

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eplerenone Sandoz, 25 mg, tabletki powlekane
Eplerenone Sandoz, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Eplerenone Sandoz, 25 mg

Każda tabletkę zawiera 25 mg eplerenonu (*Eplerenonum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

każda tabletkę zawiera 35,7 mg laktozy jednowodnej (patrz punkt 4.4).

Eplerenone Sandoz, 50 mg

Każda tabletkę zawiera 50 mg eplerenonu (*Eplerenonum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

każda tabletkę zawiera 71,4 mg laktozy jednowodnej (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Eplerenone Sandoz, 25 mg

Jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletkę powlekane z wytłoczonym oznakowaniem "E9RN" po jednej stronie i "25" po drugiej stronie.

Eplerenone Sandoz, 50 mg

Jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletkę powlekane z wytłoczonym oznakowaniem "E9RN" po jednej stronie i "50" po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Eplerenon jest wskazany:

- jako terapia dodana do standardowego leczenia obejmującego stosowanie beta-adrenolityków, w celu zmniejszenia ryzyka umieralności i zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów w stanie stabilnym z zaburzeniem czynności lewej komory serca (frakcja wyrzutowa lewej komory LVEF $\leq 40\%$ i klinicznymi objawami niewydolności serca po przebytych niedawno zawałach serca);
- jako 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 NYHA) i z zaburzeniami czynności skurczowej lewej komory serca (LVEF $\leq 30\%$), patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

By umożliwić indywidualne dostosowanie dawki, produkt leczniczy dostępny jest w mocy 25 mg i 50 mg. Maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg.

Pacjenci z niewydolnością serca po przebytych zawalę serca

Zalecana dawka podtrzymująca eplerenonu wynosi 50 mg raz na dobę. Leczenie należy rozpocząć od dawki 25 mg raz na dobę i zwiększać ją stopniowo (najlepiej w ciągu 4 tygodni) z uwzględnieniem stężenia potasu w surowicy, do dawki docelowej 50 mg raz na dobę (patrz tabela 1). Leczenie eplerenonem należy zazwyczaj rozpoczynać w ciągu 3 do 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 rozpocząć od dawki 25 mg raz na dobę i zwiększać ją stopniowo (najlepiej w ciągu 4 tygodni) z uwzględnieniem stężenia potasu w surowicy, do dawki docelowej 50 mg raz na dobę (patrz tabela 1 i punkt 4.4).

U pacjentów ze stężeniem potasu w surowicy $>5,0$ 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 na podstawie stężenia potasu w surowicy, zgodnie z tabelą 1.

Tabela 1. Dostosowanie dawki po rozpoczęciu leczenia

| Stężenie potasu w surowicy (mmol/l) | Działanie | Dostosowanie dawki |
|-------------------------------------|------------------------|---|
| $<5,0$ | Zwiększenie dawki | 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 | Utrzymanie dawki | Bez zmiany dawki |
| 5,5 – 5,9 | Zmniejszenie dawki | 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 aż do wstrzymania |
| $\geq 6,0$ | Wstrzymanie stosowania | Nie dotyczy |

Po odstawieniu eplerenonu ze względu na stężenie potasu w surowicy $\geq 6,0$ mmol/l, stosowanie eplerenonu można wznowić podając 25 mg co drugi dzień, gdy stężenie potasu zmniejszy się poniżej 5,0 mmol/l.

Dzieci i młodzież

Nie ma danych, które pozwoliłyby na określenie zaleceń dotyczących stosowania eplerenonu u dzieci i młodzieży, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie wiekowej.

