

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eplerenonum + Furosemidum LEK-AM, 25 mg + 40 mg, tabletki

Eplerenonum + Furosemidum LEK-AM, 50 mg + 40 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Eplerenonum + Furosemidum LEK-AM, 25 mg + 40 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 25 mg eplerenonu oraz 40 mg furosemidu.

Eplerenonum + Furosemidum LEK-AM, 50 mg + 40 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 50 mg eplerenonu oraz 40 mg furosemidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Eplerenonum + Furosemidum LEK-AM, 25 mg + 40 mg, tabletki

Każda tabletki o mocy 25 mg + 40 mg zawiera 490,03 mg laktozy (patrz punkt 4.4).

Eplerenonum + Furosemidum LEK-AM, 50 mg + 40 mg, tabletki

Każda tabletki o mocy 50 mg + 40 mg zawiera 475,78 mg laktozy (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Eplerenonum + Furosemidum LEK-AM, 25 mg + 40 mg, tabletki

Białe lub prawie białe, obustronnie wypukłe tabletki w kształcie kapsułki, o wymiarach 20 mm x 8 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „25/40” na jednej stronie. Na powierzchni tabletki mogą występować ciemne plamki.

Eplerenonum + Furosemidum LEK-AM, 50 mg + 40 mg, tabletki

Białe lub prawie białe, obustronnie wypukłe, owalne tabletki o wymiarach 19 mm x 9,6 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „50/40” na jednej stronie. Na powierzchni tabletki mogą występować ciemne plamki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zastępcze u pacjentów dorosłych, którzy przyjmują furosemid i eplerenon w dawkach, jak w produkcie złożonym Eplerenonum + Furosemidum LEK-AM, 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 $\leq 40\%$ (ang. left ventricular ejection fraction – LVEF) oraz klinicznymi objawami niewydolności serca (obrzęki) po przebytych niedawno zawałach mięśnia sercowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Eplerenonum + Furosemidum LEK-AM nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Aby określić dawkę właściwą dla pacjenta należy podawać poszczególne substancje czynne - furosemid i eplerenon, w oddzielnych produktach. Produkt złożony Eplerenonum + Furosemidum LEK-AM można zastosować wyłącznie u pacjentów, dla których zostały określone dawki podtrzymujące i którzy przyjmują furosemid i eplerenon w oddzielnych produktach w dawce, jak w produkcie złożonym, oraz nie wymagają zmian dawek (stosowanie wyłącznie w leczeniu substytucyjnym). Jeśli produkt złożony spowoduje wystąpienie działań niepożądanych, wskazujących na konieczność ponownego dostosowania dawki, Eplerenonum + Furosemidum LEK-AM należy odstawić i określić dawkę adekwatną dla pacjenta stosując furosemid i eplerenon w oddzielnych produktach leczniczych.

W celu umożliwienia indywidualnego dostosowywania dawki w obrocie dostępne są postacie zawierające 25 mg eplerenonu i 40 mg furosemidu oraz 50 mg eplerenonu i 40 mg furosemidu. Maksymalna dawka eplerenonu wynosi 50 mg na dobę.

Zalecana dawka podtrzymująca to jedna tabletki zawierająca 50 mg eplerenonu i 40 mg furosemidu raz na dobę.

W trakcie leczenia stężenie potasu w surowicy należy oznaczać okresowo w zależności od potrzeb, a w przypadku konieczności zmiany dawkowania, zależnie od stężenia potasu w surowicy, należy stosować furosemid i eplerenon w oddzielnych produktach leczniczych.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności eplerenonu u dzieci i młodzieży. Aktualne dane przedstawiono w punktach 5.1 i 5.2.

Pacjenci w podeszłym wieku

Z powodu osłabionej czynności nerek związanej z wiekiem, u osób w podeszłym wieku występuje zwiększone ryzyko hiperkalemii. To ryzyko może być dodatkowo zwiększone przez współistniejące choroby, które zwiększają ekspozycję organizmu na lek, w szczególności przez łagodną do umiarkowanej niewydolność wątroby. Zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu w surowicy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu w surowicy, a w przypadku konieczności zmiany dawkowania, zależnie od stężenia potasu w surowicy, należy stosować furosemid i eplerenon w oddzielnych produktach.

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.4), a w przypadku konieczności zmiany dawkowania, zależnie od stężenia potasu w surowicy, należy stosować furosemid i eplerenon w oddzielnych produktach.

Brak doświadczenia u pacjentów z klirensem kreatyniny <50 ml/min z niewydolnością serca po przeżytym zawale mięśnia sercowego. Podczas stosowania produktu u tych pacjentów należy zachować ostrożność. Stosowanie dawki większej niż 25 mg+40 mg raz na dobę u pacjentów z klirensem kreatyniny <50 ml/min nie zostało zbadane.

Stosowanie produktu leczniczego Eplerenonum + Furosemidum LEK-AM u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Eplerenon nie ulega dializie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Stosowanie u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze

W przypadku jednoczesnego stosowania słabych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4, np. amiodaronu, diltiazemu i werapamilu, dawka podtrzymująca nie powinna być większa niż 25 mg+40 mg raz na dobę (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Eplerenonum + Furosemidum LEK-AM najlepiej przyjmować na czczo, popijając tabletkę dużą ilością płynu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na eplerenon, furosemid, amiloryd, sulfonamidy lub pochodne sulfonamidowe (ze względu na wrażliwość krzyżową między sulfonamidami i furosemidem) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Związane z eplerenonem:

- 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) z eplerenonem.

Związane z furosemidem:

- Hipowolemia lub odwodnienie (z towarzyszącym niedociśnieniem lub bez niedociśnienia) (patrz punkt 4.4).
- Bezmocz lub niewydolność nerek z bezmoczem, które nie reagują na furosemid.
- Niewydolność nerek wywołana zatruciem czynnikami nefrotoksycznymi lub hepatotoksycznymi lub niewydolność nerek związana ze śpiączką wątrobową.

- Stany przedśpiączkowe i śpiączkowe związane z marskością wątroby (patrz punkt 4.4).
- Ciężka hipokaliemia, ciężka hiponatremia (patrz punkt 4.4).
- Choroba Addisona (patrz punkt 4.4).
- Zatrucie glikozydami naparstnicy (patrz punkt 4.5).
- Porfiria.
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Związane z eplerenonem

Hiperkaliemia

Ze względu na mechanizm działania eplerenonu, podczas jego stosowania może wystąpić hiperkaliemia. Należy monitorować stężenie potasu w surowicy u wszystkich chorych na początku leczenia oraz po zmianie dawki. W trakcie dalszego leczenia okresowe monitorowanie stężenia potasu jest szczególnie zalecane u chorych narażonych na rozwój hiperkaliemii, takich jak pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2) oraz pacjenci z cukrzycą. Stosowanie preparatów potasu po rozpoczęciu leczenia eplerenonem w postaci produktu jednoskładnikowego nie jest zalecane ze względu na zwiększone ryzyko hiperkaliemii. Wykazano, że zmniejszenie dawki eplerenonu zmniejsza stężenie potasu w surowicy. Jedno badanie wykazało, że dodanie hydrochlorotiazynu do leczenia eplerenonem kompensuje zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Podobne działanie może występować w przypadku jednoczesnego stosowania eplerenonu z furosemidem, ze względu na potencjał furosemidu do obniżania stężenia potasu w surowicy.

