

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eplerenon Medical Valley, 25 mg, tabletki powlekane

Eplerenon Medical Valley, 50 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg eplerenonu.

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg eplerenonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

*Eplerenon Medical Valley, 25 mg, tabletki powlekane:* Jedna tabletki powlekana zawiera 35,08 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej) (patrz punkt 4.4)

*Eplerenon Medical Valley, 50 mg, tabletki powlekane:* Jedna tabletki powlekana zawiera 70,16 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej) (patrz punkt 4.4)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

*Eplerenon Medical Valley, 25 mg, tabletki powlekane:*

Biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie powlekana tabletki o średnicy 6 mm, z oznakowaniem „CG3” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

*Eplerenon Medical Valley, 50 mg, tabletki powlekane:*

Biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie powlekana tabletki o średnicy 8 mm, z oznakowaniem „CG4” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Eplerenon jest wskazany jako:

- uzupełnienie 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 lewej komory serca (LVEF [frakcja wyrzutowa lewej komory]  $\leq$  40%) oraz klinicznymi objawami niewydolności serca po przebyłym niedawno zawale serca.
- uzupełnienie standardowego leczenia, w celu zmniejszenia ryzyka umieralności i zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych u dorosłych pacjentów z (przewlekłą) niewydolnością serca (klasa II wg 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 postaci zawierające 25 mg i 50 mg substancji czynnej. Maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg.

#### *Pacjenci z niewydolnością serca po przebytych zawałach serca:*

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

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

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

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

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

Po rozpoczęciu leczenia, dawkę należy dostosować zależnie od stężenia potasu w surowicy, zgodnie z danymi z Tabeli 1.

Tabela 1. Dostosowanie dawki po rozpoczęciu leczenia

Stężenie potasu w surowicy (mmol/L)	Czynność	Dostosowanie dawki
$< 5,0$	Zwiększyć	25 mg co drugą dobę do 25 mg raz na dobę 25 mg raz na dobę do 50 mg raz na dobę
5,0 – 5,4	Utrzymać	Bez zmiany dawki
5,5 – 5,9	Zmniejszyć	50 mg raz na dobę do 25 mg raz na dobę 25 mg raz na dobę do 25 mg co drugi dzień 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 bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania eplerenonu u dzieci i młodzieży. Obecne dane przedstawiono w punktach 5.1 i 5.2.

### *Osoby 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 zaburzeniem czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek. Zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.4) oraz dostosowanie dawki zgodnie z Tabelą 1.

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 mL/min) początkowa dawka wynosi 25 mg podawana 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 przeżytym 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 ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Eplerenon nie ulega dializie.

### *Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby*

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby. Z powodu zwiększenia ekspozycji organizmu na eplerenon u chorych z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem 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).

### *Stosowanie u pacjentów przyjmujących inne leki*

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

Eplerenon może być podawany podczas lub niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1;
- Stężenie potasu w surowicy przed rozpoczęciem leczenia > 5,0 mmol/L;
- Ciężka niewydolność nerek (eGFR < 30 mL na minutę na 1,73 m<sup>2</sup>);
- Ciężka niewydolność wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha);

- Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu lub silnych inhibitorów CYP3A4 (np. itraconazol, 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 osoby w podeszłym wieku z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2) oraz chorzy z cukrzycą. Stosowanie suplementów potasu po rozpoczęciu leczenia eplerenonem nie jest zalecane ze względu na zwiększone ryzyko hiperkaliemii. Wykazano, że zmniejszenie dawki eplerenonu zmniejsza stężenie potasu w surowicy. Jedno badanie wykazało, że dodanie hydrochlorotiazydu do leczenia eplerenonem kompensuje zwiększenie stężenia potasu w surowicy.

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

##### *Zaburzenie czynności nerek:*

Stężenie potasu należy regularnie monitorować u chorych z zaburzoną czynnością nerek, także z mikroalbuminurią w przebiegu cukrzycy. Ryzyko hiperkaliemii zwiększa się wraz ze zmniejszeniem wydolności nerek. Co prawda, 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 grupie pacjentów. Dlatego chorzy ci powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności. Eplerenon nie jest eliminowany przez hemodializę.

##### *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 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. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy galaktozy.

*Sód:*

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu 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 suplementy 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 leków moczopędnych.

*Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagoniści receptora angiotensyny (ARB):*

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

*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 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):*

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

*Trimetoprym:*

Jednoczesne stosowanie trimetoprymu z eplerenonem zwiększa ryzyko hiperkaliemii. Należy monitorować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek szczególnie u pacjentów z 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 P-glikoproteiny.

