


CHOROBY CYWILIZACYJNE W PRAKTYCE LEKARSKIEJ

KARDIOLOGIA *i* DIABETOLOGIA



Terapia eplerenonem u chorych
z niewydolnością serca –
kiedy i komu?

Publikacja ukazała się dzięki wsparciu firmy



Terapia eplerenonem u chorych z niewydolnością serca – kiedy i komu?

Eplerenone in patients with heart failure

TEKST: dr n. med. Monika Koziel
I Oddział Kardiologii i Angiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

STRESZCZENIE

Wytyczne dotyczące niewydolności serca zostały opublikowane w 2016 r. przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (European Society of Cardiology – ESC). Zalecono w nich stosowanie antagonistów receptora mineralokortykoidowego u chorych z objawową (II–IV klasa czynnościowa według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego) niewydolnością serca z upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF < 40%), u których występują objawy pomimo stosowania inhibitora konwertazy angiotensyny i leku β -adrenolitycznego. Podkreślono w nich również redukcję objawów, ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca i ryzyka zgonu związane z wdrożeniem powyższego leczenia.

ABSTRACT

European Society of Cardiology published the guidelines on heart failure in 2016. Mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) is recommended for individuals with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction, who remain symptomatic despite treatment with a beta-blocker and an angiotensin-converting enzyme inhibitor. It should be emphasized that MRA reduces the risk of hospitalization due to heart failure and reduces the risk of death.

SŁOWA KLUCZOWE:

- antagoniści receptora mineralokortykoidowego
- eplerenon
- niewydolność serca

KEYWORDS:

- mineralocorticoid receptor antagonists
- eplerenone
- heart failure

Szacuje się, że częstość występowania niewydolności serca wynosi 1–2% populacji osób dorosłych, natomiast wśród osób powyżej 70. roku życia wzrasta do $\geq 10\%$ [1]. W związku ze skalą zachorowań na niewydolność serca, jej skuteczne leczenie obejmuje poprawę stanu klinicznego chorych, ich wydolności wysiłkowej, jakości życia oraz zapobieganie hospitalizacjom z powodu zaostrzenia niewydolności serca, a także zmniejszenie śmiertelności całkowitej.

U kogo i kiedy stosować antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA)?

Według aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (European Society of Cardiology – ESC) dotyczących niewydolności serca, antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA) są zaleceni u chorych z objawową (II–IV klasa czynnościowa według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego)

niewydolnością serca z upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF < 40%), u których występują objawy pomimo stosowania inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI) i leku β -adrenolitycznego. Wyżej wymienione leczenie ma na celu redukcję objawów, ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca i ryzyka zgonu [2–6].

MRA (spironolakton i eplerenon) blokują receptory wiążące aldosteron oraz receptory wiążące inne hormony steroidowe (np. androgeny, kortykosteroidy). Aldosteron wiąże się z receptorami mineralokortykoidowymi w kanałkach dalszych i cewkach zbiorczych nefronu, aktywuje pompę sodowo-potasową, prowadzi do reabsorpcji sodu i wody oraz zwiększenia wydalania potasu i jonów wodorowych, co powoduje wzrost ciśnienia tętniczego. Ponadto aldosteron moduluje ekspresję genów powodujących remodeling mięśnia sercowego i naczyń krwionośnych oraz stymulujących proliferację mięśniówki gładkiej. Wywiera on bezpośredni wpływ naczynioskurczowy, a w mieszanych mechanizmach pobudza reakcję zapalną, zwiększa stres oksydacyjny, redukuje biodostępność tlenu azotu i reaktywność naczyń krwionośnych oraz powoduje odkładanie kolagenu i stymulację tworzenia tkanki łąkowej [7, 8]. Charakteryzuje go także częściowa zdolność do stymulacji receptorów dla angiotensyny. Zatem zablokowanie działania aldosteronu nie tylko łączy się z obniżeniem wartości ciśnienia tętniczego, lecz także wywołuje wiele innych, korzystnych działań w układzie sercowo-naczyniowym.

Eplerenon w badaniach naukowych

Podstawą do stosowania eplerenonu w praktyce klinicznej są wyniki badań: EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) i EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) [4, 5].

