

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enplerasa, 25 mg, tabletki powlekane

Enplerasa, 50 mg, tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

25 mg: każda tabletki powlekana zawiera 25 mg eplerenonu.

50 mg: każda tabletki powlekana zawiera 50 mg eplerenonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna

25 mg: każda tabletki powlekana zawiera 34,5 mg laktozy jednowodnej.

50 mg: każda tabletki powlekana zawiera 69 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (Tabletki).

25 mg: żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, oznaczone „25” na jednej stronie.  
Wymiary: średnica 6 mm.

50 mg: żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, oznaczone „50” na jednej stronie.  
Wymiary: średnica 7,5 mm.

## 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  $\leq$  40 %, ang. left ventricular ejection fraction – LVEF) oraz klinicznymi objawami niewydolności serca po przebytych niedawno zawale serca.
- terapia dodana do standardowego leczenia, w celu zmniejszenia ryzyka umieralności i zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych u dorosłych pacjentów z (przewlekłą) niewydolnością serca (klasa II wg NYHA) oraz z zaburzeniami czynności lewej komory serca (LVEF  $\leq$  30%) (patrz punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W celu umożliwienia indywidualnego dostosowywania dawki dostępne są postacie zawierające 25 mg i 50 mg substancji czynnej. Maksymalna dawka wynosi 50 mg na dobę.

*Pacjenci z niewydolnością serca po przebytych 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 klasy 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

<b>Stężenie potasu w surowicy (mmol/L)</b>	<b>Działanie</b>	<b>Dostosowanie dawki</b>
$< 5,0$	zwiększenie dawki	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	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 drugą dobę 25 mg co drugą dobę aż do wstrzymania
$\geq 6,0$	wstrzymanie stosowania	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 ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania eplerenonu u dzieci i młodzieży. Obecnie dostępne dane są opisane w punktach 5.1 i 5.2.

**Pacjenci w podeszłym wieku**

Dostosowanie dawki początkowej u osób w wieku podeszłym nie jest konieczne. Z powodu osłabionej czynności nerek związanej z wiekiem, u osób w podeszłym wieku występuje zwiększone ryzyko hiperkaliemii. To ryzyko może być dodatkowo zwiększone przez współistniejące choroby, które

zwiększając 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).

#### **Zaburzenia czynności nerek**

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

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) początkowa dawka wynosi 25 mg, co drugą dobę i powinna być dostosowana zależnie od stężenia potasu (patrz Tabela 1). Zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Brak doświadczenia u pacjentów z klirensiem 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 klirensiem kreatyniny <50 ml/min nie zostało zbadane.

Stosowanie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Enplerasa nie ulega dializie.

#### **Zaburzenia czynności wątroby**

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

#### **Leczenie skojarzone**

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 posiłków lub niezależnie od nich (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 m<sup>2</sup> (ang. estimated glomerular filtration rate – eGFR).
- Ciężka niewydolność wątroby (klasa C w skali Child Pugh)
- Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, preparatów potasu lub silnych inhibitorów CYP3A4 (np. itrakonazol, ketokonazol, rytonawir, nelfinawir, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon); (patrz punkt 4.5)
- Leczenie skojarzone inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE) i antagonistą receptora angiotensyny (ARB) z 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 wystąpienie hiperkalemii, 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 hiperkalemii. 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 hiperkalemii może być zwiększone po dodaniu eplerenonu do terapii inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE) i (lub) antagonistą receptora angiotensyny (ARB). Eplerenon nie powinien być stosowany z jednoczesną terapią inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE) i antagonistą receptora angiotensyny (ARB); (patrz punkty 4.3 i 4.5).

#### *Zaburzenie czynności nerek*

Stężenie potasu należy regularnie monitorować u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, także z mikroalbuminurią w przebiegu cukrzycy. Ryzyko hiperkalemii zwiększa się wraz ze zmniejszeniem wydolności nerek. Co prawda dane z badania EPHEsus dotyczące pacjentów z cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią są ograniczone, jednakże zaobserwowano zwiększoną częstość występowania hiperkalemii w tej grupie pacjentów. Dlatego ci pacjenci powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności. Eplerenon nie jest usuwany podczas hemodializy.

#### *Zaburzenie czynności wątroby*

Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia potasu w surowicy powyżej 5,5 mmol/l u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby (klasa A i B w skali Child Pugh). Należy monitorować stężenie elektrolitów u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby. Stosowanie eplerenonu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie było badane, w związku z czym jest ono przeciwwskazane (patrz punkty 4.2 i 4.3).

#### *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).

Enplerasa zawiera laktozę. U pacjentów z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie należy stosować tego produktu leczniczego.

Enplerasa zawiera sól. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, 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 hiperkalemii, 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 (ARB)*

Ryzyko hiperkalemii 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 osoczu oraz czynności nerek, szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek, np. pacjenci w podeszłym wieku. Nie zaleca się skojarzonego leczenia trzema lekami: inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistą receptora angiotensyny (ARB) i eplerenonem (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### *Lit*

Nie badano interakcji eplerenonu z litem, jednak opisywano działanie toksyczne litu u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki moczopędne i inhibitory 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 (pacjentów w podeszłym wieku i (lub) odwodnionych). Pacjenci otrzymujący eplerenon i NLPZ powinni być odpowiednio nawodnieni, a czynność nerek powinna być skontrolowana przed rozpoczęciem leczenia.

#### *Trimetoprym*

Jednoczesne stosowanie trimetoprymu z eplerenonem zwiększa ryzyko hiperkaliemii. Należy monitorować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek, szczególnie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i osób w podeszłym wieku.

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

Podczas jednoczesnego stosowania alfa-1-adrenolityków z eplerenonem, istnieje możliwość nasilenia działania hipotensyjnego i (lub) niedociśnienia ortostatycznego. Podczas jednoczesnego stosowania eplerenonu i alfa-1-adrenolityków zaleca się kontrolę kliniczną pod kątem niedociśnienia ortostatycznego.

#### *Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki, amifostyna, baklofen*

Jednoczesne stosowanie tych leków i eplerenonu może nasilać działanie przeciwnadciśnieniowe i zwiększać ryzyko niedociśnienia ortostatycznego.

#### *Glikokortykosteroidy, tetrakozaktyd*

Jednoczesne stosowanie tych leków i eplerenonu może osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe (zatrzymanie sodu i wody).

#### Interakcje farmakokinetyczne

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

#### *Digoksyna*

Ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) na digoksynę wzrasta o 16% (90% CI: 4% - 30%) w przypadku jednoczesnego podawania z eplerenonem.

Zaleca się ostrożność podczas stosowania digoksyny w dawkach zbliżonych do górnej granicy przedziału terapeutycznego.

### *Warfaryna*

Nie zaobserwowano żadnych istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych z warfaryną. Zaleca się ostrożność podczas stosowania warfaryny w dawkach zbliżonych do górnej granicy przedziału terapeutycznego.

### *Substraty dla CYP3A4*

Wyniki badań farmakokinetycznych z testowymi substratami dla CYP3A4 tj. midazolamem i cyzaprydem nie wykazały istotnych interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego stosowania z eplerenonem.

### *Inhibitory CYP3A4*

- Silne inhibitory CYP3A4: Istotne interakcje farmakokinetyczne mogą wystąpić, kiedy eplerenon jest stosowany jednocześnie z lekami hamującymi enzym CYP3A4. Silny inhibitor CYP3A4 (ketokonazol 200 mg dwa razy na dobę) powodował zwiększenie AUC eplerenonu o 441% (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie eplerenonu i silnych inhibitorów CYP3A4 takich jak: ketokonazol, itrakonazol, rytonawir, 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%. Większe zmniejszenie AUC eplerenonu może wystąpić podczas stosowania silniejszych induktorów CYP3A4 np. ryfampicyny. Ze względu na ryzyko zmniejszenia skuteczności eplerenonu, jednoczesne stosowanie silnych induktorów CYP3A4 (ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, ziele dziurawca) i eplerenonu nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

### *Leki zobojętniające*

Na podstawie wyników klinicznego badania farmakokinetyki, nie oczekuje się istotnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania leków zobojętniających i eplerenonu.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

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

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy eplerenon po podaniu doustnym przenika do mleka ludzkiego, jednakże dane z badań przedklinicznych wskazują, że eplerenon i (lub) jego metabolity są obecne w mleku szczurzym. Młode szczury przyjmujące te substancje z mlekiem rozwijały się prawidłowo. Ze względu na nieznaną możliwość wystąpienia działań niepożądanych u karmionego piersią niemowlęcia, należy zdecydować o zaprzestaniu karmienia piersią lub odstawieniu leku, biorąc pod uwagę znaczenie stosowania leku dla matki.

### Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu na płodność u ludzi.

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

Brak badań dotyczących wpływu eplerenonu na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Eplerenon nie powoduje senności ani nie zaburza zdolności 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 – EPHESUS), oraz w badaniu przeżywalności pacjentów leczonych eplerenonem, hospitalizowanych z łagodną niewydolnością serca (ang. Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure – EMPHASIS-HF), ogólna częstość występowania działań niepożądanych zgłoszonych podczas leczenia eplerenonem była podobna do częstości w grupie otrzymującej placebo.

