

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Espiro, 25 mg, tabletki powlekane
Espiro, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Espiro 25 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg eplerenonu.
Espiro 50 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg eplerenonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Espiro 25 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 39,51 mg laktozy jednowodnej.
Espiro 50 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 79,02 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Espiro 25 mg: Tabletki powlekane barwy żółtej, okrągłe, obustronnie wypukłe, o średnicy 6 mm.
Espiro 50 mg: Tabletki powlekane barwy żółtej, okrągłe, obustronnie wypukłe, z pojedynczą linią podziału po jednej stronie i średnicy 8 mm. Linia podziału na tabletki ułatwia tylko rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

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 (LVEF [frakcja wyrzutowa lewej komory] $\leq 40\%$) 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 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 tabletki zawierające 25 mg i 50 mg substancji czynnej. Maksymalna dawka wynosi 50 mg na dobę.

Pacjenci z niewydolnością serca po przebytych zawale 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 pacjentów, 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 drugi dzień do 25 mg raz na dobę 25 mg raz na dobę do 50 mg raz na dobę
5,0-5,4	Utrzymać	Bez zmiany dawki
5,5-5,9	Zmniejszyć	50 mg raz na dobę do 25 mg raz na dobę 25 mg raz na dobę do 25 mg co drugi dzień 25 mg co drugi dzień do odstawienia
$\geq 6,0$	Odstawić	Nie dotyczy

Po odstawieniu eplerenonu z powodu stężenia potasu w surowicy $\geq 6,0$ mmol/l, można ponownie rozpocząć stosowanie eplerenonu w dawce 25 mg co drugi dzień, kiedy stężenie potasu zmniejszy się poniżej 5,0 mmol/l.

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.

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 wieku podeszłym występuje zwiększone ryzyko hiperkaliemii. To ryzyko może być dodatkowo zwiększone przez współistniejące choroby, które zwiększają ekspozycję organizmu na produkt leczniczy, w szczególności przez łagodną do umiarkowanej niewydolność wątroby. Zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Niewydolność nerek

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

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością 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

przebyłym zawale serca. Podczas stosowania eplerenonu u tych pacjentów należy zachować ostrożność. Stosowanie dawki większej niż 25 mg raz na dobę u pacjentów z klirens 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.

Niewydolność wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. Z powodu zwiększenia ekspozycji organizmu na eplerenon u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby, zaleca się u tych pacjentów częste i regularne kontrole stężenia potasu w surowicy, szczególnie gdy są to pacjenci w wieku podeszłym (patrz punkt 4.4).

Pacjenci przyjmujący inne produkty lecznicze

W przypadku jednoczesnego stosowania słabych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4, np. amiodaronu, diltiazemu i werapamilu, leczenie można 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, 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 II (AIIRA) 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 pacjentów na początku leczenia oraz po zmianie dawki. W trakcie dalszego leczenia okresowe monitorowanie stężenia potasu jest szczególnie zalecane u pacjentów 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 hydrochlorotiazydu do leczenia eplerenonem kompensuje zwiększenie stężenia potasu w surowicy.

Stosowanie eplerenonu łącznie z inhibitorami konwertazy angiotensyny i (lub) antagonistami receptora angiotensyny II może zwiększać ryzyko wystąpienia hiperkaliemii. Nie należy stosować eplerenonu jednocześnie z inhibitorami konwertazy angiotensyny oraz antagonistami receptora dla angiotensyny II (patrz rozdziały 4.3 i 4.5).

Zaburzona czynność 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. Dane z badania EPHEBUS dotyczące pacjentów z cukrzycą typu

2 i mikroalbuminurią są ograniczone, jednak zaobserwowano zwiększoną częstość występowania hiperkaliemii w tej grupie pacjentów. Z tego względu pacjenci ci powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności. Eplerenon nie jest eliminowany przez hemodializę.

Zaburzona czynność wątroby

Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia potasu w surowicy powyżej 5,5 mmol/l u pacjentów 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. Nie badano stosowania eplerenonu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, w związku z czym jest ono przeciwwskazane (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Substancje indukujące CYP3A4

Jednoczesne stosowanie eplerenonu z substancjami silnie indukującymi CYP3A4 nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Należy unikać stosowania litu, cyklosporyny, takrolimusu podczas leczenia eplerenonem (patrz punkt 4.5).