Pierwsze z badań – EPHEUS – dotyczyło pacjentów po przebytych świeżym zawale serca, z dysfunkcją skurczową lewej komory (LVEF \leq 40%) i klinicznymi objawami niewydolności serca. Do badania włączono również chorych na cukrzycę spełniających dwa pierwsze z powyżej wymienionych kryteriów. Dodanie eplerenonu do terapii chorych z optymalnie leczoną niewydolnością serca zmniejsza ich śmiertelność całkowitą, redukuje zgon lub hospitalizację z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon sercowo-naczyniowy oraz nagły zgon [5].

Badanie EMPHASIS-HF objęło pacjentów w wieku powyżej 55 lat, z objawową niewydolnością serca (II klasa czynnościowa według Nowojorskiego Towarzystwa

Kardiologicznego), z LVEF nie większą niż 30% (lub 35% w przypadku czasu trwania zespołu QRS > 130 ms w zapisie elektrokardiograficznym), leczonych ACEI lub antagonistą receptora dla angiotensyny II i lekiem β -adrenolitycznym w maksymalnych tolerowanych dawkach. Eplerenon w badaniu EMPHASIS-HF zmniejszał ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, redukował śmiertelność całkowitą lub hospitalizację z powodu niewydolności serca. Jego stosowanie zmniejszało także śmiertelność całkowitą, zgon sercowo-naczyniowy i hospitalizację z dowolnej przyczyny [4].

Kiedy należy zachować ostrożność w stosowaniu MRA?

Stosując MRA, należy zachować ostrożność w przypadku chorych z istotną hiperkaliemią (potas > 5,0 mmol/l), istotnej dysfunkcji nerek [kreatynina > 221 μ mol/l lub > 2,5 mg/dl lub w przypadku szacowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²]. Ostrożność podczas terapii MRA należy zachować także, stosując:

- ACEI lub antagonistów receptora dla angiotensyny lub inhibitory reniny,
- suplementy potasu, leki diuretyczne oszczędzające potas (np. tiamteren, amilorid),
- niesterydowe leki przeciwzapalne,
- zamienniki soli z dużą zawartością potasu,
- trimetoprim, trimetoprim/sulfametoksazol,
- inhibitory CYP3A4, takich jak itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, klaritromycyna, telitromycyna, ritonawir i nalfinawir (w przypadku stosowania eplerenonu).

Działania niepożądane

Terapia spironolaktonem jest związana ze znaczną częstością występowania działań niepożądanych, takie jak zaburzenia libido, ginekomastia, zaburzenia cyklu miesiączkowego u kobiet, spadek potencji u mężczyzn oraz agranulocytoza. W przypadku eplerenonu nie obserwowano ww. działań niepożądanych (tabela 1). Według publikowanych danych, ginekomastia i mastodynia była obserwowana u około 10% chorych leczonych spironolaktonem [9]. Pozostałe ww. działania niepożądane występowały częściej w przypadku stosowania spironolaktonu niż eplerenonu.

W wytycznych ESC dotyczących niewydolności serca żaden z MRA nie jest preferowany, ponieważ leki te

Tabela 1. Właściwości kliniczne i farmakologiczne eplerenonu i spironolaktonu

Właściwości farmakodynamiczne	Eplerenon	Spironolakton
powinowactwo do receptora dla mineralokortykoidów	+	++
powinowactwo do receptorów dla glikokortykoidów, progesteronu i androgenów	-	+
Właściwości farmakokinetyczne		
okres półtrwania	4–6 h	14–16,5 h dla aktywnych metabolitów
występowanie aktywnych metabolitów	-	+
wiązanie z białkami osocza	50%	90%
indukcja enzymów mikrosomalnych (układu cytochromu P-450)	-	+
hamowanie glikoproteiny P	-	+
Interakcje z lekami i pożywieniem		
digoksyna	-	+
statyna*	-	?
pokarm	-	+

* W modelach doświadczalnych statyny w połączeniu ze spironolaktonem istotnie zmniejszały się stężenia hormonów steroidowych.

cechują się podobną skutecznością w zakresie poprawy rokowania. Warto jednak podkreślić, że eplerenon daje mniej działań niepożądanych niż spironolakton.

