

5.2 Część VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Eplerenone Sandoz, przeznaczone do publicznej wiadomości

5.2.1 Część VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Niewydolność serca (NS) to stan, w którym serce nie jest w stanie dostarczać wystarczającej ilości krwi i tlenu do innych narządów. NS jest głównym problemem w zakresie zdrowia publicznego, dotyczącym ponad 23 milionów ludzi na świecie [Bui, 2011]. Szacuje się, że NS występuje aktualnie u 6,5 miliona Europejczyków i 5 milionów mieszkańców USA, a liczby te zwiększają się ze względu na starzenie się populacji oraz fakt, że coraz więcej ludzi dożywa wieku, w którym niewydolność serca może stanowić problem [Tendera, 2005]. U ponad 2,4 miliona pacjentów hospitalizowanych rozpoznano NS, a choroba ta jest odpowiedzialna za blisko 300 000 zgonów rocznie. Niewydolność serca jest przyczyną ponad 80% zgonów osób w wieku powyżej 65 lat i notowana jest częściej u mężczyzn [Bui, 2011].

Zawał mięśnia sercowego (zawał serca) uznaje się za najważniejszy czynnik ryzyka rozwoju niewydolności serca. Szacuje się, że w ciągu 7-8 lat po zawał serca niewydolność serca rozwinie się u ponad 1/3 pacjentów, zwłaszcza z zaburzeniami czynności lewej komory (osłabioną funkcją pompowania krwi) w chwili zawału. Przebyte zawały serca zwiększa ryzyko rozwoju niewydolności serca w ciągu życia zarówno u mężczyzn, jak i kobiet. Dlatego zwiększenie prawdopodobieństwa rozwoju NS można częściowo przypisać poprawiającemu się przeżyciu pacjentów po zawał serca [Bui, 2011].

Badania wykazały, że u ponad 50% uczestników z upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF <35-40%) nie występowały podmiotowe lub przedmiotowe objawy niewydolności serca (bezobjawowe zaburzenia funkcji skurczowej lewej komory serca), które stwierdza się częściej u osób z chorobami serca, zwiększonym ciśnieniem tętniczym lub zaburzeniami rytmu serca. Bezobjawowe zaburzenia funkcji lewej komory serca są ważnym czynnikiem poprzedzającym niewydolność serca i inne choroby serca i jego naczyń krwionośnych [Mosterd, 2007].

5.2.2 Część VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

W badaniu o nazwie EPHEBUS eplerenon zmniejszył ogólny wskaźnik zgonów z przyczyn sercowych lub hospitalizacji z powodu chorób związanych z zaburzeniami serca i jego naczyń krwionośnych u pacjentów z ostrym zawałem serca powikłanym zaburzeniami czynności lewej komory serca i niewydolnością serca, otrzymujących optymalne leczenie. Wykazano, że eplerenon zmniejsza o 15% ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca i o 23% liczbę epizodów hospitalizacji z powodu niewydolności serca w grupie otrzymującej eplerenon w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (preparat, który wygląda, jak prawdziwy lek, ale nie zawiera substancji czynnej). Wskaźnik zgonów z dowolnej przyczyny lub jakiegokolwiek hospitalizacji był o 8% mniejszy w grupie otrzymującej eplerenon niż w grupie otrzymującej placebo. Korzyść ze stosowania eplerenonu w zmniejszeniu ryzyka zaburzeń oddychania najpewniej odzwierciedla zmniejszenie wskaźnika nawrotów niewydolności serca [Pitt, 2003].

W innym badaniu (EMPHASIS-HF) dodanie eplerenonu do standardowej terapii niewydolności serca u pacjentów z łagodnymi objawami wiązało się ze zmniejszeniem odsetka zgonów z powodu zaburzeń serca lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Zaobserwowano również zmniejszenie odsetka zgonów i hospitalizacji z dowolnej przyczyny [Zannad, 2011].

5.2.3 Część VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

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

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu eplerenonu na płodność u ludzi. Nie ustalono skuteczności eplerenonu u dzieci i młodzieży. Nie badano wpływu (długotrwałego) eplerenonu na status hormonalny

dzieci i młodzieży. Nie badano działania eplerenonu u dzieci w wieku poniżej 4 lat z nadciśnieniem tętniczym.

5.2.4 Część VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Tabela 5-5 Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Duże stężenie potasu we krwi (hiperkaliemia)	<p>Ryzyko hiperkaliemii jest większe u osób w podeszłym wieku, i może być dodatkowo zwiększone u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, chorobą nerek lub zwiększonym stężeniem cukru we krwi.</p> <p>Zbyt duże dawki leku mogą spowodować hiperkaliemię, którą należy leczyć w sposób standardowy.</p> <p>Objawami hiperkaliemii mogą być: kurcze mięśni, biegunka (luźne stolce), nudności, zawroty głowy lub ból głowy.</p>	<p>Eplerenonu nie wolno stosować u pacjentów z dużym stężeniem potasu we krwi albo przyjmujących niektóre leki usuwające nadmiar płynów z organizmu (leki moczopędne oszczędzające potas) lub preparaty uzupełniające potas (suplementy potasu), inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) i antagonistów receptora angiotensyny (ARB) (stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego, choroby serca lub pewnych chorób nerek) ze względu na ryzyko dużego stężenia potasu we krwi.</p> <p>Eplerenonu nie należy stosować u pacjentów z ciężką chorobą nerek.</p> <p>Przed zastosowaniem eplerenonu należy skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjent ma chorobę nerek lub przyjmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - takrolimus albo cyklosporynę (stosowane w leczeniu chorób skóry, takich jak łuszczyca lub wyprysk oraz w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepionego narządu), gdyż mogą powodować zaburzenia czynności nerek i zwiększać w ten sposób ryzyko dużego stężenia potasu we krwi; - niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ – niektóre leki przeciwbólowe, takie jak ibuprofen, stosowane w celu złagodzenia bólu, sztywności i stanu zapalnego), gdyż mogą powodować zaburzenia czynności nerek i zwiększać w ten sposób ryzyko dużego stężenia potasu we krwi;

		<p>- trimetoprym (lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych), gdyż może zwiększać ryzyko dużego stężenia potasu we krwi.</p> <p>Stężenie potasu we krwi należy skontrolować przed rozpoczęciem leczenia eplerenonem, w pierwszym tygodniu leczenia i po miesiącu od rozpoczęcia leczenia lub po zmianie dawki. Lekarz może dostosować dawkę w zależności od stężenia potasu we krwi.</p> <p>U pacjentów z chorobą nerek, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, należy często i regularnie kontrolować stężenie potasu we krwi.</p>
Zawał serca (zawał mięśnia sercowego)	Najczęstszymi działaniami niepożądanym eplerenonu są: zawał serca i dolegliwości ze strony serca, takie jak nieregularne bicie serca, niewydolność serca i szybkie bicie serca.	<p>Przed zastosowaniem eplerenonu należy skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjent przyjmuje amiodaron, diltiazem i werapamil (leki stosowane w leczeniu chorób serca i wysokiego ciśnienia tętniczego), gdyż te leki osłabiają metabolizm eplerenonu, wydłużając w ten sposób jego działanie na organizm.</p> <p>Stężenie potasu we krwi należy skontrolować przed rozpoczęciem leczenia eplerenonem, w pierwszym tygodniu leczenia i po miesiącu od rozpoczęcia leczenia lub po zmianie dawki.</p> <p>U pacjentów z niewydolnością serca po przebytych zawale serca, eplerenon należy stosować biorąc pod uwagę stężenie potasu we krwi. Leczenie eplerenonem należy zazwyczaj rozpoczynać w ciągu 3 do 14 dni od rozpoznania ostrego zawału serca.</p>
Świąd	Świąd jest częstym działaniem niepożądanym eplerenonu.	Eplerenonu nie wolno stosować u pacjentów z uczuleniem na eplerenon lub na którykolwiek z pozostałych składników leku.