#### *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 indeksu terapeutycznego.

#### *Warfaryna:*

Nie zaobserwowano żadnych istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych z warfaryną. Zaleca się ostrożność podczas stosowania warfaryny w dawkach zbliżonych do górnej granicy indeksu 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, itraconazol, rytonawir, nelfinawir, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
- Słabe lub umiarkowane inhibitory CYP3A4: Jednoczesne stosowanie eplerenonu i erytromycyny, sakwinawiru, amiodaronu, diltiazemu, werapamilu 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%. Bardziej wyraźny spadek 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 szczurów. Młode szcury 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 leku dla matki.

#### Płodność:

Brak dostępnych danych dotyczących płodności z badań z udziałem ludzi.

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

Brak badań dotyczących wpływu eplerenonu na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Eplerenon nie powoduje senności ani nie zaburza czynności poznawczych, jednak prowadząc pojazdy lub obsługując maszyny należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy podczas leczenia.

### **4.8 Działania niepożądane**

W dwóch badaniach, badaniu przeżywalności i skuteczności eplerenonu w ostrej pozawałowej niewydolności serca (ang. *Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study – EPHEBUS*), 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 zdarzeń niepożądanych zgłoszonych podczas leczenia eplerenonem była podobna do częstości w grupie otrzymującej placebo.

*Poniżej podano te zdarzenia niepożądane, dla których podejrzewa się związek z leczeniem, gdyż występowały częściej niż w grupie otrzymującej placebo, lub są ciężkie i występowały istotnie częściej niż w grupie otrzymującej placebo, albo były obserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Zdarzenia niepożądane zostały pogrupowane według układów i narządów, których dotyczą oraz bezwzględnej częstości.*

*Częstości określono następująco:*

*Bardzo często ( $\geq 1/10$ )*

*Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )*

*Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ )*

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

*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

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Działania niepożądane</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b> <i>Niezbyt często</i>	odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcja, zapalenie gardła
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b> <i>Niezbyt często</i>	eozynofilia
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b> <i>Niezbyt często</i>	niedoczynność tarczycy

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> <i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	hiperkaliemia (patrz punkty 4.3 i 4.4) hipercholesterolemia hiponatremia, odwodnienie, hipertriglicydemia
<b>Zaburzenia psychiczne</b> <i>Często</i>	bezsenność
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b> <i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	zawroty głowy, omdlenie, ból głowy niedoczulica
<b>Zaburzenia serca</b> <i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	lewokomorowa niewydolność serca, migotanie przedsionków tachykardia
<b>Zaburzenia naczyniowe</b> <i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	niedociśnienie tętnicze zakrzepica tętnic kończyn, niedociśnienie ortostatyczne
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> <i>Często</i>	kaszel
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b> <i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	biegunka, nudności, zaparcie, wymioty wzdęcie
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b> <i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	wysypka, świąd nasilone pocenie, obrzęk naczynioruchowy
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łąącznej</b> <i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	kurcze mięśni, ból pleców ból mięśniowo-szkieletowy
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b> <i>Często</i>	niewydolność nerek (patrz punkty 4.4 i 4.5)
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b> <i>Niezbyt często</i>	zapalenie pęcherzyka żółciowego
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b> <i>Niezbyt często</i>	ginekomastia
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> <i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	osłabienie złe samopoczucie
<b>Badania diagnostyczne</b> <i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	zwiększone stężenie mocznika we krwi zwiększone stężenie kreatyniny we krwi zmniejszenie ilości receptora czynnika wzrostu naskórka, zwiększone stężenie glukozy we krwi

W badaniu EPHEBUS odnotowano większą liczbę przypadków udaru mózgu wśród osób w podeszłym wieku ( $\geq 75$  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 ( $\geq 75$  lat) wynosiła 9 w grupie otrzymującej eplerenon i 8 w grupie otrzymującej placebo.



### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **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

#### Mechanizm działania

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

#### Działanie farmakodynamiczne

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

W badaniach różnych dawek eplerenonu w przewlekłej niewydolności serca (w klasach II-IV wg NYHA), dodanie eplerenonu do leczenia standardowego skutkowało przewidywanym, zależnym od dawki zwiększeniem 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 dla mineralokortykosteroidów w tych populacjach.

Eplerenon badano w ramach badania przeżywalności i skuteczności eplerenonu w pozawałowej niewydolności serca (EPHEBUS). EPHEBUS 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 uzupełnienie 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 EPHEBUS równorzędnymi punktami końcowymi była umieralność całkowita oraz złożony punkt końcowy dotyczący zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. Zmarło 14,4% pacjentów, których przydzielono do grupy przyjmującej eplerenon, oraz 16,7% pacjentów przyjmujących placebo (zgon z jakiegokolwiek przyczyny). Złożony punkt końcowy (zgon lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych) wystąpił u 26,7% pacjentów w grupie eplerenonu oraz u 30,0% pacjentów w grupie placebo. Zatem w badaniu EPHEBUS 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 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.