Dawka i stosowanie

Początkowa dawka eplerenonu powinna wynosić jeden raz 25 mg na dobę. Po 4–8 tygodniach należy rozważyć zwiększenie dawki do dawki docelowej wynoszącej jeden raz 50 mg na dobę. Po 1 i 4 tygodniach od wdrożenia leczenia lub zwiększenia dawki należy skontrolować czynność nerek i stężenie elektrolitów. Kolejne ww. badania należy wykonać po 8 i 12 tygodniach, 6, 9 i 12 miesiącach. Następne kontrolne badania biochemiczne powinno się wykonywać co 4 miesiące. Jeśli zaobserwuje się wzrost wartości potasu > 5,5 mmol/l lub kreatyniny > 221 µmol/l

(> 2,5 mg/dl lub spadku GFR < 30 ml/min/1,73 m²), powinno się zmniejszyć dawkę MRA o połowę i ostrożnie monitorować pacjenta. Z kolei w przypadku wzrostu wartości potasu do > 6,0 mmol/l lub kreatyniny > 310 µmol/l (> 3,5 mg/dl lub spadku GFR < 20 ml/min/1,73 m²), należy przerwać stosowanie MRA.

Podsumowanie

Eplerenon posiada udokumentowaną w badaniach klinicznych skuteczność i ugruntowaną pozycję w aktualnych wytycznych ESC. Pomimo porównywalnej skuteczności eplerenonu i spironolaktonu w zakresie poprawy rokowania chorych z niewydolnością serca, eplerenon wiąże się z mniejszą liczbą działań niepożądanych niż spironolakton.

PIŚMIENICTWO

1. Mosterd A., Hoes A.W., Cli(9): 1137–1146.
2. Ponikowski P. et al., 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; 37(27): 2129–2200.
3. Pitt B. et al., The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999; 341(10): 709–717.
4. Zannad F. et al., Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011; 364(1): 11–21.
5. Pitt B. et al., Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 348(14): 1309–1321.
6. Montalescot G. et al., Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. Eur Heart J 2014; 35(34): 2295–2302.
7. Brown N.J., Eplerenone: cardiovascular protection. Circulation 2003; 107(19): 2512–2518.
8. Maron B.A., Leopold J.A., Aldosterone receptor antagonists: effective but often forgotten. Circulation 2010; 121(7): 934–939.
9. Garthwaite S.M., McMahon E.G., The evolution of aldosterone antagonists. Mol Cell Endocrinol 2004; 217(1–2): 27–31.



espiro[®]

eplerenon

Espiro (eplerenonum). Skład i postać: 1 tabletka powlekana zawiera odpowiednio 25 mg lub 50 mg eplerenonu oraz substancję pomocniczą o znanym działaniu – laktozę jednowodną odpowiednio: 39,51 mg i 79,02 mg.

Wskazania: Eplerenon jest wskazany jako terapia dodana do standardowego leczenia obejmującego stosowanie beta-adrenolityków, w celu zmniejszenia ryzyka umieralności i zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów w stanie stabilnym z zaburzeniem czynności lewej komory serca (LVEF [frakcja wyrzutowa lewej komory] $\leq 40\%$) oraz klinicznymi objawami niewydolności serca po przebyłym niedawno zawale serca oraz jako terapia dodana do standardowego leczenia, w celu zmniejszenia ryzyka umieralności i zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych u dorosłych pacjentów z (przewlekłą) niewydolnością serca (klasa II wg NYHA) oraz z zaburzeniami czynności lewej komory serca (LVEF $\leq 30\%$).

