

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Malidum, 25 mg, tabletki powlekane.

Malidum, 50 mg, tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 25 mg eplerenonu.

Każda tabletkę zawiera 50 mg eplerenonu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletkę Malidum, 25 mg zawiera 19 mg laktozy jednowodnej (patrz punkt 4.4).

Każda tabletkę Malidum, 50 mg zawiera 38 mg laktozy jednowodnej (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Tabletkę 25 mg

Żółte, obustronnie wypukłe tabletkę powlekane w kształcie rombu o długości $7,2 \pm 0,3$ mm, szerokości $6,40 \pm 0,3$ mm, grubości $3,15 \pm 0,3$ mm, z wytłoczonym oznakowaniem „E1” na jednej stronie i gładkie po drugiej.

Tabletkę 50 mg

Żółte, obustronnie wypukłe tabletkę powlekane w kształcie rombu o długości $9,0 \pm 0,3$ mm, szerokości $8,10 \pm 0,3$ mm, grubości $4,25 \pm 0,3$ mm, z wytłoczonym oznakowaniem „E2” na jednej stronie i gładkie po drugiej.

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, frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 40\%$ (ang. *left ventricular ejection fraction* – LVEF) oraz klinicznymi objawami niewydolności serca, po przebytych 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 Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (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 przebytych zawałach serca

Zalecana dawka podtrzymująca eplerenonu wynosi 50 mg raz na dobę. Leczenie należy rozpoczynać 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, którą następnie należy 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 trakcie 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 dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania eplerenonu u dzieci i młodzieży. Aktualne dane przedstawiono w punktach 5.1 i 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 niewydolnością 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 przebytych 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 eplerenonu 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 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).

Sposób podawania

Eplerenon może być podawany podczas lub niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2). Tabletki należy połykać w całości, popijając dużej ilości wody.

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. itrakonazol, 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 rozwój 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 hydrochlorotiazidu do leczenia eplerenonem kompensuje zwiększenie stężenia potasu w surowicy.

Ryzyko hiperkaliemii może być zwiększone po dodaniu eplerenonu do terapii inhibitorem ACE i (lub) ARB. Eplerenonu nie należy stosować jednocześnie z inhibitorem ACE i ARB (patrz punkty 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 przeżywalności i skuteczności eplerenonu w ostrej pozawałowej niewydolności serca (ang. *Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study – EPHEBUS*), dotyczące chorych z cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią są ograniczone, jednakże zaobserwowano zwiększoną częstość występowania hiperkaliemii w tej niewielkiej grupie pacjentów. Dlatego pacjenci ci powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności. Eplerenon nie jest usuwany w trakcie hemodializy.

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 punkty 4.2 i 4.3).

Induktory CYP3A4

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

Podczas leczenia eplerenonem należy unikać stosowania litu, cyklosporyny, takrolimusu (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Pacjenci z rzadką, dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

Sód

Ten lek 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 ACE, ARB

Ryzyko hiperkaliemii może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania eplerenonu z inhibitorami ACE i (lub) ARB. Zaleca się ściśle monitorowanie stężenia potasu w surowicy oraz czynności nerek, szczególnie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, np. pacjenci w podeszłym wieku. Nie zaleca się skojarzonego leczenia trzema lekami: inhibitorem ACE, ARB i eplerenonem (patrz punkty 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 ACE (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 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 u pacjentów z grup ryzyka: pacjentów w podeszłym wieku, odwodnionych, stosujących leki moczopędne z zaburzeniami czynności nerek z powodu zmniejszonej filtracji kłębuszkowej (zahamowanie wazodylatacyjnych prostaglandyn w wyniku wprowadzenia niesteroidowych leków przeciwzapalnych). Efekty te są na ogół odwracalne. Ponadto może dojść do osłabienia działania przeciwnadciśnieniowego. Pacjenci otrzymujący eplerenon i NLPZ powinni być odpowiednio nawodnieni, a czynność nerek powinna być skontrolowana przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Trimetoprym

Jednoczesne stosowanie trimetoprymu z eplerenonem zwiększa ryzyko hiperkaliemii. Należy monitorować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek, szczególnie u pacjentów z 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 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 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 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, nefinawir, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

- Słabe lub umiarkowane inhibitory CYP3A4: Jednoczesne stosowanie z erytromycyną, sakwinawirem, amiodaronem, diltiazemem, werapamilem lub flukonazolem prowadzi 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).

Induktory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie eplerenonu i ziele dziurawca (silny induktor CYP3A4) spowodowało zmniejszenie AUC eplerenonu o 30%. Większe zmniejszenie AUC eplerenonu może wystąpić podczas stosowania silniejszych induktorów CYP3A4 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

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

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 leku, biorąc pod uwagę znaczenie stosowania produktu dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących płodności 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 funkcji poznawczych, jednak prowadząc pojazdy lub obsługując maszyny należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy podczas leczenia.

