

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

INSPRA, 25 mg, tabletki powlekane

INSPRA, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 25 mg eplerenonu.

Każda tabletka zawiera 50 mg eplerenonu.

Substancja pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka o mocy 25 mg zawiera 33,9 mg laktozy, co odpowiada 35,7 mg laktozy jednowodnej (patrz punkt 4.4).

Każda tabletka o mocy 50 mg zawiera 67,8 mg laktozy, co odpowiada 71,4 mg laktozy jednowodnej (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana [tabletki].

Tabletka 25 mg: żółta tabletka z napisem „VLE” z jednej strony i napisem „NSR” nad liczbą „25” z drugiej strony tabletki.

Tabletka 50 mg: żółta tabletka z napisem „VLE” z jednej strony i napisem „NSR” nad liczbą „50” z drugiej strony tabletki.

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 śmiertelności i chorobowości 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 po przebytych niedawno zawale serca.
- terapia dodana do standardowego leczenia, w celu zmniejszenia ryzyka śmiertelności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych u dorosłych pacjentów z (przewlekłą) niewydolnością serca [klasa II wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego ang. *New York Heart Association* (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 (klasa II wg NYHA) leczenie należy rozpoczynać od dawki 25 mg raz na dobę, a następnie stopniowo zwiększać, najlepiej w ciągu 4 tygodni, kontrolując stężenie potasu w surowicy, do dawki docelowej 50 mg raz na dobę (patrz Tabela 1 oraz punkt 4.4).

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

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

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

Tabela 1. Dostosowanie dawki po rozpoczęciu leczenia

Stężenie potasu w surowicy (mmol/l)	Czynność	Dostosowanie dawki
$<5,0$	Zwiększyć	25 mg co drugą dobę do 25 mg raz na dobę 25 mg raz na dobę do 50 mg raz na dobę
5,0 – 5,4	Utrzymać	Bez zmiany dawki
5,5 – 5,9	Zmniejszyć	50 mg raz na dobę do 25 mg raz na dobę 25 mg raz na dobę do 25 mg co drugą dobę 25 mg co drugą dobę do odstawienia
$\geq 6,0$	Odstawić	Nie dotyczy

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

Dzieci i młodzież

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

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 zwiększają ekspozycję organizmu na lek, w szczególności przez łagodną do umiarkowanej niewydolność wątroby. Zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z niewydolnością 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 podawana co drugą dobę, i powinna być dostosowana zależnie od stężenia

potasu (patrz Tabela 1). Zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Brak doświadczenia u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min z niewydolnością serca po przebytym 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 produktu leczniczego Inspira u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Eplerenon nie ulega dializie.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością 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, leczenie należy rozpoczynać od dawki 25 mg raz na dobę. Dawka nie powinna być większa niż 25 mg raz na dobę (patrz punkt 4.5).

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stężenie potasu w surowicy przed rozpoczęciem leczenia $> 5,0$ mmol/l.
- Ciężka niewydolność nerek, 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.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hiperkaliemia

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

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 zaburzoną czynnością 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 – EPHESUS*) 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 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).

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).

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

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Leki moczopędne oszczędzające potas i preparaty potasu

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

Inhibitory ACE, AIIRA

Ryzyko hiperkaliemii może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania eplerenonu z inhibitorami ACE i (lub) AIIRA. Zaleca się ściśle monitorowanie 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 monitorować stężenie litu w osoczu (patrz punkt 4.4).

Cyklosporyna, takrolimus

Cyklosporyna i takrolimus mogą zaburzać czynność nerek i zwiększać ryzyko hiperkaliemii. Należy unikać jednoczesnego stosowania eplerenonu i cyklosporyny lub takrolimusu. Jeżeli zachodzi konieczność takiego leczenia, zaleca się ściśle monitorowanie stężenia potasu w surowicy i czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

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

Trimetoprim

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

Alfa₁-adrenolityki (np. prazosyna, alfuzosyna)

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

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki, amifostyna, baklofen

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

Glikokortykosteroidy, tetrakozaktyd

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

Interakcje farmakokinetyczne

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

Digoksyna

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

Na podstawie wyników klinicznego badania farmakokinetyki, nie oczekuje się istotnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania leków zubożniających 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 produktu dla matki.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących płodności z badań z udziałem ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

W dwóch badaniach 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.

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

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

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

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

Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

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

Tabela 2. Częstość występowania działań niepożądanych w Badaniach Kontrolowanych Placebo z zastosowaniem eplerenonu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze <i>Niezbyt często</i>	odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcja, zapalenie gardła
Zaburzenia krwi i układu chłonnego <i>Niezbyt często</i>	eozynofilia
Zaburzenia endokrynologiczne <i>Niezbyt często</i>	niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania <i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	hiperkaliemia (patrz punkty 4.3 i 4.4) hipercholesterolemia hiponatremia, odwodnienie, hipertrójglicerydemia
Zaburzenia psychiczne <i>Często</i>	bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego <i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	omdlenie, zawroty głowy, ból głowy niedoczulica
Zaburzenia serca <i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	lewokomorowa niewydolność serca, migotanie przedsionków tachykardia
Zaburzenia naczyniowe <i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	niedociśnienie tętnicze zakrzepica tętnic kończyn, niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia <i>Często</i>	kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit <i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	biegunka, nudności, zaparcie, wymioty wzdęcie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	

<i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	wysypka, świąd obrzęk naczynioruchowy, nasilone pocenie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej <i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	kurcze mięśni, ból pleców ból mięśniowo-szkieletowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych <i>Często</i>	niewydolność nerek (patrz punkty 4.4 i 4.5)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych <i>Niezbyt często</i>	zapalenie pęcherzyka żółciowego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi <i>Niezbyt często</i>	ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania <i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	osłabienie złe samopoczucie
Badania diagnostyczne <i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	zwiększone stężenie mocznika we krwi zwiększone stężenie kreatyniny we krwi zmniejszenie ilości receptora czynnika wzrostu naskórka, zwiększone stężenie glukozy we krwi

W badaniu EPHESUS odnotowano większą liczbę przypadków udaru mózgu wśród osób w bardzo podeszłym wieku (≥ 75 lat). Nie było jednak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy częstością występowania udaru w grupie otrzymującej eplerenon (30) wobec grupy otrzymującej placebo (22). W badaniu EMPHASIS- HF, liczba przypadków udaru mózgu wśród osób w bardzo podeszłym wieku (≥ 75 lat) wynosiła 9 w grupie otrzymującej eplerenon i 8 w grupie otrzymującej placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 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

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 aktywowany. W przypadku objawowego niedociśnienia tętniczego, należy rozpocząć leczenie podtrzymujące. Jeśli wystąpi hiperkaliemia, należy rozpocząć typowe leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści aldosteronu, kod ATC: C03DA04

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

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

W badaniach różnych dawek eplerenonu w przewlekłej niewydolności serca (klasa II-IV wg NYHA), dodanie eplerenonu do leczenia standardowego skutkowało przewidywanym, zależnym od dawki zwiększeniem stężenia aldosteronu. Podobnie, w badaniu cząstkowym do badania EPHESUS 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 EPHESUS. EPHESUS było prowadzonym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniem, trwającym 3 lata. Brało w nim udział 6632 uczestników 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 do 14 dni (mediana 7 dni) od ostrego zawału serca 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 EPHESUS równorzędnymi pierwszorzędowymi 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 EPHESUS 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 ~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 produktu leczniczego na poziom hormonów u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność eplerenonu po zastosowaniu 100 mg tabletki do podania doustnego wynosi 69%. Maksymalne stężenia w osoczu występują po około 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.

Specjalne grupy pacjentów

Wiek, płeć i rasa

Farmakokinetyka eplerenonu w dawce 100 mg raz na dobę była badana u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat), u mężczyzn i kobiet, i u osób rasy czarnej. Farmakokinetyka eplerenonu nie różniła się 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 pediatrycznych 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 szczytowe stężenie eplerenonu w surowicy pacjentów pediatrycznych o większej masie ciała będą podobne jak u dorosłych o podobnej masie ciała; u pacjentów o masie ciała poniżej 45 kg objętość dystrybucji jest o ok. 40% niższa niż u typowego dorosłego, natomiast oczekuje się, że szczytowe stężenie leku w surowicy będzie wyższe. Leczenie eplerenonem pacjentów pediatrycznych rozpoczynano od dawki 25 mg raz na dobę, zwiększanej do 25 mg dwa razy na dobę po 2 tygodniach, a następnie do 50 mg dwa razy na dobę, jeżeli istniały wskazania kliniczne. Przy tych dawkach najwyższe stwierdzone stężenie eplerenonu

w surowicy pacjentów pediatrycznych nie było znacząco wyższe niż u dorosłych, u których leczenie rozpoczynano od dawki 50 mg raz na dobę.

Niewydolność nerek

Farmakokinetykę eplerenonu badano u 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 osoczkowym eplerenonu a klirensiem kreatyniny. Eplerenon nie jest eliminowany drogą hemodializy (patrz punkt 4.4.).

Niewydolność wątroby

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

Niewydolność serca

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokryształiczna (E460)
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Hypromeloza (E464)
Sodu laurylosiarczan
Talk (E553b)
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka tabletki:

Opadry żółte:

Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400
Polisorbat 80 (E433)

Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych wymagań.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

25 mg tabletki

Blistry z PCV/Al zawierające 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 lub 200 tabletek.

Blistry z PCV/Al podzielone na dawki pojedyncze zawierające 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1, 100 x 1 lub 200 x 1 (10 opakowań po 20 x 1) tabletek.

Butelka HDPE zawierająca 100 tabletek.

50 mg tabletki

Blistry z PCV/Al zawierające 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 lub 200 tabletek.

Blistry z PCV/Al podzielone na dawki pojedyncze zawierające 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1, 100 x 1 lub 200 x 1 (10 opakowań po 20 x 1) tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Inspira 25 mg: 12290

Inspira 50 mg: 12291

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.06.2006
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.08.2009

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