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki początkowej u osób w podeszłym wieku nie jest konieczne. Ze względu na pogarszanie się wraz z wiekiem czynności nerek, u osób w podeszłym wieku zwiększa się ryzyko hiperkaliemii. Ryzyko to może być dodatkowo zwiększone przez współistniejące choroby, które zwiększają ekspozycję organizmu na lek, zwłaszcza przez lekkie do umiarkowanych zaburzenia czynności wątroby. Zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki początkowej u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne. Zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.4) i dostosowanie dawki zgodnie z tabelą 1.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) początkowa dawka wynosi 25 mg co drugi dzień i należy ją dostosowywać zależnie od stężenia potasu (patrz tabela 1). Zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Brak doświadczenia u pacjentów z niewydolnością serca po przebyłym zawale serca i klirensiem kreatyniny <50 ml/min. Eplerenon należy stosować u nich ostrożnie.

Nie zbadano stosowania dawek większych niż 25 mg na dobę u pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min.

Stosowanie eplerenonu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Eplerenon nie ulega dializie.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowania dawki początkowej u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne. Ze względu na zwiększoną ekspozycję na eplerenon u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, zaleca się u nich częste i regularne kontrolowanie stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych

U pacjentów leczonych jednocześnie słabymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4, np. amiodaronem, diltiazemem i werapamilem, leczenie można rozpocząć 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 podczas lub niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stężenie potasu w surowicy przed rozpoczęciem leczenia >5,0 mmol/l.
- Ciężka niewydolność nerek (szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego, eGFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Ciężka niewydolność wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha).
- Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu lub silnych inhibitorów CYP3A4 (tj. itrakonazol, ketokonazol, rytonawir, nelfinawir, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon), patrz punkt 4.5.
- Leczenie skojarzone eplerenonem z inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE) i antagonistą receptora angiotensyny (ARB).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hiperkaliemia

Ze względu na mechanizm działania eplerenonu, podczas jego stosowania może wystąpić hiperkaliemia. U wszystkich pacjentów należy kontrolować stężenie potasu w surowicy na początku leczenia oraz po zmianie dawki. Następnie okresowe kontrolowanie stężenia potasu jest szczególnie zalecane u pacjentów z ryzykiem rozwoju hiperkaliemii, takich jak pacjenci w podeszłym wieku z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2) i pacjenci z cukrzycą. Nie zaleca się stosowania suplementów potasu po rozpoczęciu leczenia eplerenonem ze względu na zwiększone ryzyko hiperkaliemii. Wykazano, że zmniejszenie dawki eplerenonu powoduje zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. W

jednym badaniu dodanie hydrochlorotiazydu do leczenia eplerenonem kompensowało zwiększenie stężenia potasu w surowicy.

Ryzyko hiperkaliemii może być zwiększone, jeśli eplerenon stosowany jest razem z inhibitorem ACE i (lub) antagonistą receptora angiotensyny (ARB). Nie należy stosować połączenia eplerenonu z inhibitorem ACE i z ARB (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym pacjentów z mikroalbuminurią w przebiegu cukrzycy należy regularnie kontrolować stężenie potasu. Ryzyko hiperkaliemii zwiększa się wraz ze zmniejszeniem wydolności nerek. Wprawdzie ograniczone są dane z badania EPHEBUS (przeżywalności i skuteczności eplerenonu w ostrej pozawałowej niewydolności serca, ang. *Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*) dotyczące pacjentów z cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią, ale u tych niewielu pacjentów obserwowano zwiększoną częstość hiperkaliemii. Pacjentów takich należy leczyć z zachowaniem ostrożności. Eplerenonu nie można usunąć z organizmu metodą hemodializy.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (klasa A i B w skali Childa- Pugh'a) nie obserwowano zwiększenia stężenia potasu w surowicy powyżej 5,5 mmol/l. U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby należy kontrolować stężenie elektrolitów. Nie oceniano stosowania eplerenonu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego jest ono przeciwwskazane (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Leki indukujące CYP3A4

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

Lit, cyklosporyna, takrolimus

Należy unikać stosowania tych leków podczas leczenia eplerenonem (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Tabletki zawierają laktozę i nie powinny być stosowane u pacjentów z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Leki moczopędne oszczędzające potas i suplementy potasu