4.8 Działania niepożądane

W dwóch badaniach EPHEUS 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 działania 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

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

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

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2. Częstość występowania działań niepożądanych w Badaniach Kontrolowanych Placebo z zastosowaniem eplerenonu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	odmiedniczkowe zapalenie nerek, zakażenia, zapalenie gardła
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często	eozynofilia
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	hiperkaliemia (patrz punkty 4.3 i 4.4) hipercholesterolemia
Niezbyt często	hiponatremia, odwodnienie, hipertriglicydemia
Zaburzenia psychiczne	
Często	bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	zawroty głowy, omdlenia, 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, 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	nadmierne pocenie, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	skurcze mięśni, ból pleców
Niezbyt często	bóle kostno-mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	niewydolność nerek (patrz punkty 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 receptora czynnika wzrostu naskórka, zwiększone stężenie glukozy we krwi

W badaniu EPHEBUS 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

faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

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 w trakcie hemodializy. 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: C03D A04

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 trwale 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 grupach pacjentów.

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 uczestników 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 do 14 dni (mediana 7 dni) od ostrego zawału serca uczestnicy 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, uczestnicy 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% uczestników badania, których przydzielono do grupy przyjmującej eplerenon, oraz 16,7% uczestników przyjmujących placebo (zgon z jakiegokolwiek przyczyny). Złożony punkt końcowy (zgon lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych) wystąpił u 26,7% uczestników w grupie eplerenonu oraz u 30,0% uczestników 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 uczestników w wieku poniżej 75 lat. Korzyści z leczenia u chorych w wieku powyżej 75 lat nie są jednoznaczne. Wydolność serca wg klasyfikacji NYHA uległa poprawie lub pozostała bez zmian u istotnie statystycznie większego odsetka uczestników 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 uczestników ze skurczową niewydolnością serca oraz łagodnymi objawami (klasa funkcyjna II wg NYHA).

W badaniu wzięli udział uczestnicy w wieku co najmniej 55 lat, z LVEF $\leq 30\%$ lub $\leq 35\%$, dodatkowo do czasu trwania zespołu QRS > 130 ms i którzy byli hospitalizowani z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem 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 przesączania kłębuszkowego 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 uczestników wzięło udział 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 – adrenolitycznych (87%), leków przeciwzakrzepowych (88%) leków zmniejszających stężenie cholesterolu (63%) oraz glikozydów naparstnicy (27%). Średnia LVEF wynosiła ~26%, a średni czas trwania zespołu QRS wynosił ~122 ms. Większość z uczestników (83,4%) była wcześniej hospitalizowana z przyczyn sercowo-naczyniowych przez okres 6 miesięcy do czasu randomizacji, z czego około 50% z nich w związku z niewydolnością serca. Około 20% uczestników miało wszczepialne defibrylatory lub przechodziło terapię resynchronizacyjną (ang. *cardiac resynchronization therapy* - CRT).

Pierwotny punkt końcowy, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca wystąpiły u 249 uczestników (18,3%) w grupie otrzymującej eplerenon i 356 uczestników (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 uczestników (12,5%) w grupie otrzymującej eplerenon oraz 213 uczestników (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%) uczestników w grupie otrzymującej eplerenon i 185 uczestników (13,5%) w grupie 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 uczestników (11,8%) w grupie otrzymującej eplerenon i 96 uczestników (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 u dzieci i młodzieży z niewydolnością serca.

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność eplerenonu po podaniu doustnym tabletki 100 mg wynosi 69%.

Maksymalne stężenia w osoczu występują po około 1,5 do 2 godzin. Maksymalne stężenia w osoczu

(C_{max}) i pole pod krzywą stężeń (AUC) są proporcjonalne do dawki dla dawek od 10 mg do 100 mg, i mniej niż proporcjonalne dla dawek większych niż 100 mg. Stan stacjonarny 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 alfa-1 kwaśne glikoproteiny. Pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym jest oceniana na 42-90 l. Eplerenon nie wiąże się wybiórczo z erytrocytami.

Metabolizm

Eplerenon jest 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 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 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 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 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 znaczący wpływ na objętość dystrybucji eplerenonu, ale nie na jego klirens. Oczekuje się, że objętość dystrybucji i maksymalne stężenie eplerenonu w surowicy pacjentów pediatrycznych o większej masie ciała będą podobne jak u dorosłych o podobnej masie ciała; u pacjentów o masie ciała poniżej 45 kg objętość dystrybucji jest o ok. 40% mniejsza niż u typowego dorosłego, natomiast oczekuje się, że maksymalne 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. Po tych dawkach największe stwierdzone stężenie eplerenonu w surowicy pacjentów pediatrycznych nie było znacząco 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 osoczowym eplerenonu a klirensem kreatyniny. Eplerenon nie jest eliminowany w trakcie 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 EPHESUS 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 rozród 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
Hypromeloza
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Talk

Otoczka tabletki (*Opadry 13B520013 yellow*)

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Malidum, 25 mg/Malidum, 50 mg, tabletki powlekane, dostępny jest w blistrach PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 tabletek powlekanych lub: 10x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50 x1, 90x1 lub 100x1 tabletek powlekanych (blistry jednodawkowe).

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

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

25 mg – 23184; 50 mg - 23185

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.05.2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: ----

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

31.12.2021