Ryzyko hiperkaliemii może być zwiększone po zastosowaniu eplerenonu u pacjentów otrzymujących inhibitor ACE i (lub) AIIRA. Nie należy stosować eplerenonu jednocześnie z inhibitorem ACE i AIIRA (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Zaburzenie czynności nerek

Stężenie potasu należy regularnie monitorować u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, także z mikroalbuminurią w przebiegu cukrzycy. Ryzyko hiperkaliemii zwiększa się wraz ze zmniejszeniem wydolności nerek. Co prawda dane z badania przeżywalności i skuteczności eplerenonu w ostrej pozawałowej niewydolności serca (ang. *Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study – EPHEBUS*) dotyczące chorych z cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią są ograniczone, jednakże zaobserwowano zwiększoną częstość występowania hiperkaliemii w tej niewielkiej grupie pacjentów. Dlatego ci pacjenci powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności. Eplerenon nie jest eliminowany przez hemodializę.

Zaburzenie czynności wątroby

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

Induktory CYP3A4

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

4.5).

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

Związane z furosemidem

Bardzo dokładna kontrola lub zmniejszenie dawki jest wymagane w przypadku:

- pacjentów w podeszłym wieku (mniejsza dawka początkowa, ze względu na szczególną podatność na działania niepożądane - patrz punkt 4.2);
- trudności z oddawaniem moczu, w tym na skutek rozrostu gruczołu krokowego (zwiększone ryzyko zatrzymania moczu) - należy rozważyć stosowanie mniejszej dawki oraz bardzo dokładnie kontrolować stan pacjentów z częściową niedrożnością dróg moczowych;
- cukrzycy (może ujawnić się cukrzyca utajona lub może zwiększyć się zapotrzebowanie na insulinę u pacjentów z cukrzycą - należy zaprzestać stosowania furosemidu przed badaniem tolerancji glukozy);
- ciąży (patrz punkt 4.6);
- dny moczanowej - stężenie kwasu moczowego w surowicy zwiększa się podczas leczenia furosemidem, co może powodować czasami ostry napad dny moczanowej;
- zespołu wątrobowo-nerkowego;
- zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 4.3 i poniżej - wymagana kontrola);
- zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.3 i poniżej - wymagana kontrola);
- choroby nadnerczy (patrz punkt 4.3 i poniżej - wymagana kontrola);
- hipoproteinemii, np. związanej z zespołem nerczycowym (działanie furosemidu może być osłabione, a jego ototoksyczność nasiloną) - dawkę należy dostosowywać ostrożnie;
- ostrej hiperkalcemii (odwodnienie na skutek wymiotów i diurezy – należy skorygować przed podaniem furosemidu);
- leczenia hiperkalcemii dużymi dawkami furosemidu, ponieważ powoduje to zaburzenia wodno-elektrolitowe – należy uzupełnić niedobory płynów i elektrolitów;
- pacjentów zagrożonych znacznym obniżeniem ciśnienia tętniczego;
- objawowego niedociśnienia prowadzącego do wystąpienia zawrotów głowy, omdlenia lub utraty przytomności - może ono wystąpić u pacjentów leczonych furosemidem, szczególnie u osób w podeszłym wieku, pacjentów przyjmujących inne leki, które mogą wywoływać niedociśnienie tętnicze oraz u pacjentów z innymi schorzeniami mogącymi przyczyniać się do niedociśnienia.

Stany wymagające wyrównania przed rozpoczęciem stosowania furosemidu (patrz także punkt 4.3)

- niedociśnienie,
- hipowolemia,
- ciężkie zaburzenia elektrolitowe - szczególnie hipokaliemia, hiponatremia i zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej.

Stosowanie niezalecane

U pacjentów z dużym ryzykiem nefropatii wywołanej podaniem kontrastu nie należy stosować furosemidu w celu wywołania diurezy, mającej zapobiec nefropatii indukowanej kontrastem.

Unikanie stosowania z innymi lekami (patrz także punkt 4.5, w którym podano inne interakcje)

Należy unikać jednoczesnego stosowania NLPZ - jeśli nie jest to możliwe, działanie moczopędne furosemidu może ulec osłabieniu.

Inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny II - może wystąpić ciężkie niedociśnienie -

dawkę furosemidu należy zmniejszyć/ zaprzestać stosowania (3 dni) przed rozpoczęciem podawania lub zwiększeniem dawki tych leków.

Wymagania dotyczące kontroli parametrów laboratoryjnych:

- *Stężenie sodu w surowicy*

Szczególnie u osób w podeszłym wieku lub podatnych na niedobory elektrolitów.

- *Stężenie potasu w surowicy*

Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia hipokaliemii, w szczególności u pacjentów z marskością wątroby, pacjentów przyjmujących jednocześnie kortykosteroidy, osób z niebilansowaną dietą oraz osób, które nadużywają środków przeczyszczających.

Niezbędna jest regularna kontrola stężenia potasu w surowicy i może być konieczna suplementacja potasu, szczególnie u pacjentów otrzymujących większe dawki furosemidu oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jest to szczególnie istotne w przypadku jednoczesnego stosowania z digoksyną, ponieważ niedobór potasu może powodować nasilenie objawów zatrucia glikozydami naparstnicy. W przypadku leczenia długoterminowego można zalecić stosowanie diety bogatej w potas.

Należy jednak zwrócić uwagę, że o ile furosemid to silny diuretyk pętlowy, który hamuje system transportu przez błonę komórkową jonów sodu, potasu, i chloru, czego skutkiem jest resorpcja jonów sodu w nefronach dystalnych w miejsce wydalonych jonów potasu, a w konsekwencji hipokaliemia, to eplerenon, jako diuretyk oszczędzający potas, zapobiega resorpcji jonów sodu i w konsekwencji utracie jonów potasu w kanalikach dystalnych lub zbiorczych nefronu. Stosowanie furosemidu w monoterapii może prowadzić do hipokaliemii, jednak w skojarzeniu z eplerenonem, działanie to może być złagodzone.