Ze względu na zwiększone ryzyko hiperkaliemii, eplerenonu nie należy podawać pacjentom otrzymującym inne 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 ACE, antagoniści receptora angiotensyny (ARB)

Ryzyko hiperkaliemii może zwiększać się podczas jednoczesnego stosowania eplerenonu z inhibitorami ACE i (lub) ARB. Zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia potasu w osoczu oraz czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z ryzykiem zaburzeń czynności nerek, np. pacjentów w podeszłym wieku. Nie należy stosować potrójnej terapii z zastosowaniem inhibitora ACE, antagonisty receptora angiotensyny (ARB) i eplerenonu (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Lit

Nie przeprowadzono badań 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. Jeśli takie leczenie jest konieczne, należy

kontrolować stężenie litu w osoczu (patrz punkt 4.4).

Cyklosporyna, takrolimus

Cyklosporyna i takrolimus mogą spowodować zaburzenia czynności nerek i zwiększać ryzyko hiperkaliemii. Należy unikać jednoczesnego stosowania eplerenonu i cyklosporyny lub takrolimusu. Jeśli konieczne jest podawanie cyklosporyny i takrolimusu w czasie leczenia eplerenonem, zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia potasu w surowicy i czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Leczenie NLPZ może prowadzić do ostrej niewydolności nerek spowodowanej bezpośrednim działaniem tych leków na filtrację kłębuszkową, zwłaszcza u pacjentów z grup ryzyka (pacjentów w podeszłym wieku i (lub) odwodnionych). Pacjentów otrzymujących eplerenon i NLPZ należy odpowiednio nawadniać, a czynność nerek skontrolować przed rozpoczęciem leczenia.

Trimetoprym

Jednoczesne stosowanie trimetoprymu z eplerenonem zwiększa ryzyko hiperkaliemii. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u osób w podeszłym wieku.

Alfa-1-adrenolityki (np. prazosyna, alfuzosyna)

Podczas jednoczesnego stosowania alfa-1-adrenolityków z eplerenonem możliwe jest nasilenie działania hipotensyjnego i (lub) niedociśnienia ortostatycznego. Podczas jednoczesnego stosowania z lekami alfa-1-adrenolitycznymi zaleca się kontrolę kliniczną w celu wykrycia 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

Digoksyna

W badaniu farmakokinetycznym z udziałem zdrowych ochotników, którzy otrzymywali 200 µg digoksyny i eplerenon w dawce 100 mg raz na dobę, obserwowano znaczące statystycznie zwiększenie wartości AUC₀₋₂₄ o 16%, ale zmianie tej nie towarzyszyły objawy toksycznego działania digoksyny. 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.

Badania *in vitro* wykazują, że eplerenon nie jest inhibitorem izoenzymów CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 czy CYP3A4. Eplerenon nie jest ani substratem, ani inhibitorem glikoproteiny P.

Substraty dla CYP3A4

Wyniki badań farmakokinetycznych z testowymi substratami dla CYP3A4 (tj. midazolam i cyzapryd) nie wykazały istotnych interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego stosowania z eplerenonem.

Inhibitory CYP3A4

- Silne inhibitory CYP3A4: Mogą wystąpić istotne interakcje farmakokinetyczne podczas

jednoczesnego stosowania eplerenonu z lekami hamującymi aktywność enzymu CYP3A4. Silny inhibitor CYP3A4 (ketokonazol 200 mg dwa razy na dobę) powodował zwiększenie wartości 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 prowadziło do istotnych interakcji farmakokinetycznych ze zwiększeniem AUC eplerenonu od 98% do 187%. Dawka eplerenonu podczas jednoczesnego stosowania ze słabymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 nie powinna więc przekraczać 25 mg na dobę (patrz punkt 4.2).