Laktoza

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

Sód

Espiro zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy produkt 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 konwertazy angiotensyny (ACE), antagoniści receptora angiotensyny II (AIIIRA)

Stosowanie eplerenonu jednocześnie z inhibitorami konwertazy angiotensyny i (lub) antagonistami receptora angiotensyny II może zwiększać ryzyko wystąpienia hiperkaliemii. Zaleca się dokładne monitorowanie stężenia potasu w surowicy oraz czynności nerek, szczególnie u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń czynności nerek, np. u pacjentów w podeszłym wieku. Nie należy stosować potrójnego połączenia inhibitora konwertazy angiotensyny, antagonisty receptora angiotensyny II i eplerenonu (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 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)

Leczenie NLPZ może prowadzić do ostrej niewydolności nerek spowodowanej bezpośrednim działaniem tych leków na filtrację kłębuszkową, szczególnie u pacjentów z grup ryzyka (w podeszłym wieku i (lub) odwodnionych). Pacjenci otrzymujący eplerenon i NLPZ powinni być odpowiednio nawodnieni, a czynność nerek powinna być skontrolowana przed rozpoczęciem leczenia.

Trimetoprim

Jednoczesne stosowanie trimetoprimu 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

Podczas jednoczesnego stosowania eplerenonu narażenie na digoksynę (AUC) zwiększa się o 16% (90% przedział ufności: 4% - 30%). Zaleca się ostrożność podczas stosowania digoksyny w dawkach zbliżonych do dawki maksymalnej.

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, itraconazol, rytonawir, nefinawir, 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%. Nie należy stosować eplerenonu w dawce większej 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

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania eplerenonu u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośrednich ani pośrednich działań niepożądanych dotyczących ciąży, rozwoju zarodka i płodu, porodu i rozwoju narodzonego dziecka (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność przepisując eplerenon kobietom ciężarnym.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy eplerenon po podaniu doustnym przenika do mleka kobiecego, 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 produktu, biorąc pod uwagę znaczenie jego stosowania dla pacjentki.

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 (*Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study [EPHESUS]* i *Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure [EMPHASIS-HF]*), ogólna częstość występowania objawów niepożądanych po zastosowaniu eplerenonu była podobna do obserwowanej po przyjęciu placebo.

Działania niepożądane podane poniżej (podejrzewa się ich związek z leczeniem, gdyż występowały częściej niż w grupie otrzymującej placebo lub są ciężkie i występowały istotnie częściej niż w grupie otrzymującej placebo) były obserwowane po wprowadzeniu eplerenonu do obrotu. Działania niepożądane zostały pogrupowane według układów i narządów, których dotyczą oraz bezwzględnej częstości. Częstość określono następująco: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach kontrolowanych placebo

z zastosowaniem eplerenonu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze <i>Niezbyt często</i>	odmiedniczkowe zapalenie nerek, zakażenie, zapalenie gardła
Zaburzenia krwi i układu chłonnego <i>Niezbyt często</i>	eozynofilia
Zaburzenia endokrynologiczne <i>Niezbyt często</i>	niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania <i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	hiperkaliemia (patrz punkty 4.3 i 4.4), hipercholesterolemia hiponatremia, odwodnienie, hipertriglicerydemia
Zaburzenia psychiczne <i>Często</i>	bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego <i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	omdlenie, zawroty głowy, ból głowy niedoczulica
Zaburzenia serca <i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	lewokomorowa niewydolność serca, migotanie przedsionków tachykardia
Zaburzenia naczyniowe <i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	niedociśnienie tętnicze zakrzepica tętnic kończyn, niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia <i>Często</i>	kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit <i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	biegunka, nudności, zaparcie, wymioty wzdęcie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej <i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	wysypka, świąd obrzęk naczynioruchowy, nadmierne pocenie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej <i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	kurcze mięśni, ból pleców ból mięśni i kości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych <i>Często</i>	niewydolność nerek (patrz punkty 4.4 i 4.5)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych <i>Niezbyt często</i>	zapalenie pęcherzyka żółciowego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi <i>Niezbyt często</i>	ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania <i>Często</i>	osłabienie

<i>Niezbyt często</i>	złe samopoczucie
Badania diagnostyczne <i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi zmniejszenie ilości receptora naskórkowego czynnika wzrostu, zwiększenie stężenia glukozy we krwi

W badaniu EPHESUS 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 u chorych w bardzo podeszłym wieku (≥ 75 lat) wyniosła 9 w grupie pacjentów stosujących eplerenon i 8 w grupie przyjmującej 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 podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie opisano działań niepożądanych po przedawkowaniu eplerenonu u ludzi.