Częste kontrole stężenia potasu w surowicy są konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i klirensiem kreatyniny poniżej 60 ml/min/1,73 m² pc., jak również w przypadkach, gdy furosemid jest stosowany w skojarzeniu z niektórymi innymi lekami, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (patrz punkt 4.5 i 4.8, w którym podano informacje dotyczące zaburzeń elektrolitowych i metabolicznych).

- *Czynność nerek*

W pierwszych kilku miesiącach leczenia należy często oznaczać stężenie azotu mocznikowego we krwi (a następnie okresowo). W przypadku leczenia długotrwałego i (lub) stosowania dużej dawki furosemidu należy regularnie oznaczać stężenia azotu mocznikowego we krwi. Nasilona diureza może powodować odwracalne zaburzenia czynności nerek u pacjentów z osłabioną czynnością nerek. U takich pacjentów konieczne jest przyjmowanie odpowiedniej ilości płynów. Podczas leczenia zwiększa się stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy.

- *Stężenie glukozy*

Niekorzystny wpływ na metabolizm węglowodanów – zaostrzenie istniejącej nietolerancji węglowodanów lub cukrzycy. Należy kontrolować stężenie glukozy we krwi.

- *Stężenie pozostałych elektrolitów*

Pacjenci z niewydolnością wątroby/alkoholową marskością wątroby są szczególnie narażeni na wystąpienie hipomagnezpii (jak również hipokaliemii). Podczas długotrwałego leczenia (szczególnie

w przypadku podawania dużych dawek) należy regularnie oznaczać stężenie magnezu, wapnia, chlorków, wodorowęglanów i kwasu moczowego.

Monitorowanie stanu klinicznego pacjenta

Należy regularnie monitorować stan kliniczny w kierunku zaburzeń morfologii krwi (w przypadku dyskrazji krwi należy natychmiast przerwać stosowanie furosemidu), uszkodzenia wątroby, wystąpienia reakcji idiosynkratycznych. W trakcie leczenia może wystąpić wzrost stężenia cholesterolu i triglicerydów w osoczu, ale zazwyczaj stężenia te wracają do normy w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia stosowania furosemidu.

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Eplerenonum + Furosemidum LEK-AM zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Związane z eplerenonem

Interakcje farmakodynamiczne

Leki moczopędne oszczędzające potas i preparaty potasu

Ze względu na zwiększone ryzyko hiperkaliemii, eplerenonu nie należy stosować u pacjentów otrzymujących inne leki moczopędne oszczędzające potas i preparaty potasu (patrz punkt 4.3). Leki moczopędne oszczędzające potas mogą również nasilać działanie leków przeciwnadciśnieniowych i innych leków moczopędnych.

Inhibitory ACE, AIIRA

Ryzyko hiperkaliemii może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania eplerenonu z inhibitorami ACE i (lub) AIIRA. Zaleca się bardzo dokładne kontrolowanie stężenia potasu w osoczu oraz czynności nerek, szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek, np. pacjentów w podeszłym wieku. Nie zaleca się skojarzonego leczenia trzema lekami: inhibitorem ACE, AIIRA i eplerenonem (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Lit

Nie badano interakcji eplerenonu z litem, jednak opisywano działanie toksyczne litu u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki moczopędne i inhibitory ACE (patrz punkt 4.4). Należy unikać jednoczesnego stosowania eplerenonu i litu. Jeżeli zachodzi konieczność takiego leczenia, należy kontrolować 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 bardzo dokładne kontrolowanie stężenia potasu w surowicy i

czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

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

Trimetoprim

Jednoczesne stosowanie trimetoprimu z eplerenonem zwiększa ryzyko hiperkaliemii. Należy kontrolować 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.

Trójpiersścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki, amifostyna, baklofen

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

Glikokortykosteroidy, tetrakozaktyd

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

Interakcje farmakokinetyczne

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

Digoksyna

Ekspozycja organizmu na digoksynę (AUC) zwiększa się o 16% (90% przedział ufności: 4% - 30%) podczas jednoczesnego stosowania eplerenonu. Zaleca się ostrożność podczas stosowania digoksyny w dawkach zbliżonych do górnej granicy 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).

Slabe lub umiarkowane inhibitory CYP3A4: Jednoczesne stosowanie z erytromycyną, sakwinawirem, amiodaronem, diltiazemem, werapamilem lub flukonazolem prowadziło do istotnych interakcji farmakokinetycznych ze zwiększeniem AUC eplerenonu mieszczącym się w zakresie od 98% do 187%. Dawka eplerenonu nie powinna zatem być większa niż 25 mg na dobę podczas jednoczesnego stosowania słabych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkt 4.2).

Induktory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie eplerenonu i ziela dziurawca (silny induktor CYP3A4) spowodowało zmniejszenie AUC eplerenonu o 30%. Bardziej wyraźne 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.

Związane z furosemidem

Ogólne

Może być konieczne dostosowanie dawki jednocześnie przyjmowanych glikozydów nasercowych, leków moczopędnych, leków przeciwnadciśnieniowych lub innych leków o właściwościach obniżających ciśnienie tętnicze, ponieważ istnieje ryzyko znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego, w przypadku jednoczesnego stosowania furosemidu.

Toksyczne działanie leków nefrotoksycznych może się nasilić podczas jednoczesnego podawania silnych diuretyków, takich jak furosemid.

Niektóre zaburzenia elektrolitowe (np. hipokaliemia, hipomagnezemia) mogą zwiększać toksyczność niektórych innych leków (np. preparatów naparstnicy i leków wywołujących zespół wydłużonego odstępu QT).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Niektóre niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. indometacyna, ketorolak) mogą osłabiać działanie furosemidu (patrz punkt 4.4)

Glikozydy nasercowe

W przypadku jednoczesnego leczenia glikozydami nasercowymi należy wziąć pod uwagę, że jeśli

podczas stosowania furosemidu wystąpi hipokaliemia i (lub) zaburzenia elektrolitowe (w tym hipomagnezemia), kardiotoxyczność może ulec nasileniu.

Leki, które wydłużają odstęp QT

Istnieje zwiększone ryzyko toksyczności, jeśli produkty lecznicze, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT (np. terfenadyna, niektóre leki przeciwaritmiczne klasy I i III) są stosowane jednocześnie, i w obecności zaburzeń równowagi elektrolitowej.

Leki przeciwnadciśnieniowe

W przypadku wszystkich leków o działaniu przeciwnadciśnieniowym możliwe jest nasilone działanie hipotensyjne. Jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II może powodować znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego.

Należy zaprzestać stosowania furosemidu lub zmniejszyć dawkę przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwpowietrzne

Hipokaliemia wywołana furosemidem zwiększa ryzyko toksycznego działania na serce. Należy unikać jednoczesnego stosowania pimozydu. Występuje zwiększone ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca w przypadku stosowania amisulprydu lub sertindolu, a w przypadku stosowania fenotiazyn nasilone działanie hipotensyjne.

Należy zachować ostrożność podczas podawania rysperydonu; przed podjęciem decyzji o leczeniu skojarzonym z furosemidem lub innymi silnymi lekami moczopędnymi należy rozważyć stosunek korzyści z leczenia do ryzyka. Patrz punkt 5.1 – Jednoczesne stosowanie z rysperydonem.

Leki przeciwaritmiczne (w tym amiodaron, dyzopiramid, flekanid i sotalol)

Ryzyko toksycznego działania na serce (z powodu hipokaliemii wywołanej furosemidem). Działanie lidokainy, tokainidu lub meksyletyny może być antagonizowane przez furosemid.

Leki rozszerzające naczynia

Możliwe jest nasilone działanie hipotensyjne w przypadku jednoczesnego stosowania z moksysylytem (tymoksamina) lub hydralazyną.

Inne leki moczopędne

W przypadku furosemidu podawanego z metolazonem możliwa jest intensywna diureza. Zwiększone ryzyko hipokaliemii podczas stosowania tiazydów.

Inhibitory reniny

Aliskiren zmniejsza stężenie furosemidu w osoczu.

Azotany

Może wystąpić nasilone działanie hipotensyjne.

Leki przeciwdepresyjne

Nasilone działanie hipotensyjne w przypadku IMAO. Zwiększone ryzyko niedociśnienia ortostatycznego w przypadku trójpięściennych leków przeciwdepresyjnych. Zwiększone ryzyko hipokaliemii w przypadku reboksetyny.

Leki przeciwcukrzycowe

Furosemid antagonizuje działanie hipoglikemizujące.

Leki przeciwhistaminowe

Hipokaliemia ze zwiększonym ryzykiem toksycznego działania na serce.

Leki przeciwgrzybicze

Zwiększone ryzyko hipokaliemii i nefrotoksyczności w przypadku amfoterycyny.

Leki anksjolityczne i nasenne

Nasilone działanie hipotensyjne. Chloral lub triklofos może wypierać hormon tarczycy z miejsca wiązania.

Leki pobudzające OUN (leki stosowane w ADHD)

Hipokaliemia zwiększa ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca.

Sole potasu

Przeciwwskazane - zwiększone ryzyko wystąpienia hiperkaliemii (patrz punkt 4.3).

Leki o działaniu dopaminergicznym

Zwiększone działanie hipotensyjne w przypadku lewodopy.

Leki o działaniu immunomodulującym

Zwiększone działanie hipotensyjne w przypadku aldesleukiny. Zwiększone ryzyko hiperkaliemii w przypadku cyklosporyny i takrolimusu. Zwiększone ryzyko dnawego zapalenia stawów w przypadku cyklosporyny.

Leki zwiotczające mięśnie

Nasilone działanie hipotensyjne w przypadku baklofenu lub tyzanidyny.

Nasilone działanie leków zwiotczających mięśnie podobnych do kurary.

Estrogeny

Estrogeny antagonizują działanie moczopędne.

Progestageny (drospirenon)

Występuje zwiększone ryzyko hiperkaliemii.

Prostaglandyny

Występuje nasilone działanie hipotensyjne w przypadku alprostadyłu.

Teofilina

Powoduje nasilone działanie hipotensyjne.

Środki znieczulające

Środki do znieczulenia ogólnego mogą nasilać hipotensyjne działanie furosemidu. Furosemid może nasilać działanie kurary.

Alkohol

Powoduje nasilone dzialanie hipotensyjne.

Lit

Podobnie jak w przypadku innych lek6w moczop6dnych, st6żenie litu w surowicy może by6 zwi6kszone w przypadku jednoczesnego podawania litu z furosemidem, co powoduje zwi6kszenie toksycznosci litu. Dlatego zaleca si6 uważne monitorowanie st6żenia litu i, w razie potrzeby, dostosowanie dawki litu u pacjent6w otrzymuj6cych takie leczenie skojarzone.

Salicylany

Działanie salicylan6w może by6 nasilone przez furosemid. U pacjent6w otrzymuj6cych duże dawki salicylan6w jednoczesnie z furosemidem może wyst6pi6 toksyczne działanie salicylan6w.

Środki chelatuj6ce

Należy zachowa6 dwugodzinn6 przerw6 pomi6dzy doustnym podaniem furosemidu i sukralfatu, ponieważ sukralfat zmniejsza wchłanianie furosemidu z jelit, a wi6c osłabia jego działanie.

Leki przeciwnadciśnieniowe

Jednoczesne podawanie furosemidu może nasili6 działanie innych lek6w przeciwnadciśnieniowych. W skojarzeniu z inhibitorami ACE obserwowano znaczne obniżenie ciśnienia t6tniczego; leczenie furosemidem należy czasowo odstawi6 (lub zmniejszyc dawke) na trzy dni przed rozpocz6ciem leczenia inhibitorem ACE lub zwi6kszeniem dawki inhibitora ACE. Istnieje ryzyko wyst6pienia efektu pierwszej dawki z postsynaptycznymi alfa-adrenolitykami, np. prazosyn6. Furosemid może wchodzi6 w interakcje z inhibitorami ACE, powoduj6c zaburzenia czynnosci nerek.

Antybiotyki

Toksyczne działanie antybiotyk6w nefrotoksycznych (np. aminoglikozyd6w lub cefalorydyny, cefalosporyn) może by6 nasilone podczas jednoczesnego podawania silnych diuretyk6w, takich jak furosemid. Furosemid może nasila6 ototoksycznosc aminoglikozyd6w, polimyksyn lub wankomycyny i innych ototoksycznych produkt6w leczniczych. Ponieważ może to prowadzic do nieodwracalnych uszkodzeń, te produkty lecznicze można stosowa6 z furosemidem tylko, jeśli istniej6 istotne medyczne wskazania. Furosemid może zmniejsza6 st6żenie wankomycyny w surowicy po operacji kardiochirurgicznej. Zwi6kszone ryzyko hipokaliemii w przypadku trimetoprimu. U pacjent6w otrzymuj6cych jednoczesnie furosemid i duże dawki niekt6rych cefalosporyn może wyst6pi6 zaburzenie czynnosci nerek.

Karbenoksolon

Może zwi6ksza6 ryzyko wyst6pienia hipokaliemii.

Substancje cytotoksyczne

Istnieje ryzyko działania ototoksycznego podczas jednoczesnego podawania zwi6zk6w platyny/ cisplatyny i furosemidu. Ponadto, nefrotoksycznosc cisplatyny może by6 nasilona, jeśli furosemid nie jest podawany w małych dawkach (np. 40 mg u pacjent6w z prawidlow6 czynnosci6 nerek) i wyst6puje dodatni bilans płyn6w, w przypadku, gdy stosuje si6 furosemid do uzyskania wymuszonej diurezy podczas leczenia cisplatyn6.

Leki przeciwpadaczkowe

Po jednoczesnym podaniu fenytoiny może wyst6pi6 osłabienie działania furosemidu. Jednoczesne stosowanie karbamazepiny może zwi6ksza6 ryzyko hiponatremii.

Kortykosteroidy

Antagonizowanie działania moczopędnego (retencja sodu) i zwiększone ryzyko hipokaliemii.

Glicyryzyna (zawarta w lukrecji)

Może zwiększać ryzyko wystąpienia hipokaliemii.

Sympatykomimetyki

Zwiększone ryzyko hipokaliemii w przypadku dużych dawek beta2-sympatykomimetyków.

Nadużywanie środków przeczyszczających

Zwiększone ryzyko utraty potasu.

Probenecyd i antymetabolity

Probenecyd, metotreksat i inne produkty, które, podobnie jak furosemid, ulegają znacznemu wydzielaniu w kanalikach nerkowych, mogą osłabiać działanie furosemidu.

Inne

Jednoczesne stosowanie aminoglutetymidu może zwiększać ryzyko hiponatremii.

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 eplerenonu dotyczących ciąży, rozwoju zarodka i płodu, porodu i rozwoju narodzonego dziecka (patrz punkt 5.3).

Istnieją kliniczne dowody na bezpieczeństwo stosowania furosemidu w trzecim trymestrze ciąży u ludzi. Furosemid podawano po pierwszym trymestrze ciąży z powodu obrzęku, nadciśnienia i toksemii w okresie ciąży, nie obserwując działań niepożądanych u płodu lub noworodka. Jednak furosemid przenika przez barierę łożyskową i nie należy go podawać w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Ogólnie nie zaleca się leczenia lekami moczopędnymi obrzęków i nadciśnienia spowodowanych ciążą, ponieważ może zmniejszyć się perfuzja łożyskowa. Stosowanie furosemidu w okresie ciąży wymaga monitorowania wzrostu płodu. Jeśli stosowanie furosemidu jest niezbędne w leczeniu niewydolności serca podczas ciąży, należy dokładnie kontrolować stężenie elektrolitów, wartość hematokrytu i wzrost płodu. W przypadku furosemidu badane jest potencjalne uwalnianie bilirubiny z wiązania z albuminami, a tym samym zwiększone ryzyko wystąpienia żółtaczki jąder podkorowych w hiperbilirubinemii.

Furosemid przenika przez łożysko i osiąga we krwi pępowinowej 100% stężenia w surowicy matki. Dotychczas brak doniesień na temat wad rozwojowych u ludzi, które mogą być związane z narażeniem na furosemid. Jednakże nie ma wystarczającej ilości danych, aby umożliwić ocenę potencjalnego szkodliwego działania na zarodek lub płód. W macicy może być stymulowane wytwarzanie moczu u płodu. Po leczeniu wcześniaków furosemidem obserwowano kamicę nerkową.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Można rozważyć krótkotrwałe stosowanie produktu leczniczego Eplerenonum + Furosemidum LEK-

AM w okresie ciąży, jeśli jest to bezwzględnie konieczne.

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.

Brak danych dotyczących możliwości wystąpienia działań niepożądanych u karmionego piersią niemowlęcia.

Furosemid przenika do mleka matki i może hamować laktację.

Podczas leczenia produktem leczniczym Eplerenonum + Furosemidum LEK-AM należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących płodności, pochodzących 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.

Furosemidum ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Obserwowano osłabienie uwagi, zawroty głowy i niewyraźne widzenie, szczególnie na początku leczenia, podczas zmiany dawki i w skojarzeniu z alkoholem.

Pacjentów należy poinformować, aby w razie wystąpienia takich objawów jak zawroty głowy, osłabienie uwagi lub niewyraźne widzenie nie prowadzili pojazdów, nie obsługiwali maszyn ani nie brali udziału w czynnościach, które mogłyby stanowić zagrożenie dla nich lub dla innych osób.

4.8 Działania niepożądane

Eplerenon

W dwóch badaniach 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. 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 wobec grupy otrzymującej placebo. W badaniu EMPHASIS-HF, liczba przypadków udaru mózgu wśród osób w bardzo podeszłym wieku (≥ 75 lat) wynosiła 9 w grupie otrzymującej eplerenon i 8 w grupie otrzymującej placebo.

Furosemimid

Najczęstsze działania niepożądane to zaburzenia gospodarki elektrolitowej, hipowolemia i odwodnienie (przede wszystkim u osób w podeszłym wieku), wzrost stężenia kreatyniny i triglicerydów we krwi oraz zaburzenia równowagi.

Zaobserwowane działania niepożądane opisano osobno dla każdej substancji czynnej, z następującą częstością ich występowania:

Bardzo często (>1/10)

Często (>1/100 do <1/10)

Niezbyt często (>1/1000 do <1/100)

Rzadko (> 1/10 000 do <1/1000)

Bardzo rzadko (<1/10 000)

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Eplerenon	Furosemid
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcja, zapalenie gardła	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Eozynofilia	Małopłytkowość
	Rzadko		Eozynofilia, leukopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego (konieczność przerwania leczenia)
	Bardzo rzadko		Niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza
Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często	Niedoczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hiperkaliemia (patrz punkty 4.3 i 4.4), hipercholesterolemia	
	Niezbyt często	Hiponatremia, odwodnienie, hipertriglicydemia,	
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenna	
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Omdlenie, zawroty głowy, ból głowy	
	Niezbyt często	Niedoczulica	
	Rzadko		Parestezja, śpiączka hiperosmolarna
	Częstość nieznana		Zawroty głowy, omdlenie i utrata przytomności (na skutek niedociśnienia objawowego)
Zaburzenia oka	Niezbyt często		Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często		Głuchota (czasami nieodwracalna)
	Rzadko		Zaburzenia słuchu i (lub) szумы uszne - to działanie niepożądane jest szczególnie związane ze zbyt szybkim

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Eplerenon	Furosemid
			wstrzyknięciem <i>iv.</i> , głównie u pacjentów ze współistniejącą niewydolnością nerek lub hipoproteinemią (np. w zespole nerczycowym).
Zaburzenia serca	Często	Lewokomorowa niewydolność serca, migotanie przedsionków	
	Niezbyt często	Tachykardia	Zaburzenia rytmu serca; obniżenie ciśnienia tętniczego, objawiające się głównie zaburzeniami koncentracji i reakcji, uczuciem „pustki” lub ucisku w głowie, bólem głowy, zawrotami głowy, sennością, zaburzeniami widzenia, suchością błony śluzowej jamy ustnej i pragnieniem oraz objawami ortostatycznymi; odwodnienie i zapaść krążeniowa oraz hemokoncentracja na skutek hipowolemii (w wyniku nadmiernej diurezy) – w przypadku hemokoncentracji może wystąpić zwiększone ryzyko zakrzepicy, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie tętnicze	
	Niezbyt często	Zakrzepica tętnic kończyn, niedociśnienie ortostatyczne	
	Rzadko		Zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel	
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka, nudności, zaparcia, wymioty	
	Niezbyt często	Wzdęcia	Suchość błony śluzowej jamy ustnej, pragnienie, nudności, zaburzenia motoryki jelit, wymioty, biegunka, zaparcie
	Rzadko		Ostre zapalenie trzustki