Leki indukujące CYP3A4

Jednoczesne stosowanie eplerenonu i ziela dziurawca (silny induktor CYP3A4) spowodowało zmniejszenie wartości AUC eplerenonu o 30%. Znaczniejsze zmniejszenie AUC eplerenonu może wystąpić podczas stosowania silniejszych induktorów CYP3A4, takich jak ryfampicyna. 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 w odniesieniu do ciąży, rozwoju zarodka i płodu, porodu i rozwoju pourodzeniowego (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność przepisując eplerenon kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy podany doustnie eplerenon przenika do mleka kobiecego, ale dane z badań nieklinicznych wskazują, że eplerenon i (lub) jego metabolity są obecne w mleku samic szczura, a młode szczury otrzymujące te substancje z mlekiem rozwijały się prawidłowo. Ze względu na nieznaną możliwość niekorzystnego działania na karmione piersią niemowlę, należy podjąć decyzję, o przerwaniu karmienia piersią lub odstawieniu leku, biorąc pod uwagę znaczenie stosowania eplerenonu dla matki.

Płodność

W badaniach na szczurach nie stwierdzono wpływu eplerenonu w dawkach do 300 mg/kg mc. na płodność. Brak dostępnych danych klinicznych, a ryzyko dla ludzi nie jest znane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu eplerenonu na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Eplerenon nie powoduje senności ani nie zaburza funkcji poznawczych, ale podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyny należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy podczas leczenia.

4.8 Działania niepożądane

W dwóch badaniach (przeżywalności i skuteczności eplerenonu w ostrej pozawałowej niewydolności serca EPHEBUS i przeżywalności pacjentów leczonych eplerenonem hospitalizowanych z łagodną niewydolnością serca EMPHASIS-HF) ogólna częstość działań niepożądanych zgłoszonych podczas stosowania eplerenonu i placebo była podobna. Działaniem niepożądanym notowanym najczęściej

w badaniu EMPHASIS-HF była hiperkaliemia, występująca u 8,7% pacjentów leczonych eplerenonem i 4% pacjentów otrzymujących placebo.

Niżej wymieniono działania niepożądane, dla których podejrzewa się związek z leczeniem i które występowały częściej niż w grupie placebo albo są ciężkie i występowały znacznie częściej niż w grupie placebo, lub były obserwowane po wprowadzeniu eplerenonu do obrotu. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i bezwzględną częstością. Częstości określono następująco: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość | Działania niepożądane |
|--|-------------------|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Często | Zakażenie |
| | Niezbyt często | Odmiedniczkowe zapalenie nerek, 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) |
| | Niezbyt często | Hiponatremia, odwodnienie, hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia |
| Zaburzenia psychiczne | Niezbyt często | Bezsенność |
| Zaburzenia układu nerwowego | Często | Zawroty głowy, omdlenie |
| | Niezbyt często | Ból głowy, niedoczulica |
| Zaburzenia serca | Często | Zawał mięśnia sercowego |
| | Niezbyt często | Niewydolność lewokomorowa, migotanie przedsionków, 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, zaparcie |
| | Niezbyt często | Wymioty, wzdęcia |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Często | Wysypka, świąd |
| | Niezbyt często | Nadmierne pocenie się |
| | Częstość nieznana | Obrzęk naczynioruchowy |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Często | Skurcze mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy |
| | Niezbyt często | Ból pleców |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Często | Zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 4.4) |
| 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 | Niezbyt często | Astenia, złe samopoczucie |
| Badania diagnostyczne | Często | Zwiększenie stężenia mocznika we krwi |
| | Niezbyt często | Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie ilości receptora czynnika wzrostu naskórka, zwiększenie stężenia glukozy we krwi |

W badaniu EPHEsus odnotowano większą liczbę przypadków udaru u osób w podeszłym wieku (≥ 75 lat), ale nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między częstością udaru w grupie otrzymującej eplerenon (30) a częstością w grupie placebo (22). W badaniu EMPHASIS-HF udar u osób w bardzo podeszłym wieku (≥ 75 lat) stwierdzono u 9 pacjentów otrzymujących eplerenon

i 8 otrzymujących 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/e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłaszano przypadków działań niepożądanych związanych z przedawkowaniem eplerenonu u ludzi.