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

W badaniu wzięli udział pacjenci w wieku co najmniej 55 lat, z zaburzeniami czynności lewej komory serca LVEF  $\leq$  30% lub  $\leq$  35%, z czasem trwania zespołu QRS > 130 msec i którzy byli hospitalizowani z przyczyn sercowo-naczyniowych przez 6 miesięcy przed przystąpieniem 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 GFR wynosił 30- 49 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, początkowa dawka eplerenonu wynosiła 25 mg podawana co drugą dobę i została zwiększona do 25 mg raz na dobę.

Ogółem, 2737 pacjentów uczestniczyło w randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu z zastosowaniem eplerenonu lub placebo, dodanych do terapii podstawowej z zastosowaniem leków moczopędnych (85%), inhibitorów ACE (78%), antagonistów receptora angiotensyny II (19%), leków beta – adrenolitycznych (87%), leków przeciwzakrzepowych (88%) leków zmniejszających stężenie cholesterolu (63%) oraz glikozydów naporstnicy (27%). Średnia LVEF wynosiła ~26%, a średni czas trwania zespołu QRS wynosił ~122 msec. Większość z pacjentów (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% pacjentów miało wszczepialne defibrylatory lub przechodziło terapię resynchronizacyjną (ang. *cardiac resynchronization therapy*-CRT).

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

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

W trakcie badania, hiperkaliemię (stężenie potasu w surowicy  $> 5,5$  mmol/l) odnotowano u 158 pacjentów (11,8%) w grupie otrzymującej eplerenon i 96 pacjentów (7,2%) w grupie placebo ( $p < 0,001$ ). Hipokaliemia, definiowana na podstawie stężenia potasu w surowicy  $< 4,0$  mmol/l była statystycznie mniejsza w grupie otrzymującej eplerenon w porównaniu z placebo (38,9% dla eplerenonu w porównaniu z 48,4% dla placebo,  $p < 0,0001$ ).

### Dzieci i młodzież

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

W trwającym 10 tygodni badaniu u dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym (wiek od 4 do 17 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 z udziałem 149 pacjentów, dotyczącym bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży profil bezpieczeństwa był podobny jak wśród dorosłych. Nie prowadzono badań obejmujących podawanie eplerenonu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym w wieku poniżej 4 lat, gdyż badanie z udziałem starszych dzieci i młodzieży wykazało brak skuteczności (patrz punkt 4.2).

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność eplerenonu po zastosowaniu 100 mg tabletki do podania doustnego wynosi 69%. 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.

### 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 50 (+/- 7) 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 jest wydalane z moczem i kałem 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. 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 ( $\geq 65$  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).

##### *Dzieci i młodzież:*

Populacyjny model farmakokinetyczny stężeń eplerenonu uzyskany na podstawie dwóch badań obejmujących 51 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym wskazuje, że masa ciała pacjenta ma statystycznie znaczący wpływ na objętość dystrybucji eplerenonu, ale nie na jego klirens. Oczekuje się, że objętość dystrybucji i szczytowe stężenie eplerenonu w surowicy pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży 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% niższa niż u typowego dorosłego, natomiast oczekuje się, że szczytowe stężenie leku w surowicy będzie wyższe. Leczenie eplerenonem pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży rozpoczynano od dawki 25 mg raz na dobę, zwiększanej do 25 mg dwa razy na dobę po 2 tygodniach, a następnie do 50 mg dwa razy na dobę, jeżeli istniały wskazania kliniczne. Przy tych dawkach najwyższe stwierdzone stężenie eplerenonu w surowicy pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży nie było znacząco wyższe 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 drogą hemodializy (patrz punkt 4.4.).

##### *Niewydolność wątroby:*

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

##### *Niewydolność serca:*

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

### **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania przedkliniczne dotyczące farmakologii bezpieczeństwa, genotoksyczności, działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję nie wykazały szczególnych zagrożeń dla ludzi.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

*Rdzeń tabletki:*

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna (typ 101)  
Kroskarmeloza sodowa  
Hypromeloza (typ 2910)  
Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)  
Sodu laurylosiarczan  
Talk  
Magnezu stearynian

*Otoczka tabletki:*

Laktoza jednowodna  
Hypromeloza (typ 2910)  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 4000

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3. Okres ważności**

3 lata.

### **6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Produkt leczniczy Eplerenon Medical Valley pakowany jest w blistry z folii PVC/Aluminium. Blistry pakowane są w pudełka tekturowe, w każdym pudełku znajduje się ulotka dla pacjenta.

Wielkość opakowań: 20, 30, 50, 90 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

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

Medical Valley Invest AB  
Brädgårdsvägen 28  
236 32 Höllviken  
Szwecja

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

25 mg: 26191  
50 mg: 26192

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.01.2021

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

16.11.2022