnienie

Niezbyt często: niedociśnienie ortostatyczne, zakrzepica tętnic kończyn dolnych

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: zapalenie gardła

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, nudności

Niezbyt często: wzdęcia, wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: pokrzywka

Niezbyt często: świąd, nadmierne pocenie

Nieznana: obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: ból pleców, bolesne skurcze mięśni nóg

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 EPHEBUS odnotowano większą liczbę przypadków udaru mózgu wśród osób w podeszłym wieku (> 75 lat). Niemniej jednak nie było istotnej statystycznie różnicy pomiędzy częstością występowania udaru w grupie otrzymującej eplerenon (30) w porównaniu z grupą otrzymującą 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: leki moczopędne, antagoniści aldosteronu,
Kod ATC: C03DA04

Eplerenon wykazuje względną swoistość wiązania z rekombinowanymi ludzkimi receptorami mineralokortykoidów w porównaniu do wiązania z rekombinowanymi ludzkimi receptorami glikokortykoidów, progesteronu i androgenów. Eplerenon zapobiega wiązaniu aldosteronu, kluczowego hormonu w układzie renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), który uczestniczy w regulacji ciśnienia tętniczego i patofizjologii chorób układu sercowo-naczyniowego.

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 wzrostem stężenia aldosteronu. Podobnie, w subanalizie badania EPHEBUS dotyczącej serca i nerek wykazano, że leczenie eplerenonem prowadziło do istotnego zwiększenia stężenia aldosteronu. Te wyniki potwierdzają fakt blokowania receptorów mineralokortykoidów w tych populacjach.

Eplerenon analizowano w ramach badania przeżywalności i skuteczności stosowania eplerenonu w pozawałowej niewydolności serca (EPHEBUS). EPHEBUS 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 (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 mięśnia sercowego chorzy 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 chorzy otrzymywali standardowe leczenie, w tym kwas acetylosalicylowy (92%), inhibitory ACE (90%), β -blokery (83%), azotany (72%), diuretyki pętlowe (66%) lub inhibitory reduktazy HMG CoA (60%).

W badaniu EPHEBUS równorzędnymi głównymi 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 EPHEBUS terapia eplerenonem w stosunku do placebo zmniejszyła ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 15% (RR 0,85; 95% przedział ufności 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 (RR 0,87; 95% przedział ufności 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 została wykazana głównie w przypadku rozpoczęcia leczenia eplerenonem pacjentów w wieku < 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 statystycznie istotnie 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 jednoznacznego wpływu eplerenonu na częstość akcji serca, czas trwania zespołu QRS czy odstęp 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 stężenie w osoczu występuje po około 2 godzinach. Maksymalne stężenie 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 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 głównie metabolizowany z udziałem CYP3A4. Nie zidentyfikowano żadnych czynnych metabolitów eplerenonu w ludzkim osoczu.

Mniej niż 5% dawki eplerenonu znajduje się w moczu i kale w postaci niezmienionej. 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. Pozorny klirens osoczowy wynosi około 10 l/h.

Specjalne grupy pacjentów

Wiek, płeć i rasa: Farmakokinetyka eplerenonu w dawce 100 mg podawanego raz na dobę była badana u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat), u mężczyzn i kobiet oraz 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 niższe o 19% i 26% u osób rasy czarnej (zob. punkt 4.2.).

Niewydolność nerek: Farmakokinetykę eplerenonu badano u pacjentów z różnym nasileniem niewydolności nerek oraz u chorych poddawanych hemodializie. W porównaniu do zdrowych ochotników w stanie stacjonarnym AUC i C_{max} były wyższe o odpowiednio 38% i 24% u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i niższe o odpowiednio 26% i 3% u pacjentów poddawanych hemodializie. Nie zaobserwowano zależności pomiędzy klirensem osoczowym eplerenonu a klirensem kreatyniny. Eplerenon nie jest eliminowany przez hemodializę (zob. 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. W stanie stacjonarnym C_{max} i AUC eplerenonu były większe o odpowiednio 3,6% i 42% (zob. punkt 4.2). Ponieważ stosowanie eplerenonu nie było badane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, eplerenon jest przeciwwskazany w tej grupie chorych (zob. 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 ochotników 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 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 starszych osób zdrowych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przedkliniczne dotyczące farmakologii bezpieczeństwa, genotoksyczności, potencjału 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 mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Hypromeloza
Celuloza mikrokrystaliczna
Laurylosiarczan sodu
Talk
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Macrogol 4000

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

2 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Eplerium tabletki powlekane jest pakowany w blister z PCW/aluminium. Blistry są pakowane w kartoniki z ulotką informacyjną w każdym kartoniku.

Wielkości opakowań: 30, 90 tabletek powlekanych.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Laboratorios LICONSA S.A.
Gran Via Carlos III, 98, 7
08028 Barcelona
Hiszpania

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO