

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inspira, 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

Inspira, 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 25 mg eplerenooni.

Üks tablett sisaldab 50 mg eplerenooni.

INN. *Eplerenonum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks 25 mg tablett sisaldab 35.7 mg laktoosmonohüdraati (vt lõik 4.4).

Üks 50 mg tablett sisaldab 71.4 mg laktoosmonohüdraati (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

25 mg tablett: kollane tablett, mille ühel küljel on märgistus "Pfizer" ning teisel küljel "25" ja selle kohal "NSR".

50 mg tablett: kollane tablett, mille ühel küljel on märgistus "Pfizer" ning teisel küljel "50" ja selle kohal "NSR".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Eplerenoon on näidustatud:

- kardiovaskulaarse suremuse ja haigestumuse riski vähendamiseks lisaks beetablokaatoreid sisaldavale standardravile hiljutise müokardiinfarkti järgse vasaku vatsakese düsfunktsiooni (LVEF on väiksem kui 40%) ja südamepuudulikkusega stabiilsetel patsientidel.
- kardiovaskulaarse suremuse ja haigestumuse riski vähendamiseks lisaks optimaalsele standardravile NYHA II klassi (kroonilise) südamepuudulikkuse ning vasaku vatsakese süstoolse düsfunktsiooniga (LVEF on väiksem kui 30%) täiskasvanud patsientidel (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annuse individuaalseks kohandamiseks on saadaval 25 mg ja 50 mg tabletid. Maksimaalne ööpäevane annus on 50 mg.

Müokardiinfarkti järgse südamepuudulikkusega patsientidel:

Eplerenooni soovitatav säilitusannus on 50 mg üks kord ööpäevas. Ravi tuleb alustada annusega 25 mg üks kord ööpäevas ja seejärel tiitrida annust eelistatavalt 4 nädala jooksul säilitusannuseni

50 mg üks kord ööpäevas, võttes arvesse seerumi kaaliumisisaldust (vt tabel 1). Eplerenoonravi alustatakse tavaliselt 3...14 päeva jooksul pärast ägedat müokardiinfarkti.

NYHA II klassi (kroonilise) südamepuudulikkusega patsientidel:

Kroonilise südamepuudulikkusega NYHA II klassi patsientidel tuleb ravi alustada annusega 25 mg üks kord ööpäevas ja seejärel tiitrida annust eelistatavalt 4 nädala jooksul sihtannuseni 50 mg üks kord ööpäevas. Arvesse tuleb võtta seerumi kaaliumisisaldust (vt tabel 1 ja lõik 4.4).

Patsientidel, kelle seerumi kaaliumisisaldus on $>5,0$ mmol/l ei tohi eplerenoonravi alustada (vt lõik 4.3).

Seerumi kaaliumisisaldust tuleb mõõta enne eplerenoonravi alustamist, ravi esimesel nädalal ja üks kuu pärast ravi algust või annuse muutmist. Seejärel tuleb seerumi kaaliumisisaldust mõõta vajadusel perioodiliselt.

Pärast ravi algust tuleb annust kohandada vastavalt seerumi kaaliumisisaldusele, nagu näidatud tabelis 1.

Tabel 1. Annuse kohandamine pärast ravi algust

Seerumi kaaliumisisaldus (mmol/l)	Tegevus	Annuse kohandamine
$<5,0$	Suurendamine	25 mg üle päeva kuni 25 mg üks kord ööpäevas 25 mg üks kord ööpäevas kuni 50 mg üks kord ööpäevas
5,0...5,4	Säilitamine	Annust ei ole vaja kohandada
5,5...5,9	Vähendamine	50 mg üks kord ööpäevas kuni 25 mg üks kord ööpäevas 25 mg üks kord ööpäevas kuni 25 mg üle päeva 25 mg üle päeva kuni ravi katkestamiseni
$\geq 6,0$	Ravi katkestamine	Manustamist ei toimu

Pärast eplerenoonravi katkestamist seerumi kaaliumisisalduse tõttu $\geq 6,0$ mmol/l võib eplerenooni manustamist uuesti alustada annusega 25 mg üle päeva alles siis, kui seerumi kaaliumisisaldus langeb alla 5,0 mmol/l.

Lapsed

Eplerenooni ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2.

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel ei ole algannust vaja kohandada. Vanusest tingitud neerufunktsiooni languse tõttu on eakatel patsientidel hüperkaleemia tekkerisk suurem. Risk võib veelgi suurened, kui esinevad ka kaasuvad haigused, mis suurendavad ravimi süsteemset toimet, eriti kerge kuni mõõdukas maksapuudulikkus. Seetõttu soovitatakse perioodiliselt kontrollida seerumi kaaliumisisaldust (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega patsientidel ei ole algannust vaja kohandada. Perioodiliselt soovitatakse kontrollida seerumi kaaliumisisaldust (vt lõik 4.4) ja annuseid kohandada vastavalt tabel 1 järgi.