Najbardziej prawdopodobnymi objawami przedawkowania u człowieka byłoby niedociśnienie tętnicze i (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 EPHECUS 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 (EPHECUS). EPHECUS 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 pacjenci otrzymywali eplerenon lub placebo jako terapię uzupełniającą 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, pacjenci 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 EPHECUS 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 EPHECUS 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 pacjentów w wieku poniżej 75 lat. Korzyści z leczenia u pacjentów w wieku powyżej 75 lat nie są jasne. Wydolność serca wg klasyfikacji NYHA uległa poprawie lub pozostała bez zmian u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów 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 lub 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 $\leq 35\%$ dodatkowo do czasu 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 m², 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*).

Pierwotny 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 pierwotnego 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 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 z udziałem dzieci i młodzieży (149 pacjentów w wieku od 5 do 17 lat), dotyczącym bezpieczeństwa, profil bezpieczeństwa był podobny jak wśród dorosłych. Nie prowadzono badań obejmujących podawanie eplerenonu pacjentom w wieku poniżej 4 lat z nadciśnieniem tętniczym, gdyż badanie z udziałem starszych dzieci i młodzieży wykazało brak skuteczności (patrz punkt 4.2). Nie prowadzono żadnych badań (długoterminowych) dotyczących wpływu eplerenonu na stężenie hormonów u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 1,5 do 2 godzin. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) i pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) są proporcjonalne 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 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 rasa:

Farmakokinetyka eplerenonu w dawce 100 mg raz na dobę była badana u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat), u mężczyzn i kobiet i u osób rasy czarnej. Farmakokinetyka eplerenonu nie różniła się znamienne 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 4-16 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 szczytowe 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% niższa niż u typowego dorosłego, natomiast oczekuje się, że szczytowe stężenie leku w surowicy będzie wyższe. 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. Przy tych dawkach najwyższe stwierdzone stężenie eplerenonu w surowicy pacjentów pediatrycznych nie było znacząco wyższe niż u dorosłych, u których leczenie rozpoczynano od dawki 50 mg raz na dobę.

Niewydolność nerek:

Farmakokinetykę eplerenonu badano u pacjentów z różnym nasileniem niewydolności nerek oraz u pacjentów 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 niewydolnością wątroby (klasa B w skali Child Pugh) 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 stosowania eplerenonu nie badano u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, eplerenon jest przeciwwskazany w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.3).

Niewydolność serca:

Farmakokinetykę eplerenonu w dawce 50 mg badano u pacjentów z niewydolnością serca (w klasach II-IV wg NYHA). W porównaniu do zdrowych ochotników w tym samym wieku, o takiej samej masie ciała i tej samej płci, w stanie stacjonarnym C_{\max} i AUC były większe o odpowiednio 38% i 30%. Zgodnie z tymi wynikami, populacyjna analiza farmakokinetyczna eplerenonu oparta o podzbiór pacjentów z badania EPHEBUS wskazuje, że klirens eplerenonu u pacjentów 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
Kroskarmeloza sodowa
Hypromeloza 15cP
Magnezu stearynian
Sodu laurylosiarczan

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 6 cP
Makrogol 3350
Tytanu dwutlenek (E 171)
Laktoza jednowodna
Triacetyna
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PCV/Aluminium w tekturowym pudełku, zawierającym 10, 20, 28, 30, 50 lub 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Espiro 25 mg: Pozwolenie nr 20068

Espiro 50 mg: Pozwolenie nr 20069

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.05.2012 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.05.2017 r.

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

28.05.2020 r.

Charakterystyka zgodna z decyzją RMSa z dn. 28.05.2020 r.