Dawkowanie i sposób podawania: Dawkowanie: W celu umożliwienia indywidualnego dostosowywania dawki dostępne są tabletki zawierające 25 mg i 50 mg substancji czynnej. Maksymalna dawka wynosi 50 mg na dobę. Pacjenci z niewydolnością serca po przebyłym 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, 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. U pacjentów, u których stężenie potasu w surowicy wynosi $> 5,0$ mmol/l, nie należy rozpoczynać dawki początkowej u osób w wieku podeszłym nie jest konieczne. Z powodu osłabionej czynności nerek związanej z wiekiem, u osób w wieku podeszłym występuje zwiększone ryzyko hiperkalemii. To ryzyko może być dodatkowo zwiększone przez współistniejące choroby, które zwiększają ekspozycję organizmu na produkt leczniczy, w szczególności przez łagodną do umiarkowanej niewydolność wątroby. Zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy. Niewydolność nerek – nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek. Zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy oraz dostosowanie dawki. 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. Zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy. Brak dowodów na skuteczność stosowania eplerenonu u dzieci i młodzieży. Pacjenci w podeszłym wieku – dostosowanie dawki początkowej u osób w wieku podeszłym nie jest konieczne. Z powodu osłabionej czynności nerek związanej z wiekiem, u osób w wieku podeszłym występuje zwiększone ryzyko hiperkalemii. To ryzyko może być dodatkowo zwiększone przez współistniejące choroby, które zwiększają ekspozycję organizmu na produkt leczniczy, w szczególności przez łagodną do umiarkowanej niewydolność wątroby. Zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy oraz dostosowanie dawki. Niewydolność nerek – nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. Z powodu zwiększenia ekspozycji organizmu na eplerenon u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby, zaleca się u tych pacjentów częste i regularne kontrole stężenia potasu w surowicy, szczególnie gdy są to pacjenci w wieku podeszłym. Pacjenci przyjmujący inne produkty lecznicze – w przypadku jednoczesnego stosowania słabych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4, np. amidonaru, diltiazemu i werapamilu, leczenie można rozpocząć od dawki 25 mg raz na dobę. Dawka nie powinna być większa niż 25 mg raz na dobę. Eplerenon może być podawany podczas lub niezależnie od posiłków. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Stężenie potasu w surowicy przed rozpoczęciem leczenia $> 5,0$ mmol/l. Ciężka niewydolność nerek, szczeniowy 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, preparatów potasu lub silnych inhibitorów CYP3A4 (np. itrakonazol, ketokonazol, rytonawir, neflfinawir, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon). Leczenie skojarzone inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE) i antagonistą receptora angiotensyny II (ARB) i eplerenonem. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** Hiperkalemia: Ze względu na mechanizm działania eplerenonu, podczas jego stosowania może wystąpić hiperkalemia. Należy monitorować stężenie potasu w surowicy u wszystkich pacjentów na początku leczenia oraz po zmianie dawki. W trakcie dalszego leczenia okresowe monitorowanie stężenia potasu jest szczególnie zalecane u pacjentów narażonych na rozwój hiperkalemii takich jak pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z niewydolnością nerek oraz pacjenci z cukrzycą. Stosowanie preparatów potasu po rozpoczęciu leczenia eplerenonem nie jest zalecane ze względu na zwiększone ryzyko hiperkalemii. Wykazano, że zmniejszenie dawki eplerenonu zmniejsza stężenie potasu w surowicy. Jedno badanie wykazało, że dodanie hydrochlorotiazyd do leczenia eplerenonem kompensuje zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Stosowanie eplerenonu łącznie z inhibitorami konwertazy angiotensyny I (lub) antagonistami receptora angiotensyny II może zwiększać ryzyko wystąpienia hiperkalemii. Nie należy stosować eplerenonu jednocześnie z inhibitorami konwertazy angiotensyny oraz antagonistami receptora dla angiotensyny II. Zaburzona czynność nerek: Stężenie potasu należy regularnie monitorować u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, także z mikroalbuminurią w przebiegu cukrzycy. Ryzyko hiperkalemii zwiększa się wraz ze zmniejszeniem wydolności nerek. Dane z badania EPHEBUS dotyczące pacjentów z cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią są ograniczone, jednak zaobserwowano zwiększoną częstość występowania hiperkalemii w tej grupie pacjentów. Z tego względu pacjenci ci powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności. Eplerenon nie jest eliminowany przez hemodializę. Zaburzona czynność wątroby: Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia potasu w surowicy powyżej 5,5 mmol/l u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby (klasa A i B w skali Child Pugh). Należy monitorować stężenie elektrolitów u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby. Nie badano stosowania eplerenonu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, w związku z czym jest ono przeciwwskazane. Substancje indukujące CYP3A4: Jednoczesne stosowanie eplerenonu z substancjami silnie indukującymi CYP3A4 nie jest zalecane. Należy unikać stosowania litu, cyklosporyny, takrolimusu podczas leczenia eplerenonem. Laktoza: Tabletki zawierają laktozę i nie powinny być stosowane u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Sód: Espiro zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane:** W dwóch badaniach (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study [EPHEBUS] i Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure [EMPHASIS-HF]), ogólna częstość występowania objawów niepożądanych po zastosowaniu eplerenonu była podobna do obserwowanej po przyjęciu placebo. Działania niepożądane podane poniżej (podejrzewa się ich związek z leczeniem, gdyż występowały częściej niż w grupie otrzymującej placebo lub są ciężkie i występowały istotnie częściej niż w grupie otrzymującej placebo) były obserwowane po wprowadzeniu eplerenonu do obrotu. Działania niepożądane zostały pogrupowane według układów i narządów, których dotyczą oraz bezwzględnej częstości. Częstości określono następująco: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: Niezbyt często: odmiedniczkowe zapalenie nerek, zakażenie, zapalenie gardła. Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Niezbyt często: eozynofilia. Zaburzenia endokrynologiczne: Niezbyt często: niedoczynność tarczycy. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Często: hiperkalemia, hipercholesterolemia. Niezbyt często: hiponatremia, odwodnienie, hipertriglicerydemia. Zaburzenia psychiczne: Niezbyt często: bezsenność. Zaburzenia układu nerwowego: Często: omdlenie, zawroty głowy, ból głowy. Niezbyt często: niedoczulica. Zaburzenia serca: Często: lewokomorowa niewydolność serca, migotanie przedsionków. Niezbyt często: tachykardia. Zaburzenia naczyniowe: Często: niedociśnienie tętnicze. Niezbyt często: zakrzepica tętnic kończyn, niedociśnienie ortostatyczne. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Często: kaszel. Zaburzenia żołądka i jelit: Często: biegunka, nudności, zaparcie, wymioty. Niezbyt często: wzdęcie. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Często: wysypka, świąd. Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy, nadmierne pocenie. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Często: kurcze mięśni, ból pleców. Niezbyt często: ból mięśni i kości. Zaburzenia nerek i dróg moczowych: Często: niewydolność nerek. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Niezbyt często: zapalenie pęcherzyka żółciowego. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: Niezbyt często: ginekomastia. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Często: osłabienie. Niezbyt często: złe samopoczucie. Badania diagnostyczne: Często: zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi. Niezbyt często: zmniejszenie ilości receptora naskórkowego czynnika wzrostu, zwiększenie stężenia glukozy we krwi. W badaniu EPHEBUS odnotowano większą liczbę przypadków udaru mózgu wśród osób w bardzo podeszłym wieku (≥ 75 lat). Nie było jednak istotnej różnicy statystycznej między częstością występowania udaru w grupie otrzymującej eplerenon (30) wobec grupy otrzymującej placebo (22). W badaniu EMPHASIS-HF liczba przypadków udaru mózgu u chorych w bardzo podeszłym wieku (≥ 75 lat) wyniosła 9 w grupie pacjentów stosujących eplerenon i 8 w grupie przyjmującej placebo. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa; tel.: +48 22 49 21 301; faks: +48 22 49 21 309; strona internetowa: <https://smz.uzdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Espiro: 25 mg, 50 mg odpowiednio nr: 20068, 20069 wydane przez M.Z. Dodatkowych informacji o leku udziela: Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o., ul. Bobrowiecka 6, 00-728 Warszawa; tel.: +48 22 364 61 00; faks: +48 22 364 61 02; www.polpharma.pl. Lek wydawany na podstawie recepty. CHPL: 2020.05.28.

ESP/160/10-2020

**espiro**[®]
eplerenon

być czy żyć!



Espiro pozwoli ŻYĆ a nie tylko być pacjentom z pozawałową niewydolnością serca i niewydolnością serca NYHA II