Najbardziej prawdopodobnymi objawami przedawkowania u człowieka byłoby niedociśnienie tętnicze i (lub) hiperkaliemia. Jeśli wystąpi objawowe niedociśnienie tętnicze, należy wdrożyć leczenie podtrzymujące, a w razie hiperkaliemii należy zastosować standardowe leczenie.

Eplerenonu nie można usunąć z organizmu metodą hemodializy. Wykazano, że eplerenon jest silnie wiązany przez węgiel aktywny.

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 z wiązaniem 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.

Działania farmakodynamiczne

Wykazano, że eplerenon powoduje trwałe zwiększenie aktywności reninowej osocza i stężenia aldosteronu w surowicy, związane ze zmniejszeniem hamującego wpływu aldosteronu na wydzielanie reniny (ujemne sprzężenie zwrotne). Wynikająca z tego zwiększona aktywność reninowa osocza i zwiększone stężenie krążącego aldosteronu nie kompensują działania eplerenonu.

W badaniach różnych dawek eplerenonu w przewlekłej niewydolności serca (klasa II-IV wg NYHA) dodanie eplerenonu do standardowego leczenia powodowało przewidywane, zależne od dawki zwiększenie stężenia aldosteronu. Podobnie, w badaniu cząstkowym dotyczącym serca i nerek w ramach badania EPHEsus wykazano, że leczenie eplerenonem prowadzi do istotnego zwiększenia stężenia aldosteronu. Te wyniki potwierdzają fakt blokowania receptorów dla mineralokortykosteroidów w tych populacjach.

Skuteczność działania eplerenonu i przeżycie pacjentów z niewydolnością serca po ostrym zawale mięśnia sercowego oceniano w trwającym 3 lata, kontrolowanym placebo badaniu EPHEsus z podwójnie ślepą próbą. Brało w nim udział 6632 pacjentów z ostrym zawałem serca (MI), zaburzoną czynnością lewej komory [określoną na podstawie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) $\leq 40\%$] i klinicznymi objawami niewydolności serca. W ciągu 3-14 dni (mediana 7 dni) od ostrego zawału serca pacjenci otrzymywali standardowe leczenie uzupełnione o eplerenon (w dawce początkowej

25 mg raz na dobę, zwiększanej po 4 tygodniach do dawki docelowej 50 mg raz na dobę, jeśli stężenie potasu w surowicy było $<5,0$ mmol/l) lub o placebo. 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 EPHEBUS wspólnymi głównymi punktami końcowymi była umieralność z dowolnej przyczyny oraz złożony punkt końcowy dotyczący zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. Zmarło 14,4% pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej eplerenon oraz 16,7% pacjentów otrzymujących placebo (zgon z jakiegokolwiek przyczyny), a złożony punkt końcowy (zgon lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych) wystąpił u 26,7% pacjentów w grupie eplerenonu i u 30,0% pacjentów w grupie placebo. Zatem w badaniu EPHEBUS eplerenon, w porównaniu z placebo, zmniejszył ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 15% (ryzyko względne 0,85; 95% CI 0,75-0,96; $p=0,008$), głównie przez zmniejszenie umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Eplerenon zmniejszył ryzyko zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych o 13% w grupie otrzymującej eplerenon (ryzyko względne 0,87; 95% CI 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 kliniczną wykazano głównie u pacjentów w wieku poniżej 75 lat. Korzyści z leczenia pacjentów w wieku powyżej 75 lat nie są jasne. Wydolność serca wg klasyfikacji NYHA poprawiła się lub pozostała bez zmian u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów otrzymujących eplerenon w porównaniu z placebo. Hiperkaliemia wystąpiła u 3,4% pacjentów otrzymujących eplerenon i u 2,0% pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,001$), a częstość hipokaliemii wyniosła 0,5% w grupie otrzymującej eplerenon i 1,5% w grupie otrzymującej placebo ($p < 0,001$).

U 147 zdrowych osób, u których w ramach badań farmakokinetycznych oceniano zmiany elektrokardiograficzne, nie zaobserwowano jednorodnego wpływu eplerenonu na częstość akcji serca, czas trwania zespołu QRS, odstęp PR lub QT.

W badaniu EMPHASIS-HF zbadano wpływ eplerenonu dodanego do standardowej terapii na wyniki kliniczne u pacjentów ze skurczową niewydolnością serca oraz łagodnymi objawami (klasa II wg NYHA).

Do badania włączono pacjentów w wieku co najmniej 55 lat, z LVEF $\leq 30\%$ lub z LVEF $\leq 35\%$ i czasem trwania zespołu QRS >130 msec, którzy byli albo hospitalizowani z przyczyn sercowo-naczyniowych przez 6 miesięcy przed przystąpieniem do badania, albo ich stężenie mózgowego peptydu natriuretycznego (ang. *brain natriuretic peptide*, BNP) wynosiło co najmniej 250 pg/ml lub stężenie N-końcowego odcinka pro-BNP w osoczu wynosiło co najmniej 500 pg/ml u mężczyzn (750 pg/ml u kobiet). Początkowa dawka eplerenonu wynosiła 25 mg raz na dobę i była zwiększana po 4 tygodniach do 50 mg raz na dobę, jeśli stężenie potasu w surowicy wynosiło $<5,0$ mmol/l. Alternatywnie, jeśli szacowana wartość GFR wynosiła 30-49 ml/min/1,73 m², początkowa dawka eplerenonu wynosiła 25 mg co drugi dzień i była zwiększona do 25 mg raz na dobę.

Łącznie 2737 pacjentów zakwalifikowano losowo (podwójnie ślepa próba) do grupy otrzymującej eplerenon lub placebo dodane 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 lipidów (63%) i glikozydów naparstnicy (27%). Średnia wartość LVEF wynosiła $\sim 26\%$, a średni czas trwania zespołu QRS wynosił ~ 122 msec. Większość pacjentów (83,4%) była wcześniej hospitalizowana z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 6 miesięcy do czasu randomizacji, z czego około 50% z nich z powodu niewydolności serca. Około 20% pacjentów miało wszczepione defibrylatory lub przechodziło terapię resynchronizacyjną.

Pierwszorzędowy punkt końcowy, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca, wystąpił u 249 uczestników (18,3%) w grupie otrzymującej eplerenon i u 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 określonych wcześniej podgrupach.

Wtórny punkt końcowy, zgon z dowolnej przyczyny, wystąpił u 171 pacjentów (12,5%) w grupie otrzymującej eplerenon i u 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 u 185 pacjentów (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) stwierdzono u 158 pacjentów (11,8%) w grupie otrzymującej eplerenon i u 96 pacjentów (7,2%) w grupie placebo ($p < 0,001$). Hipokaliemia (definiowana jako stężenie 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 badano stosowania eplerenonu u dzieci i młodzieży z niewydolnością serca.

W trwającym 10 tygodni badaniu u dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym (zakres wieku od 4 do 17 lat, $n=304$) podawanie eplerenonu w dawkach (od 25 mg do 100 mg na dobę) powodujących ekspozycję podobną do uzyskanej u dorosłych, nie przyniosło skutecznego zmniejszenia ciśnienia krwi. W tym badaniu oraz w trwającym 1 rok badaniu bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży ($n=149$), profil bezpieczeństwa był podobny, jak u dorosłych. Nie badano działania eplerenonu u dzieci w wieku poniżej 4 lat z nadciśnieniem tętniczym, gdyż badanie z udziałem starszych dzieci i młodzieży wykazało brak skuteczności (patrz punkt 4.2).