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. Częstość określono następująco:

- Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
- Często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ )
- Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ )
- Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1000$ )
- Bardzo rzadko ( $<1/10\ 000$ )
- Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Tabela 2: Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach kontrolowanych placebo

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b> <i>Niezbyt często</i>	odmiedniczkowe zapalenie nerek, zakażenie, 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>	omdlenie, zawroty głowy, ból głowy niedoczulica
<b>Zaburzenia serca</b> <i>Często</i>	niewydolność lewej komory, migotanie

<i>Niezbyt często</i>	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, zaparcia, wymioty wzdęcia
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b> <i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	wysypka, świąd obrzęk naczynioruchowy, nadmierna potliwość
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łąącznej</b> <i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	skurcze mięśni, ból pleców ból mięśniowo-szkieletowy
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b> <i>Często</i>	zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 4.4)
<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>	astenia złe samopoczucie
<b>Badania diagnostyczne</b> <i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	zwiększenie stężenia mocznika we krwi; zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi; zmniejszenie ilości receptora czynnika wzrostu naskórka, zwiększenie stężenia glukozy we krwi

W badaniu EPHEMUS odnotowano większą liczbę przypadków udaru u osób w bardzo podeszłym wieku ( $\geq 75$  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 ( $\geq 75$  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 opisano przypadków występowania działań niepożądanych związanych z przedawkowaniem eplerenonu u ludzi. Najbardziej prawdopodobnymi objawami przedawkowania u człowieka byłoby niedociśnienie tętnicze lub hiperkaliemia. Eplerenonu nie można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy. Wykazano, że eplerenon jest silnie wiązany przez węgiel aktywny. W przypadku objawowego niedociśnienia tętniczego, należy rozpocząć leczenie podtrzymujące. Jeśli wystąpi hiperkaliemia, należy rozpocząć standardowe leczenie.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki moczopędne, 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.

#### 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 EPHEBUS 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 zawałe mięśnia sercowego oceniano w trwającym 3 lata, kontrolowanym placebo badaniu EPHEBUS z podwójnie ślełą 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 EPHESUS 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 m<sup>2</sup>, 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 naporstnicy (27%). Średnia wartość LVEF wynosiła  $\sim 26\%$ , a średni czas trwania zespołu QRS wynosił  $\sim 122$  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 16 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 u 149 pacjentów (zakres wieku od 5 do 17 lat), 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 wynosi 69% po podaniu doustnym tabletki o mocy 100 mg.

Maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 1,5 do 2 godzin. 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 42-90 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 6 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 ( $\geq 65$  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).

#### *Dzieci i młodzież*

Populacyjny model farmakokinetyczny stężeń eplerenonu z dwóch badań z udziałem 51 pacjentów z nadciśnieniem w wieku od 4 do 16 lat wykazał, że masa ciała pacjenta miała statystycznie istotny wpływ na objętość dystrybucji eplerenonu, ale nie na jej klirens. Szacuje się, że objętość dystrybucji eplerenonu i najwyższa ekspozycja u cięższych pacjentów pediatrycznych są podobne jak u dorosłych o podobnej masie ciała; u lżejszych pacjentów o wadze 45 kg objętość dystrybucji jest o około 40% mniejsza, a najwyższa ekspozycja jest większa niż u osób dorosłych o przeciętnej masie ciała. Leczenie eplerenonem rozpoczęto od dawki 25 mg przyjmowanej raz na dobę u dzieci i zwiększono ją do 25 mg dwa razy na dobę po 2 tygodniach, i ostatecznie do 50 mg dwa razy na dobę, jeśli było to wskazane klinicznie. W przypadku tych dawek najwyższe obserwowane stężenia eplerenonu u dzieci i młodzieży nie było istotnie wyższe niż u dorosłych pacjentów, którym podawano dawkę 50 mg raz na dobę.

#### *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 klirensem osoczkowym eplerenonu a klirensem kreatyniny. Eplerenonu nie można usunąć za pomocą 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 w podeszłym wieku 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**

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Kroskarmeloza sodowa  
Hypromeloza  
Magnezu stearynian  
Sodu laurylosiarczan

Otoczka:

Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 400  
Polisorbat 80  
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 produktu leczniczego.

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z białej nieprzezroczystej folii PVC/PVDC/Aluminium zawierające: 10, 20, 28, 30, 50, 90 lub 100 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Perforowane blistry jednodawkowe z białej nieprzezroczystej folii PVC/PVDC/Aluminium zawierające: 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 lub 100 x 1 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

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

25 mg: pozwolenie nr 25345

50 mg: pozwolenie nr 25346

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.05.2019 r.

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

17.05.2019 r.