Zaburzenia czynności nerek	<p>Ryzyko hiperkaliemii zwiększa się wraz z osłabieniem czynności nerek, dlatego jest większe u osób w podeszłym wieku, gdyż czynność nerek pogarsza się z wiekiem. Ryzyko to może być dodatkowo zwiększone u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, chorobą nerek lub cukrzycą.</p> <p>Częstymi działaniami niepożądanymi eplerenonu są: nieprawidłowa czynność nerek, zwiększone stężenie mocznika we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (co może wskazywać na zaburzenia czynności nerek) i zapalenie nerek.</p>	<p>Eplerenonu nie wolno stosować u pacjentów przyjmujących leki moczopędne oszczędzające potas lub suplementy potasu ze względu na zwiększone ryzyko dużego stężenia potasu we krwi.</p> <p>Eplerenonu nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.</p> <p>Przed przyjęciem eplerenonu należy skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjent ma chorobę nerek lub przyjmuje takrolimus lub cyklosporynę, gdyż te leki mogą spowodować zaburzenia czynności nerek i zwiększyć w ten sposób ryzyko dużego stężenia potasu we krwi.</p> <p>Pacjenci z łagodną chorobą nerek powinni rozpocząć leczenie od jednej tabletki 25 mg raz na dobę, a u pacjentów z umiarkowaną chorobą nerek początkową dawką jest jedna tabletki 25 mg przyjmowana co drugi dzień.</p> <p>Pacjentów przyjmujących eplerenon i NLPZ należy odpowiednio nawadniać i skontrolować czynność nerek przed rozpoczęciem leczenia, gdyż NLPZ mogą spowodować niewydolność nerek.</p> <p>U pacjentów z chorobą nerek, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, należy często i regularnie kontrolować stężenie potasu we krwi.</p>
----------------------------	--	--

Tabela 5-6 Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane
Interakcja z substancjami, które hamują albo nasilają działanie klasy leków uczestniczących w przekształceniu leku do jego czynnej postaci lub postaci łatwiej usuwalnej z	Eplerenonu nie wolno stosować u pacjentów przyjmujących leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (ketokonazol lub itraconazol), leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności HIV (nelfinawir lub rytonawir), antybiotyków stosowanych w leczeniu zakażeń bakteryjnych (klarytromycyna lub telitromycyna) lub nefazodonu stosowanego w leczeniu depresji, gdyż wymienione leki osłabiają

<p>organizmu (Interakcja z inhibitorami lub induktorami CYP3A4)</p>	<p>metabolizm eplerenonu, wydłużając w ten sposób jego działanie na organizm.</p> <p>Przed zastosowaniem eplerenonu należy skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjent przyjmuje erytromycynę (lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych), sakwinawir (lek przeciwwirusowy stosowanych w leczeniu zakażenia HIV), flukonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych), amiodaron, diltiazem i werapamil (leki stosowane w leczeniu chorób serca i wysokiego ciśnienia tętniczego), gdyż wymienione leki osłabiają metabolizm eplerenonu, wydłużając w ten sposób jego działanie na organizm.</p> <p>Należy skonsultować się z lekarzem przed zastosowaniem eplerenonu razem z zieleń dziurawca (lekiem roślinnym), ryfampicyną (lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych), karbamazepiną, fenytoiną i fenobarbitem (leki stosowane w leczeniu padaczki), gdyż wymienione leki mogą nasilić metabolizm eplerenonu, osłabiając jego działanie.</p>
<p>Interakcja z innymi lekami, które wpływają na czynność nerek</p>	<p>Eplerenonu nie wolno stosować u pacjentów z dużym stężeniem potasu we krwi lub przyjmujących leki moczopędne oszczędzające potas albo suplementy potasu. Zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia potasu we krwi i czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, np. u osób w podeszłym wieku. Eplerenonu nie należy stosować razem z inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE) i antagonistą receptora angiotensyny (ARB).</p> <p>Przed zastosowaniem eplerenonu należy skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjent przyjmuje takrolimus albo cyklosporynę (gdyż mogą powodować zaburzenia czynności nerek i zwiększać w ten sposób ryzyko dużego stężenia potasu we krwi), NLPZ (gdyż mogą spowodować zaburzenia czynności nerek) lub trimetoprym (gdyż może zwiększać ryzyko dużego stężenia potasu we krwi).</p> <p>Zalecane jest częste i regularne kontrolowanie stężenia potasu we krwi, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku.</p>
<p>Interakcja z innymi lekami, które zwiększają ryzyko dużego stężenia potasu we krwi (Interakcja z lekami, które mogą zwiększyć ryzyko hiperkaliemii)</p>	<p>Ze względu na ryzyko zwiększenia stężenia potasu we krwi, eplerenonu nie wolno stosować u pacjentów przyjmujących leki stosowane w leczeniu niektórych chorób serca lub nadciśnienia tętniczego (zwiększenia ciśnienia krwi) [tzw. inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) i antagoniści receptora angiotensyny (ARB)]</p> <p>Ze względu na zwiększone ryzyko hiperkaliemii, po rozpoczęciu leczenia eplerenonem nie zaleca się stosowania suplementów potasu i leków moczopędnych oszczędzających potas.</p> <p>Należy skonsultować się z lekarzem przed zastosowaniem cyklosporyny, takrolimusu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), gdyż mogą one spowodować zaburzenia czynności nerek i zwiększyć w ten sposób ryzyko dużego stężenia potasu we krwi. Jednoczesne stosowanie trimetoprymu z eplerenonem zwiększa ryzyko dużego stężenia potasu we krwi, dlatego należy kontrolować stężenie potasu we krwi i czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u osób w podeszłym wieku</p>

Wysypka	Eplerenonu nie wolno stosować u pacjentów z uczuleniem na eplerenon lub na którykolwiek z pozostałych składników leku. Wysypka jest częstym działaniem niepożądanym eplerenonu.
---------	--

Tabela 5-7 Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne dane
Stosowanie w okresie ciąży i karmienia piersią	Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem eplerenonu. Nie oceniono działania eplerenonu u kobiet w ciąży. Nie wiadomo, czy eplerenon przenika do mleka kobiecego. Należy poradzić się lekarza, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie leku.
Stosowanie u dzieci i młodzieży	Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności eplerenonu u dzieci i młodzieży. Nie badano działania eplerenonu u dzieci z niewydolnością serca. Nie badano działania eplerenonu u dzieci w wieku poniżej 4 lat z wysokim ciśnieniem tętniczym, gdyż badanie z udziałem starszych dzieci wykazało brak skuteczności.
Stosowanie u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby	Eplerenonu nie wolno stosować u pacjentów z ciężką chorobą wątroby. Jeśli pacjent ma chorobę wątroby, przed przyjęciem eplerenonu powinien skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.
Stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek	Eplerenonu nie wolno stosować u pacjentów z ciężką chorobą nerek. Jeśli pacjent ma chorobę nerek, przed przyjęciem eplerenonu powinien skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

5.2.5 Część VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), w której zawarte są szczegółowe informacje przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych fachowych pracowników ochrony zdrowia, i dotyczące stosowania leku, zagrożeń i zaleceń w celu ich zminimalizowania. Skróconą wersję ChPL w potocznym języku stanowi ulotka dla pacjenta. Metody przedstawione w obu dokumentach uznaje się za rutynowe sposoby minimalizacji ryzyka.

Dla tego leku nie ma dodatkowych metod minimalizacji ryzyka.

5.2.6 Część VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie ma.

5.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzanych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Tabela 5-8 Główne zmiany w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja	Data	Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa	Komentarz
--------	------	--------------------------------------	-----------

2.0	12 maja 2016		Uaktualnienie zgodnie z: CZ/H/0383/001-002/IB/011, Notification with grounds received from SUKL: Inclusion of Part II Module SV and Part VI Chapter 2.7.
-----	--------------	--	---

Źródła:

[Bui AL, 2011] Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2011;8(1):30-41.

[Mosterd A, 2007] Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart 2007;93(9):1137-46.

[Pitt B, 2003] Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med. 2003;348(14):1309-21.

[Tendera M, 2005] Tendera M. Epidemiology, treatment, and guidelines for the treatment of heart failure in Europe. Eur Heart J Suppl. 2005;7(Suppl J):J5-J9.

[Zannad F, 2011] Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011;364(1):11-21.