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Eplerenon	Furosemid
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zapalenie pęcherzyka żółciowego	
	Bardzo rzadko		Cholestaza wewnątrzwątrobowa, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych; u pacjentów z niewydolnością wątroby może wystąpić encefalopatia wątrobowa (patrz punkt 4.3)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, świąd	
	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy, nasilone pocenie	Nadwrażliwość na światło
	Rzadko		Mogą wystąpić okazjonalnie reakcje skórne i zmiany na błonach śluzowych, np. świąd, pokrzywka, inne wysypki lub zmiany pęcherzowe, gorączka, nadwrażliwość na światło, rumień wielopostaciowy wysiękowy (zespół Lyella i zespół Stevensa-Johnsona), wysypka pęcherzowa, złuszczające zapalenie skóry, płamica i DRESS (wysypka polekowa z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnymi)
	Częstość nieznana		Ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. acute generalized exanthematosus pustulosis, AGEP)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Kurcze mięśni, ból pleców	
	Niezbyt często	Ból mięśniowo-szkieletowy	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Niewydolność nerek (patrz punkty 4.4 i 4.5)	
	Niezbyt często		Przemijające zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy
	Rzadko		Śródmiąższowe zapalenie nerek, ostra niewydolność

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Eplerenon	Furosemid
			nerek; u pacjentów z niedrożnością dróg moczowych może wystąpić (lub się nasilić) zwiększone wytwarzanie moczu lub nietrzymanie moczu; ostre zatrzymanie moczu (z możliwymi powikłaniami) może wystąpić np. u pacjentów z zaburzeniami pęcherza, rozrostem gruczołu krokowego lub zwężeniem cewki moczowej.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Osłabienie	
	Niezbyt często	Złe samopoczucie	Zmęczenie
	Rzadko		Ciężkie reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne (np. ze wstrząsem), gorączka, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększone stężenie mocznika we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	
	Niezbyt często	Zmniejszenie ilości receptora czynnika wzrostu naskórka, zwiększone stężenie glukozy we krwi	

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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Związane z eplerenonem

Nie opisano przypadków występowania działań niepożądanych związanych z przedawkowaniem eplerenonu u ludzi. Najbardziej prawdopodobnymi objawami przedawkowania u człowieka byłoby niedociśnienie tętnicze lub hiperkaliemia. Eplerenon nie może być usunięty przez hemodializę. Wykazano, że eplerenon jest silnie wiązany przez węgiel aktywny. W przypadku objawowego niedociśnienia tętniczego, należy rozpocząć leczenie podtrzymujące. Jeśli wystąpi hiperkaliemia, należy rozpocząć typowe leczenie.

Związane z furosemidem

Objawy

Przedawkowanie może powodować nasiloną diurezę prowadzącą do odwodnienia, zmniejszenia objętości krwi i zaburzeń elektrolitowych, a w konsekwencji do niedociśnienia i kardiotoksyczności. Obraz kliniczny w przypadku ostrego lub przewlekłego przedawkowania zależy przede wszystkim od stopnia i konsekwencji utraty elektrolitów i płynów; może wystąpić hipowolemia, odwodnienie, hemokoncentracja, zaburzenia rytmu serca z powodu nasilonej diurezy. Objawy tych zaburzeń to: ciężkie niedociśnienie (postępujące do wstrząsu), ostra niewydolność nerek, zakrzepica, stany majaczeniowe, porażenie wiotkie, apatia i dezorientacja. Duże dawki mogą powodować przemijającą głuchotę, a także przyspieszyć wystąpienie dny (zaburzone wydalanie kwasu moczowego).

Leczenie

- Korzyści z wywołania wymiotów nie są jasno określone. U pacjentów, u których nie upłynęła jeszcze godzina od zażycia, należy rozważyć podanie węgla aktywnego (50 g dla dorosłych, 1 g/kg masy ciała u dzieci).
- Należy obserwować pacjenta, przez co najmniej 4 godziny - monitorować tętno i ciśnienie tętnicze.
- Należy wyrównać niedociśnienie i odwodnienie podając dożylnie odpowiednie płyny.
- Należy monitorować wydalanie moczu oraz stężenie elektrolitów w surowicy (w tym chlorki i wodorowęglany). Należy wyrównać zaburzenia elektrolitowe.

U pacjentów ze znacznymi zaburzeniami elektrolitowymi należy monitorować zapis elektrokardiograficzny (z 12 odprowadzeniami).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki moczopędne o prawie liniowej zależności dawka–efekt w połączeniach z lekami oszczędzającymi potas. Kod ATC: C03EB01

Związane z eplerenonem

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 (klasa II-IV wg NYHA), dodanie eplerenonu do leczenia standardowego skutkowało przewidywanym, zależnym od dawki zwiększeniem stężenia aldosteronu. Podobnie, w badaniu cząstkowym do badania EPHEBUS dotyczącym 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 EPHEBUS. EPHEBUS było prowadzonym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniem, trwającym 3 lata. Brało w nim udział 6632 uczestników z ostrym zawałem mięśnia sercowego (MI), zaburzoną czynnością lewej komory (określoną na podstawie frakcji wyrzutowej lewej komory [LVEF] $\leq 40\%$) i klinicznymi objawami niewydolności serca. W ciągu 3 do 14 dni (mediana 7 dni) od ostrego zawału mięśnia sercowego uczestnicy otrzymywali eplerenon lub placebo jako terapię dodaną do standardowego leczenia, w dawce początkowej 25 mg raz na dobę. Dawkę zwiększano w ciągu 4 tygodni do dawki docelowej wynoszącej 50 mg raz na dobę, o ile stężenie potasu w surowicy wynosiło $< 5,0$ mmol/l. Podczas badania, uczestnicy otrzymywali standardowe leczenie, w tym kwas acetylosalicylowy (92%), inhibitory ACE (90%), beta-adrenolityki (83%), azotany (72%), diuretyki pętlowe (66%) lub inhibitory reduktazy HMG CoA (60%).

W badaniu EPHEBUS równorzędnymi pierwszorzędnymi punktami końcowymi była śmiertelność całkowita oraz złożony punkt końcowy dotyczący zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. Zmarło 14,4% uczestników badania, których przydzielono do grupy przyjmującej eplerenon, oraz 16,7% uczestników przyjmujących placebo (zgon z jakiegokolwiek przyczyny). Złożony punkt końcowy (zgon lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych) wystąpił u 26,7% uczestników w grupie eplerenonu oraz u 30,0% uczestników w grupie placebo. Zatem w badaniu EPHEBUS terapia eplerenonem w stosunku do placebo zmniejszyła ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 15% (ryzyko względne 0,85; 95% przedział ufności 0,75-0,96; $p=0,008$), głównie poprzez zmniejszenie śmiertelności 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 punktów końcowych śmiertelności całkowitej oraz śmiertelności i (lub) hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych wyniosła odpowiednio 2,3% i 3,3%. Skuteczność kliniczna została początkowo wykazana głównie u uczestników w wieku poniżej 75 lat. Korzyści z leczenia u chorych w wieku powyżej 75 lat nie są jasne. Wydolność serca wg klasyfikacji NYHA uległa poprawie lub pozostała bez zmian u istotnie statystycznie większego odsetka uczestników otrzymujących eplerenon w porównaniu do placebo. Częstość występowania hiperkaliemii wyniosła 3,4% w grupie otrzymującej eplerenon w porównaniu do 2,0% w grupie otrzymującej placebo ($p < 0,001$). Częstość występowania hipokaliemii wyniosła 0,5% w grupie otrzymującej eplerenon w porównaniu do 1,5% w grupie otrzymującej placebo

($p < 0,001$).

Nie zaobserwowano jednorodnego wpływu eplerenonu na częstość akcji serca, czas trwania zespołu QRS, czy odstępu PR, czy QT, u 147 zdrowych osób badanych pod kątem zmian elektrokardiograficznych podczas badań farmakokinetycznych.

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

W badaniu wzięli udział uczestnicy w wieku co najmniej 55 lat, z LVEF $\leq 30\%$ lub $\leq 5\%$, 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 amino pro-BNP w osoczu wynosiło przynajmniej 500 pg/ml u mężczyzn (750 pg/ml u kobiet). Początkowo stosowana dawka eplerenonu wynosiła 25 mg raz na dobę, po czym po 4 tygodniach została zwiększona do 50 mg raz na dobę, o ile stężenie potasu w surowicy wynosiło $< 5,0$ mmol/l. Jeżeli natomiast przewidywany współczynnik przesączania kłębuszkowego GFR wynosił 30-49 ml/min/1,73 m², początkowa dawka eplerenonu wynosiła 25 mg podawana co drugą dobę i została zwiększona do 25 mg raz na dobę.

Ogółem, 2737 uczestników wzięło udział w randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu z zastosowaniem eplerenonu lub placebo, dodanych do terapii podstawowej z zastosowaniem leków moczopędnych (85%), inhibitorów ACE (78%), antagonistów receptora angiotensyny II (19%), leków beta-adrenolitycznych (87%), leków przeciwzakrzepowych (88%) leków zmniejszających stężenie cholesterolu (63%) oraz glikozydów naparstnicy (27%). Średnia LVEF wynosiła $\sim 26\%$, a średni czas trwania zespołu QRS wynosił ~ 122 msec. Większość z uczestników (83,4%) była wcześniej hospitalizowana z przyczyn sercowo-naczyniowych przez okres 6 miesięcy do czasu randomizacji, z czego około 50% z nich w związku z niewydolnością serca. Około 20% uczestników miało wszczepialne defibrylatory lub przechodziło terapię resynchronizacyjną (ang. *cardiac resynchronization therapy* - CRT).

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

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

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

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono badań 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, dotyczącym bezpieczeństwa (149 uczestników w wieku od 5 do 17 lat), profil bezpieczeństwa był podobny jak wśród dorosłych. Nie prowadzono badań obejmujących podawanie eplerenonu uczestnikom z nadciśnieniem tętniczym w wieku poniżej 4 lat, gdyż badanie z udziałem starszych dzieci i młodzieży wykazało brak skuteczności (patrz punkt 4.2).

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

Związane z furosemidem

Wyniki wielu badań wskazują, że furosemid działa w całym nefronie z wyjątkiem kanalików dystalnych. Główne działanie jest wywierane w ramieniu wstępującym pętli Henlego; ma ono złożony wpływ na krążenie nerkowe.

Przepływ krwi jest przekierowywany z obszaru rdzeniowego do kory zewnętrznej.

Podstawowym działaniem furosemidu w nerkach jest hamowanie aktywnego transportu chlorków w grubym ramieniu wstępującym.

Wchłanianie zwrotne sodu i chlorków z nefronu jest zmniejszone, co powoduje wytwarzanie hipotonicznego lub izotonicznego moczu.

Wykazano, że podawanie furosemidu wpływa na biosyntezę prostaglandyn (PG) działających na układ renina-angiotensyna; furosemid zmienia przepuszczalność kłębuszków nerkowych dla białek surowicy.

Jednoczesne stosowanie z rysperydonem

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nad rysperydonem, przeprowadzonych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, w grupie otrzymującej rysperydon i furosemid obserwowano występowanie wyższej śmiertelności (7,3%; średni wiek pacjentów 89 lat, w przedziale od 70 do 97 lat) w porównaniu do pacjentów leczonych samym rysperydonem (3,1%; średni wiek pacjentów 84 lat, w przedziale od 70 do 96 lat) lub otrzymujących sam furosemid (4,1%; średni wiek pacjentów 80 lat, w przedziale od 67 do 90 lat).

Jednoczesne podawanie rysperydonu z innymi diuretykami (głównie tiazydowymi w małych dawkach) nie było powiązane z podobnymi obserwacjami.

Nie znaleziono dotąd jednoznacznego patomechanizmu, który mógłby tłumaczyć te obserwacje.

Jednakże należy zachować szczególną ostrożność i rozważyć ryzyko i korzyści przed podjęciem decyzji o jednoczesnym podawaniu tych leków oraz łączenia z innymi silnymi diuretykami.

Zwiększona śmiertelność nie występuje u pacjentów leczonych jednocześnie rysperydonem i innymi diuretykami. Niezależnie od stosowanego leczenia, odwodnienie jest ogólnym czynnikiem ryzyka wpływającym na śmiertelność i dlatego u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem nie powinno się do niego dopuszczać (patrz punkt 4.3).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Związane z eplerenonem

Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność eplerenonu po zastosowaniu tabletki w dawce 100 mg do podania doustnego wynosi 69%. Maksymalne stężenia w osoczu występują po około 1,5 - 2 godzinach. Maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) i pole pod krzywą stężeń (AUC) są proporcjonalne do dawki dla dawek od 10 mg do 100 mg, i mniej niż proporcjonalne dla dawek większych niż 100 mg. Stan stacjonarny ustala się w ciągu 2 dni. Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie.

Dystrybucja

Eplerenon wiąże się z białkami osocza w około 50% i jest on wiązany głównie przez alfa-1 kwaśne glikoproteiny. Pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym jest oceniana na 42-90 l.

Eplerenon nie wiąże się wybiórczo z erytrocytami.

Metabolizm

Eplerenon jest metabolizowany głównie z udziałem izoenzymu CYP3A4 cytochromu P-450. Nie zidentyfikowano żadnych czynnych metabolitów eplerenonu w ludzkim osoczu.

Eliminacja

Mniej niż 5% dawki eplerenonu jest wydalane z moczem i kałem w postaci niezmienionej.

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki leku znakowanego izotopem radioaktywnym, około 32% dawki zostało wydalone z kałem, a około 67% z moczem. Okres półtrwania w fazie eliminacji eplerenonu wynosi około 3 do 6 godzin. Klirens osoczowy wynosi około 10 l/h.

Szczególne 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 znacząco u mężczyzn i kobiet. W stanie stacjonarnym u osób w podeszłym wieku występowały większe wartości C_{max} (22%) i AUC (45%) w porównaniu do młodszych osób (18 do 45 lat). W stanie stacjonarnym C_{max} i AUC były odpowiednio mniejsze o 19% i 26% u osób rasy czarnej (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Populacyjny model farmakokinetyczny stężeń eplerenonu uzyskany na podstawie dwóch badań obejmujących 51 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym w wieku 4 do 16 lat wskazuje, że masa ciała pacjenta ma statystycznie znaczący wpływ na objętość dystrybucji eplerenonu, ale nie na jego klirens. Oczekuje się, że objętość dystrybucji i maksymalne stężenie eplerenonu w surowicy pacjentów z grupy dzieci i młodzieży o większej masie ciała będą podobne jak u dorosłych o podobnej masie ciała; u pacjentów o masie ciała poniżej 45 kg objętość dystrybucji jest o ok. 40% niższa niż u typowego dorosłego, natomiast oczekuje się, że maksymalne stężenie leku w surowicy będzie wyższe. Leczenie eplerenonem pacjentów z grupy dzieci i młodzieży rozpoczynano od dawki 25 mg raz na dobę, zwiększanej do 25 mg dwa razy na dobę po 2 tygodniach, a następnie do

50 mg dwa razy na dobę, jeżeli istniały wskazania kliniczne. Przy tych dawkach najwyższe stwierdzone stężenie eplerenonu w surowicy pacjentów z grupy dzieci i młodzieży nie było znacząco wyższe niż u dorosłych, u których leczenie rozpoczynano od dawki 50 mg raz na dobę.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetykę eplerenonu badano u chorych z różnym nasileniem niewydolności nerek oraz u chorych poddawanych hemodializie. W porównaniu do zdrowych ochotników, w stanie stacjonarnym AUC i C_{max} były większe o odpowiednio 38% i 24% u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, i mniejsze o odpowiednio 26% i 3% u pacjentów poddawanych hemodializie. Nie zaobserwowano zależności pomiędzy klirensiem osoczym eplerenonu a klirensiem kreatyniny. Eplerenon nie jest eliminowany drogą hemodializy (patrz punkt 4.4.).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Niewydolność serca

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

Związane z furosemidem

Wchłanianie

Furosemid jest słabym kwasem karboksylowym, który występuje głównie w zdysocjowanej postaci w przewodzie pokarmowym. Furosemid jest szybko, ale niecałkowicie wchłaniany (60-70%) po podaniu doustnym, a jego działanie utrzymuje się do czterech godzin. Optymalnym miejscem wchłaniania jest górny odcinek dwunastnicy z pH 5,0. Okres półtrwania w osoczu jest dwufazowy z końcową fazą eliminacji około 1,5 godziny.

Dystrybucja

Furosemid wiąże się w 99% z albuminą w osoczu. Furosemid przenika przez barierę łożyskową, a także przenika do mleka.

Metabolizm

Furosemid w niewielkim stopniu ulega biotransformacji.

Eliminacja

Furosemid jest wydalany głównie z moczem, przez nerki (80-90%), w dużym stopniu w postaci niezmienionej. W niewielkiej ilości jest wydalany również z żółcią a 10-15% aktywności można odzyskać w kale. Pozanerkowe wydalanie jest znacznie zwiększone w przypadku niewydolności

nerek. Bez względu na drogę podania, 69-97% aktywności dawki znakowanej promieniotwórczo jest wydalane w ciągu pierwszych 4 godzin po podaniu furosemidu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek/ wątroby

W przypadku choroby wątroby, zmniejsza się wydalanie z żółcią. Zaburzenia czynności nerek wynoszące do 50% powodują niewielki wpływ na szybkość eliminacji furosemidu, ale mniej niż 20% pozostałej wydolności nerek wydłuża czas eliminacji.

Osoby w podeszłym wieku

Eliminacja furosemidu jest opóźniona u osób w podeszłym wieku, u których występuje pewien stopień zaburzeń czynności nerek.

Noworodki

Obserwowane jest długotrwałe działanie moczopędne, prawdopodobnie z powodu niedojrzałej czynności kanalików nerkowych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Związane z eplerenonem

Badania przedkliniczne dotyczące bezpieczeństwa farmakologicznego, genotoksyczności, działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na rozród nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

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.

Związane z furosemidem

Ostra toksyczność po podaniu doustnym była niewielka u wszystkich badanych gatunków. Badania toksyczności przewlekłej prowadzone na szczurach i psach wykazały zmiany w nerkach (m.in. zwłóknienie i zwapnienie nerek).

Testy genotoksyczności *in vitro* i *in vivo* nie wykazały klinicznie istotnych dowodów na potencjał genotoksyczny furosemidu.

Długotrwałe badania na myszach i szczurach nie dostarczyły żadnych istotnych dowodów na potencjalne działanie rakotwórcze.

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej prowadzonych na szczurzych płodach stwierdzono zmniejszoną liczbę zróżnicowanych kłębuszków nerkowych, zaburzenia kostnienia łopatek, kości ramiennej i żeber (wywołane przez hipokaliemię), jak również wodonercze, występujące także u płodów myszy i królików po podaniu dużych dawek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna typ 101
Celuloza mikrokrystaliczna typ 102
Hydroksypropyloceluloza 100 cPs
Kroskarmeloza sodowa
Talk
Magnezu stearynian
Sodu laurylosiarczan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium umieszczone są w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 30 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.
ul. Ostrzykowitzna 14A
05-170 Zakroczym
Tel.: +48 22 785 27 60

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eplerenonum + Furosemidum LEK-AM, 25 mg + 40 mg, pozwolenie nr:

Eplerenonum + Furosemidum LEK-AM, 50 mg + 40 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