Mõõduka neerupuudulikkusega (CrCl 30...60 ml/min) patsientidel tuleb ravi alustada annusega 25 mg ülepäeviti ja annust kohandada kaaliumisisalduse alusel (vt tabel 1). Perioodiliselt soovitatakse kontrollida seerumi kaaliumisisaldust (vt lõik 4.4).

Puuduvad kogemused müokardiinfarkti järgse südamepuudulikkusega patsientidel kreatiini kliirensiga <50 ml/min. Neil patsientidel tuleb eplerenooni kasutada ettevaatlikult.

Annuseid üle 25 mg päevas ei ole uuritud patsientidel, kellel kreatiini kliirens on <50 ml/min.

Raske neerupuudulikkusega patsientidele (CrCl <30 ml/min) on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Eplerenoon ei ole dialüüsitav.

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole algannust vaja kohandada. Eplerenooni suurenenud süsteemse toime tõttu kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel soovitatakse nendel patsientidel, eriti eakatel, kontrollida sagedasti seerumi kaaliumisisaldust (vt lõik 4.4).

Kaasuv ravi

Samaaegse ravi korral nõrga või keskmise tugevusega CYP3A4 inhibiitoritega (nt amiodaroon, diltiaseem ja verapamiil) võib ravi alustada annusega 25 mg üks kord ööpäevas. Annus ei tohi ületada 25 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.5).

Eplerenooni võib manustada koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Patsiendid, kellel ravi alustamisel on seerumi kaaliumisisaldus >5,0 mmol/l.
- Mõõduka kuni raske neerupuudulikkusega patsiendid (eGFR <30 ml minutis 1,73 m² kohta).
- Raske maksapuudulikkusega patsiendid (Child-Pugh' klass C).
- Kaaliumisäästvaid diureetikume, kaaliumi sisaldavaid toidulisandeid või tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid (nt itrakonasool, ketokonasool, ritonaviir, nelfinaviir, klaritromütsiin, telitromütsiin ja nefasodoon) saavad patsiendid (vt lõik 4.5).
- Eplerenoon kombinatsioonis angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitori ja angiotensiini retseptori blokaatoriga (ARB).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüperkaleemia. Eplerenooni kasutamisel võib tema toimemehhanismist tulenevalt tekkida hüperkaleemia. Kõikidel patsientidel tuleb ravi alustamisel ja annuse muutmisel jälgida seerumi kaaliumisisaldust. Seejärel soovitatakse kaaliumisisaldust kontrollida perioodiliselt, eriti hüperkaleemia tekkeriskiga patsientidel, nt eakad patsiendid, neerupuudulikkusega patsiendid (vt lõik 4.2) ja diabeediga patsiendid. Pärast eplerenoonravi alustamist ei soovitata suurenenud hüperkaleemiariski tõttu kasutada kaaliumi sisaldavaid toidulisandeid. On näidatud, et eplerenooni annuse vähendamine alandab seerumi kaaliumisisaldust. Ühes uuringus täheldati, et hüdroklorotiasiidi lisamine eplerenoonravile takistas seerumi kaaliumisisalduse tõusu.

Hüperkaleemia risk võib suureneda, kui eplerenooni kasutatakse kombinatsioonis angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitori ja/või angiotensiini retseptori blokaatoriga (ARB). Angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorit ja angiotensiini retseptori blokaatorit (ARB) ei tohi kasutada kombinatsioonis eplerenooniga (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Neerufunktsiooni kahjustus. Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, sealhulgas diabeetilise mikroalbuminuuriaga patsientidel, tuleb regulaarselt kontrollida seerumi kaaliumisisaldust. Hüperkaleemia tekkerisk suureneb vastavalt neerufunktsiooni langusele. Kuigi 2. tüüpi diabeedi ja

mikroalbuminuuriaga patsientidel läbiviidud EPHESUS uuringu andmed on piiratud, täheldati sellel väikesel arvul patsientidel suuremat hüperkaleemia esinemissagedust. Seetõttu tuleb selliseid patsiente ravida ettevaatusega. Eplerenooni ei saa organismist eemaldada hemodialüüsiga.

Maksafunktsiooni kahjustus. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass A ja B) ei täheldatud seerumi kaaliumisisalduse tõusu üle 5,5 mmol/l. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel tuleb jälgida elektrolüütide sisaldust. Eplerenooni kasutamist raske maksapuudulikkusega patsientidel ei ole hinnatud ja seetõttu on selle kasutamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

CYP3A4 indutseerijad. Eplerenooni ei soovitata manustada koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega (vt lõik 4.5).

Liitiumi, tsüklosporiini ja takroliimuse kasutamist eplerenoonravi ajal tuleb vältida (vt lõik 4.5).

Laktoos. Tabletid sisaldavad laktoosi ja neid ei tohi manustada patsientidele, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Kaaliumisäästvad diureetikumid ja kaaliumi sisaldavad toidulisandid. Hüperkaleemia suurenenud riski tõttu ei tohi eplerenooni manustada patsientidele, kes kasutavad teisi kaaliumisäästvaid diureetikume ja kaaliumi sisaldavaid toidulisandeid (vt lõik 4.3). Kaaliumisäästvad diureetikumid võivad lisaks tugevdada hüpertensioonivastaste ainete ja teiste diureetikumide toimet.

(AKE) inhibiitorid, angiotensiini retseptori blokaatorid (ARB): Hüperkaleemia risk võib suurenedada, kui eplerenooni kasutatakse kombinatsioonis angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitori ja/või angiotensiini retseptori blokaatoriga (ARB). Soovitav on seerumi kaaliumisisalduse ja neerufunktsiooni hoolikas jälgimine, eriti patsientidel, kellel esineb neerufunktsiooni häire risk, näiteks eakatel. Angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorit ja angiotensiini retseptori blokaatorit (ARB) ei tohi kasutada kolmikkombinatsioonis eplerenooniga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Liitium. Ravimite koostoime uuringuid ei ole eplerenooniga läbiviidud. Kuid patsientidel, kes võtavad liitiumiga samaaegselt diureetikume ja AKE inhibiitoreid, on täheldatud liitiumi toksilisust (vt lõik 4.4). Eplerenooni ja liitiumi koosmanustamist tuleb vältida. Kui selline kombineerimine on vajalik, tuleb jälgida liitiumi plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.4).

Tsüklosporiin, takroliimus. Tsüklosporiin ja takroliimus võivad viia neerufunktsiooni halvenemisele ja suurendada hüperkaleemia riski. Eplerenooni ja tsüklosporiini või takroliimuse samaaegset kasutamist tuleb vältida. Kui see on vajalik, tuleb tsüklosporiini ja takroliimuse manustamisel koos eplerenooniga jälgida seerumi kaaliumisisaldust ja kontrollida neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA). MSPVA-ravi võib põhjustada ägedat neerupuudulikkust, eriti eelsoodumusega patsientidel (eakad ja/või dehüdreeritud patsiendid), toimides otseselt glomerulaarfiltratsioonile. Eplerenooni ja MSPVA-d saavad patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud ja enne ravi algust tuleb kontrollida neerufunktsiooni.

Trimetoprim. Trimetoprimi ja eplerenooni koosmanustamine suurendab hüperkaleemia riski. Tuleb jälgida seerumi kaaliumisisaldust ja neerufunktsiooni, eriti neerukahjustusega ja eakatel patsientidel.

Alfa-1-blokaatorid (nt prasosiin, alfusosiin). Kui alfa-1-blokaatoreid manustatakse koos eplerenooniga, võib tugevneda hüpotensiivne toime ja/või tekkida posturaalne hüpotensioon. Koosmanustamisel alfa-1-blokaatoritega soovitatakse patsiente kliiniliselt jälgida posturaalse hüpotensiooni tekkimise suhtes.

Tritsükliilised antidepressandid, neuroleptikumid, amifostiin, baklofeen. Nende ravimitega eplerenooni koosmanustamine võib tugevdada hüpertensioonivastast toimet ja suurendada posturaalse hüpotensiooni tekkeriski.

Glükokortikoidid, tetrakosaktiid. Nende ravimitega eplerenooni koosmanustamine võib tugevdada hüpertensioonivastast toimet (naatriumi- ja vedelikupeetus).

Farmakokineetilised koostoimed

In vitro uuringud näitavad, et eplerenoon ei ole CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 või CYP3A4 isoensüümide inhibiitor. Eplerenoon ei ole P-glükoproteiini substraat ega inhibiitor.

Digoksiin: Kui eplerenooni manustatakse koos digoksiiniga, suureneb digoksiini süsteemne toime (AUC) 16% (90% CI: 4...30%). Ettevaatus on vajalik, kui digoksiini manustatakse annustes, mis on lähedal terapeutilise vahemiku ülemisele piirile.

Varfariin: Varfariiniga ei ole kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid täheldatud. Ettevaatus on vajalik, kui varfariini manustatakse annustes, mis on lähedal terapeutilise vahemiku ülemisele piirile.

CYP3A4 substraadid: CYP3A4 substraatidega (nt midasolaam ja tsisapriid) läbiviidud farmakokineetiliste uuringute tulemused ei näidanud olulisi farmakokineetilisi koostoimeid, kui neid ravimeid manustati koos eplerenooniga.

CYP3A4 inhibiitorid:

-CYP3A4 tugevad inhibiitorid: Kui eplerenooni manustatakse koos ravimitega, mis inhibeerivad CYP3A4 ensüüme, võivad esineda märkimisväärsed koostoimed. Tugev CYP3A4 inhibiitor (ketokonasool 200 mg kaks korda ööpäevas) võib suurendada eplerenooni AUCd 441% (vt lõik 4.3). Eplerenooni kasutamine koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega, nagu ketokonasool, itrakonasool, ritonaviir, nelfinaviir, klaritromütsiin, telitromütsiin ja nefasodoon, on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

-Nõrgad ja keskmised CYP3A4 inhibiitorid: Koosmanustamine erütromütsiini, sakvinaaviiri, amiodarooni, diltiaseemi, verapamiili ja flukonasooliga võib põhjustada märkimisväärsed farmakokineetilisi koostoimeid AUC suurenemisega 98...187%. Seetõttu ei tohi eplerenooni manustamisel koos nõrkade või keskmise tugevusega CYP3A4 inhibiitoritega ületada eplerenooni annust 25 mg (vt lõik 4.2).

CYP3A4 indutseerijad: Eplerenooni manustamine koos naistepunaga (tugev CYP3A4 indutseerija) põhjustab eplerenooni AUC vähenemist 30% võrra. Veelgi ilmekam eplerenooni AUC vähenemine võib esineda koosmanustamisel tugevate CYP3A4 indutseerijatega nagu rifampitsiin. Eplerenooni efektiivsuse vähenemise riski tõttu ei soovitata eplerenooni manustada koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega (rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal, naistepuna) (vt lõik 4.4).

Antatsiidid: Põhinedes kliinilise farmakokineetilise uuringu tulemustele ei ole oodata märkimisväärselt koostoime esinemist, kui eplerenooni manustatakse koos antatsiididega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Eplerenooni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomuuringutes ei ole täheldatud otseseid ega kaudseid kõrvaltoimeid rasedusele, loote arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Eplerenooni ordineerimisel rasedatele tuleb olla ettevaatlik.

Imetamine

Ei ole teada, kas eplerenoon eritub suukaudsel manustamisel inimese rinnapiima. Siiski näitavad prekliinilised andmed, et eplerenoon ja/või selle metaboliidid esinevad roti emapiimas ja et roti järglased, kes sel viisil ravimiga kokku puutusid, arenesid normaalselt. Kuna kõrvaltoimete esinemine

rinnaga toidetavatel imikutel ei ole teada, tuleb otsustada, kas jätkata rinnaga toitmist või katkestada ravimi kasutamine, võttes arvesse ravimi tähtsust emale.

Fertiilsus

Fertiilsuse kohta inimesel andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Eplerenoon ei põhjusta unisust või kognitiivsete funktsioonide häirumist, kuid autot juhtides või masinatega töötades tuleb arvestada sellega, et ravi ajal või esineda uimasust.

4.8 Kõrvaltoimed

Kahes uuringus [*Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study* (EPHESUS) ja *Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure* (EMPHASIS-HF)] oli eplerenooni puhul teatatud üldine kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane platseebo puhul esinevaga. Kõige sagedasem kõrvaltoime, millest teatati EMPHASIS-HFi uuringus, oli hüperkaleemia esinemissagedusega 8,7% eplerenooni ja 4% platseebo puhul.

Allpool toodud kõrvaltoimed on sellised, millel arvatakse olevat seos ravimiga ning mille esinemissagedus oli suurem kui platseebo puhul, või mis on tõsised ja mille esinemissagedus ületab oluliselt platseebo puhul esinenuid või mis on leitud turuletulekujärgse järelevalve käigus.

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide ja esinemissageduste kaupa. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA süsteemi organklassid	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid <i>Sage</i> <i>Aeg-ajalt</i>	infektsioon püelonefriit, neelupõletik
Vere ja lümfisüsteemi häired <i>Aeg-ajalt</i>	eosinofiilia
Endokriinsüsteemi häired <i>Aeg-ajalt</i>	kilpnäärme alatalitus
Ainevahetus- ja toitumishäired <i>Sage</i> <i>Aeg-ajalt</i>	hüperkaleemia (vt lõigud 4.3 ja 4.4) hüponatreemia, dehüdratsioon, hüperkolesteroleemia, hüpertriglütserideemia
Psühhiaatrilised häired <i>Aeg-ajalt</i>	unetus
Närvisüsteemi häired <i>Sage</i> <i>Aeg-ajalt</i>	pearinglus, süngoop peavalu, nõrgenenud tundlikkus
Südame häired <i>Sage</i> <i>Aeg-ajalt</i>	müokardinfarkt vasaku vatsakese puudulikkus, kodade virvendus, tahhükardia
Vaskulaarsed häired <i>Sage</i> <i>Aeg-ajalt</i>	hüpotensioon jäseme arteriaalne tromboos, ortostaatiline hüpotensioon

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired <i>Sage</i>	köha
Seedetrakti häired <i>Sage</i> <i>Aeg-ajalt</i>	kõhulahtisus, iiveldus, kõhukinnisus oksendamine, kõhupuhitus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused <i>Sage</i> <i>Aeg-ajalt</i> <i>Teadmata</i>	lööve, sügelus liighigistamine angioödeem
Lihask-, skeleti ja sidekoe kahjustused <i>Sage</i> <i>Aeg-ajalt</i>	lihasspasmid, lihas-luukonna valu seljavalu
Neerude ja kuseteede häired <i>Sage</i>	neerufunktsiooni kahjustus (vt lõigud 4.4 ja 4.5)
Maksa ja sapiteede häired <i>Aeg-ajalt</i>	sapipõiepõletik
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired <i>Aeg-ajalt</i>	günekomastia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid <i>Aeg-ajalt</i>	asteenia, halb enesetunne
Uuringud <i>Sage</i> <i>Aeg-ajalt</i>	vere suurenenud ureasisaldus vere suurenenud kreatiniinisaldus, epidermaalse kasvufaktori retseptori vähenemine, vere suurenenud glükoosisaldus

EPHESUSE uuringus esines arvuliselt rohkem insuldijuhte väga eakate patsientide rühmas (≥ 75 aastat vanad). Siiski ei olnud statistiliselt olulist erinevust insuldi esinemissageduses eplerenoonirühma (30) ja platseeborühma (22) vahel. Uuringus EMPHASIS-HF oli väga eakatel patsientidel (≥ 75 -aastased) insulte 9 eplerenoonirühmas ja 8 platseeborühmas.

4.9 Üleannustamine

Eplerenooni üleannustamisega seotud kõrvaltoimete juhtudest inimestel ei ole teatatud. Kõige tõenäolisemateks üleannustamise nähtudeks inimestel võiks olla hüpotensioon või hüperkaleemia. Eplerenooni ei saa organismist eemaldada hemodialüüsiga. On näidatud, et eplerenoon seondub ulatuslikult puusõega. Kui esineb sümptomaatiline hüpotensioon, tuleks alustada toetavat ravi. Kui esineb hüperkaleemia, tuleks kasutada standardset ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: aldosterooni antagonistid
ATC-kood: C03DA04

Toimemehhanism

Eplerenoon seondub suhteliselt selektiivselt inimese rekombinantsete mineralokortikoidireseptoritega, võrreldes seondumisega inimese rekombinantsete glükokortikoidi-, progesterooni- ja androgeenireseptoritega. Eplerenoon takistab reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS), mis on seotud vererõhu regulatsiooni ja kardiovaskulaarse haiguse patofüsioloogiaga, võtmeensüümi aldosterooni seondumist.

Farmakodünaamilised toimed

On näidatud, et eplerenoon põhjustab plasma reniini ja seerumi aldosterooni sisalduse püsivat suurenemist, mis on tingitud sellest, et inhibeeritakse aldosterooni negatiivne regulatoorne tagasiside reniini sekretsioonile. Sellest tulenev reniini aktiivsuse suurenemine plasmas ja veres ringleva aldosterooni taseme suurenemine ei ületa eplerenooni toimet.

Kroonilise südamepuudulikkuse (NYHA klassifikatsiooni järgi II...IV) uuringus erinevate annuste kasutamisega põhjustas eplerenooni lisamine standardravile, nagu oligi oodata, annusest sõltuva aldosterooni taseme suurenemise. Samamoodi põhjustas eplerenoonravi ka EPHESUSE kardiorenaalses alauuringus olulist aldosterooni taseme tõusu. Need tulemused kinnitavad mineralokortikoidireseptorite blokaadi nendes populatsioonides.

Uuriti eplerenooni efektiivsust müokardiinfarkti järgsele südamepuudulikkusele ja elulemusele (EPHESUS). EPHESUS oli 3-aastase kestusega topeltpime platseeboga kontrollitud uuring, mis viidi läbi 6632 patsiendil, kellel esines äge müokardiinfarkt (MI), vasaku vatsakese düsfunktsioon (määratuna vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni järgi (LVEF) $\leq 40\%$) ja südamepuudulikkuse kliinilised sümptomid. Patsiendid said lisaks standardravile 3...14 päeva jooksul (keskmiselt 7 päeva) pärast ägedat müokardiinfarkti eplerenooni või platseebot algannuses 25 mg üks kord ööpäevas ja nelja nädala pärast, kui seerumi kaaliumitase oli $< 5,0$ mmol/l, kohandati see annus eesmärknähtu 50 mg üks kord ööpäevas. Uuringu käigus said patsiendid standardravi, mis hõlmas atsetüülsalitsüülhapet (92%), AKE inhibiitoreid (90%), beeta-blokaatoreid (83%), nitraate (72%), lingudiureetikume (66%) või HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid (60%).

EPHESUSE uuringus oli primaarseks tulemusnäitajaks igasugune surma põhjus ja kombineeritud tulemusnäitajaks surm või hospitaliseerimine kardiovaskulaarse haiguse tõttu; 14,4% eplerenooni saanud patsientidest ja 16,7% platseebot saanud patsientidest surid (igasugustel põhjustel), samal ajal kui 26,7% eplerenooni saanud patsientide ja 30,0% platseebot saanud patsientide puhul esines kombineeritud tulemusnäitaja, milleks oli surm või hospitaliseerimine kardiovaskulaarse haiguse tõttu. Seega vähendas eplerenoon EPHESUSE uuringus igasugusel põhjusel tekkinud surma riski 15% (RR 0,85%; 95% CI: 0,75...0,96; $p=0,008$) võrreldes platseeboga, vähendades eeskätt suuremat kardiovaskulaarse (CV) haiguse tõttu. Kardiovaskulaarse haiguse tõttu suurem või hospitaliseerimise risk vähenes eplerenooniga 13% (RR 0,87; 95% CI, 0,79...0,95; $p=0,002$). Absoluutse riski vähenemine tulemusnäitajate puhul, milleks olid surm ükskõik mis põhjusel ja suremus/hospitaliseerimine kardiovaskulaarse haiguse tõttu, olid vastavalt 2,3 ja 3,3%. Kliiniline efektiivsus avaldus peamiselt siis, kui eplerenoonravi alustati alla 75-aastastel patsientidel. Ravi kasulikkus üle 75-aastastel patsientidel ei ole veel selge. NYHA funktsionaalse klassifikatsiooni järgi paranes seisund või jäi stabiilseks statistiliselt oluliselt suuremal osal eplerenooni saanud patsientidest võrreldes platseeboga. Hüperkaleemia esinemissagedus oli eplerenoonigrupis 3,4% ja platseebogrupis 2,0% ($p<0,001$). Hüpokaleemia esinemissagedus oli eplerenoonigrupis 0,5 % ja platseebogrupis 1,5 % ($p<0,001$).

Eplerenooni samalaadseid toimeid südame löögisagedusele, QRSi kestusele või PR- või QT-intervallile ei täheldatud 147 normaalsel isikul, kellel hinnati farmakokineetiliste uuringute ajal muutusi elektrokardiogrammis.

EMPASIS-HFi uuringus (*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*) vaadeldi standardsele ravile lisatud eplerenooni mõju kliinilistele lõpptulemustele süstoolse südamepuudulikkuse ja kerge sümptomitega (NYHA II funktsionaalne klass) patsientidel.

Patsiendid kaasati uuringusse, kui nad olid vähemalt 55-aastased, nende vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (LVEF) oli $\leq 30\%$ või oli LVEF $\leq 35\%$ lisaks QRSi kestusele > 130 msek, nad olid kas hospitaliseeritud kardiovaskulaarsetel (KV) põhjustel 6 kuu jooksul enne uuringusse kaasamist või oli nende B-tüüpi natriureetilise peptiidi (BNP) tase plasmas vähemalt 250 pg/ml või N terminaalne pro-BNP tase plasmas vähemalt 500 pg/ml meestel (750 pg/ml naistel). Ravi eplerenooniga alustati annusega 25 mg üks kord ööpäevas ja seda suurendati 4 nädala pärast 50 mg-ni üks kord ööpäevas, kui seerumi kaaliumisisaldus oli $< 5,0$ mmol/l. Alternatiivselt, kui hinnanguiline glomerulaarfiltratsiooni

kiirus oli 30...49 ml/min/1,73 m², alustati eplerenoonravi annusega 25 mg ülepäeviti ja suurendati seda annuseni 25 mg üks kord päevas.

Kokku randomiseeriti 2737 patsienti topeltpimedalt saama ravi eplerenooni või platseeboga. Nende algne ravi sisaldas diureetikume (85%), AKE inhibiitoreid (78%), angiotensiin II retseptori blokaatoreid (19%), beetablokaatoreid (87%), antitrombootilisi ravimeid (88%), lipiide langetavaid ravimeid (63%) ja digitaalise glükosiide (27%). Keskmine LVEF oli ligikaudu 26% ja keskmine QRSi kestus ligikaudu 122 msek. Enamik patsientidest (83,4%) oli varem hospitaliseeritud kardiovaskulaarsetel põhjustel 6 kuu jooksul enne randomiseerimist, neist ligikaudu 50% südamepuudulikkuse tõttu. Ligikaudu 20%-l patsientidest oli implanteeritud defibrillaator või olid nad saanud kardiaalset resünkroniseerivat ravi.

Esmane tulemusnäitaja, surm kardiovaskulaarsetel põhjustel või hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu, esines 249 patsiendil (18,3%) eplerenoonirühmas ja 356 patsiendil (25,9%) platseeborühmas (riskisuhe 0,63, 95% UI, 0,54...0,74; p <0,001). Eplerenooni toime esmasele tulemusnäitajale oli samasugune kõigis varem kindlaksmääratud alarühmades.

Teisene tulemusnäitaja oli kõigil põhjustel suremus ja see tekkis 171 patsiendil (12,5%) eplerenoonirühmas ja 213 patsiendil (15,5%) platseeborühmas (riskisuhe 0,76, 95% UI, 0,62...0,93; p=0,008). Surmajuhitud kardiovaskulaarsetel põhjustel teatati 147 (10,8%) patsiendil eplerenoonirühmas ja 185 patsiendil (13,5%) platseeborühmas (riskisuhe 0,76, 95% UI, 0,61...0,94; p=0,01).

Uuringu jooksul teatati hüperkaleemiast (seerumi kaaliumisisaldus >5,5 mmol/l) 158 patsiendil (11,8%) eplerenoonirühmas ja 96 patsiendil (7,2%) platseeborühmas (p<0,001). Hüpokaleemia, mida määratleti kui seerumi kaaliumisisaldust <4,0 mmol/l, oli võrreldes platseeboga eplerenooni puhul statistiliselt väiksem (38,9% eplerenoonil ja 48,4% platseebol, p<0,0001).

Lapsed

Südamepuudulikkusega lastel ei ole eplerenooni toimet uuritud.

Hüpertensiooniga laste (vanusevahemik 4 kuni 17 aastat, n=304) 10-nädalasel uuringul eplerenooni annustega (alates 25 mg kuni 100 mg ööpäevas), mis sarnanesid ekspositsioonilt täiskasvanute annustega, ei vähendanud ravim vererõhku efektiivselt. Selles uuringus ja 1-aastasest laste ohutuse uuringus, kus osales 149 last, sarnanes ohutusprofiil täiskasvanute omale. Alla 4-aastastel hüpertensiivsetel patsientidel ei ole eplerenooni kasutamist uuritud, kuna vanemate laste uuringus toime puudus (vt lõik 4.2).

Mis tahes (pikaajalist) toimet laste hormonaalsele seisundile ei ole uuritud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Eplerenooni absoluutne biosaadavus ei ole teada. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub ligikaudu kahe tunni pärast. Nii maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) kui ka kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (AUC) on annuste 10...100 mg puhul annusega proportsionaalne ja annusega vähem proportsionaalne üle 100 mg annuste puhul. Tasakaaluolek saabub kahe päevaga. Toit ei mõjuta imendumist.

Jaotumine

Eplerenoon seondub plasmavalkudega ligikaudu 50% ja peamiselt seondub alfa-1-happe glükoproteiinidega. Jaotusruumala tasakaaluolekus on ligikaudu 50 (±7) liitrit. Eplerenoon ei seonu eelistatavalt vere punalibledega.

Biotransformatsioon

Eplerenoon metaboliseeritakse peamiselt CYP3A4 vahendusel. Inimese plasmas ei ole tuvastatud eplerenooni aktiivseid metaboliite.

Eritumine

Alla 5% eplerenooni annusest eritub muutumatul kujul uriini ja väljaheitega. Pärast radioaktiivselt märgistatud ravimi ühekordset suukaudset manustamist eritus väljaheitega ligikaudu 32% ja uriiniga ligikaudu 67% annusest. Eplerenooni eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 3...5 tundi. Plasmakliirens on ligikaudu 10 liitrit tunnis.

Eripopulatsioonid

Vanus, sugu ja rass. Eplerenooni annuse 100 mg üks kord ööpäevas farmakokineetikat on uuritud eakatel (üle 65-aastased), meestel ja naistel ning mustanahalistel. Eplerenooni farmakokineetika ei erinenud meestel ja naistel oluliselt. Tasakaaluolekus oli eakatel isikutel suurenenud C_{max} (22%) ja AUC (45%) võrreldes nooremate isikutega (18...45-aastased). Mustanahalistel oli tasakaaluoleku C_{max} 19% ja AUC 26% madalam. (vt lõik 4.2).

Lapsed. Kahes uuringus, kus osales 51 hüpertensiivset last, vanuses 4...16-aastat, leiti eplerenooni kontsentratsioonide farmakokineetilises rahvastikumudelil, et patsiendi kehakaal mõjutas eplerenooni jaotusruumala statistiliselt olulisel määral, kuid ei mõjutanud ravimi kliirensit. Eplerenooni jaotusruumala ja maksimaalne kontsentratsioon on suurema kehakaaluga lastel eeldatavalt samasugune kui sama kehakaaluga täiskasvanutel. Alla 45 kg kaaluvatel patsientidel on jaotusruumala 40% võrra väiksem ja maksimaalne kontsentratsioon eeldatavalt suurem kui tüüpilistel täiskasvanutel. Lastel alustati ravi eplerenooniga annuses 25 mg üks kord ööpäevas ja 2 nädala pärast suurendati seda annuseni 25 mg kaks korda ööpäevas ning lõpuks kuni 50 mg kaks korda ööpäevas, kui see oli kliiniliselt näidustatud. Nende annuste puhul lastel leitud suurimad eplerenooni kontsentratsioonid ei olnud oluliselt suuremad kui täiskasvanutel, kellel alustati ravi annusega 50 mg üks kord ööpäevas.

Neerupuudulikkus. Eplerenooni farmakokineetikat hinnati mitmesuguse neerupuudulikkuse astmega ja hemodialüüsi saavatel patsientidel. Võrreldes kontrollgrupi isikutega suurenes raske neerupuudulikkusega patsientidel tasakaaluoleku AUC ja C_{max} vastavalt 38% ja 24% ning alanes hemodialüüsi saavatel patsientidel vastavalt 26% ja 3%. Eplerenooni plasma kliirensi ja kreatiniini kliirensi vahel korrelatsiooni ei täheldatud. Eplerenooni ei saa organismist eemaldada hemodialüüsiga (vt lõik 4.4).

Maksapuudulikkus. Eplerenooni annuse 400 mg farmakokineetikat uuriti mõõduka maksapuudulikkusega (Child-Pugh' klass B) patsientidel ja võrreldi tervete isikutega. Eplerenooni tasakaaluoleku C_{max} ja AUC suurenesid vastavalt 3,6% ja 42% (vt lõik 4.2). Et eplerenooni kasutamist raske maksapuudulikkusega patsientidel ei ole uuritud, on eplerenooni kasutamine sellel patsientide rühmal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Südamepuudulikkus. Eplerenooni annuse 50 mg farmakokineetikat hinnati südamepuudulikkusega patsientidel (NYHA klassifikatsiooni järgi II–IV). Võrreldes tervete samas vanuses, kehamassi ja sooga isikutega olid AUC ja C_{max} südamepuudulikkusega patsientidel vastavalt 38% ja 30% kõrgemad. Kooskõlas nende tulemustega näitab eplerenooni populatsiooni farmakokineetiline analüüs, mis põhines EPHEBUS uuringu patsientide alarühmal, et eplerenooni kliirens südamepuudulikkusega patsientidel oli samasugune kui tervetel eakatel isikutel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimestele. Korduvtoksilisuse uuringutes täheldati eesnäärme atroofiat rottidel ja koertel, kelle ravimile eksponeerituse tasemed ületasid veidi kliinilisi. Eesnäärme muutused ei olnud seotud ebasoovitavate tagajärgedega eesnäärme funktsioonile. Nende leidude kliiniline olulisus pole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat;
Mikrokristalliline tselluloos (E460);
Naatriumkroskarmelloos (E468);
Hüpromelloos (E464);
Naatriumlaaurüülsulfaat;
Talk (E553b);
Magneesiumstearaat (E470b).

Tableti kate:

Opadry Yellow:

Hüpromelloos (E464),
Titaandioksiid (E171),
Makrogool 400,
Polüsorbaat 80 (E433),
Kollane raudoksiid (E172),
Punane raudoksiid (E172).

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistmatud PVC/A1 blistrid, mis sisaldavad 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 või 200 tabletti.
Läbipaistmatud PVC/A1 perforeeritud üheannuselised blistrid, mis sisaldavad 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 100 x 1 või 200 x 1 (10 pakendit 20 x 1 tabletti) tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
Ramsgate Road, Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Inspra, 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 506406

Inspra, 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 506306

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.02.2006

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22.05.2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2014.