Nie badano długotrwałego wpływu produktu leczniczego na status hormonalny dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność eplerenonu nie jest znana. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 2 godzinach. Zarówno maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}), jak i pole pod krzywą (AUC) są proporcjonalne do dawki w zakresie 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 wpływa na wchłanianie.

Dystrybucja

Eplerenon wiąże się w około 50% z białkami osocza, głównie z kwaśną alfa-1-glikoproteina. Szacowana pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi $50 (\pm 7)$ l. Eplerenon nie wiąże się wybiórczo z erytrocytami.

Metabolizm

W metabolizmie eplerenonu bierze udział głównie izoenzym CYP3A4. Nie zidentyfikowano żadnych czynnych metabolitów eplerenonu w ludzkim osoczu.

Wydalenie

Mniej niż 5% dawki eplerenonu znajduje się w postaci niezmienionej w moczu i kale. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej eplerenonu znakowanego izotopem, około 32% dawki zostało wydalone z kałem, a około 67% w moczu. Okres półtrwania w fazie eliminacji eplerenonu wynosi około 3 do 5 godzin, a pozorny klirens osoczowy wynosi około 10 l/godzinę.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek, płeć i rasa

Badano farmakokinetykę eplerenonu w dawce 100 mg raz na dobę u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat), u mężczyzn i kobiet oraz u osób rasy czarnej. Farmakokinetyka eplerenonu u mężczyzn i kobiet nie różniła się znacząco. U osób w podeszłym wieku wartości C_{max} i AUC w stanie stacjonarnym były większe, odpowiednio o 22% i 45% w porównaniu z osobami młodszymi (w wieku 18 do 45 lat). U osób rasy czarnej wartości C_{max} i AUC w stanie stacjonarnym były mniejsze odpowiednio o 19%

i 26% (patrz punkt 4.2).

Niewydolność nerek

Farmakokinetykę eplerenonu oceniano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia oraz u pacjentów poddawanych hemodializie. W porównaniu z grupą kontrolną, wartości AUC i C_{max} w stanie stacjonarnym były większe o odpowiednio 38% i 24% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i mniejsze o odpowiednio 26% i 3% u pacjentów poddawanych hemodializie. Nie zaobserwowano zależności między klirensiem osoczkowym eplerenonu a klirensiem kreatyniny. Eplerenonu nie można usunąć metodą hemodializy (patrz punkt 4.4).

Niewydolność wątroby

Farmakokinetykę eplerenonu w dawce 400 mg badano u pacjentów z umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu ze zdrowymi osobami. Wartości C_{max} i AUC w stanie stacjonarnym były większe o odpowiednio 3,6% i 42% (patrz punkt 4.2.). Ponieważ nie zbadano stosowania eplerenonu u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, jest on przeciwwskazany w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.3.).

Niewydolność serca

Farmakokinetykę eplerenonu w dawce 50 mg oceniano u pacjentów z niewydolnością serca (klasa II-IV wg NYHA). W porównaniu ze zdrowymi osobami w tym samym wieku, o takiej samej masie ciała i tej samej płci, wartości AUC i C_{max} w stanie stacjonarnym u pacjentów z niewydolnością serca były większe o odpowiednio 38% i 30%. Zgodnie z tymi wynikami i jak wskazuje populacyjna analiza farmakokinetyczna danych uzyskanych w podzbiorze pacjentów z badania EPHEBUS, klirens eplerenonu u pacjentów z niewydolnością serca i u osób zdrowych był podobny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności, rakotwórczości i toksycznego wpływu na reprodukcję nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym obserwowano zanik gruczołu krokowego u szczurów i psów przy ekspozycji na eplerenon nieznacznie większej 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

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

Otoczka

Hypromeloza
Polisorbat 80
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 lub 100 tabletek

Blistry jednodawkowe: 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 lub 100 x 1 sztuk tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

| | |
|--------------------------|---------------|
| Eplerenone Sandoz, 25 mg | Pozwolenie nr |
| Eplerenone Sandoz, 50 mg | Pozwolenie nr |

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO