

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

INSPRA 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

INSPRA 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 25 mg eplerenonia.

Yksi tabletti sisältää 50 mg eplerenonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 25 mg tabletti sisältää 35,7 mg laktoosimonohydraattia (ks. kohta 4.4).

Yksi 50 mg tabletti sisältää 71,4 mg laktoosimonohydraattia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

25 mg tabletti: keltainen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä 'Pfizer' ja toisella puolella 'NSR' merkinnän '25' yläpuolella.

50 mg tabletti: keltainen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä 'Pfizer' ja toisella puolella 'NSR' merkinnän '50' yläpuolella.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Eplerenonia käytetään

- beetasalpaajaa sisältävän vakiohoidon lisänä pienentämään sydän- ja verisuoniperäistä kuolleisuus- ja sairastavuusriskiä stabiileilla potilailla, joilla on sydämen vasemman kammion toimintahäiriö (LVEF $\leq$ 40 %) ja kliinistä näyttöä sydämen vajaatoiminnasta äskettäin sairastetun sydäninfarktin jälkeen.
- optimaalisen vakiohoidon lisänä pienentämään sydän- ja verisuoniperäistä kuolleisuus- ja sairastavuusriskiä aikuisilla potilailla, joilla on New York Heart Association (NYHA) -luokan II (krooninen) sydämen vajaatoiminta ja sydämen vasemman kammion systolinen toimintahäiriö (LVEF $\leq$ 30 %) (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yksilöllistä annostusta varten tästä lääkevalmisteesta on saatavana sekä 25 mg:n että 50 mg:n vahvuus. Suurin vuorokausiannos on 50 mg.

Sydäninfarktin saaneet sydämen vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Suosittelua ylläpitoannos on 50 mg eplerenonia kerran vuorokaudessa. Hoito aloitetaan 25 mg:lla kerran vuorokaudessa. Annos titrataan tavoitteeseen 50 mg kerran vuorokaudessa mieluiten 4 viikon

aikana seerumin kaliumarvoa seuraten (ks. taulukko 1). Eplerenonihoito tulee tavallisesti aloittaa 3–14 vuorokauden kuluessa akuutista sydäninfarktista.

NYHA-luokan II (kroonista) sydämen vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Kroonista sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka II) sairastaville potilaille hoito on aloitettava 25 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa. Annos titrataan tavoiteannokseen 50 mg kerran vuorokaudessa mieluiten 4 viikon aikana seerumin kaliumarvoa seuraten (ks. taulukko 1 ja kohta 4.4).

Eplerenonihoitoa ei saa aloittaa potilaalle, jonka seerumin kaliumarvo on $> 5,0$ mmol/l (ks. kohta 4.3).

Seerumin kaliumarvo on mitattava ennen eplerenonihoidon aloittamista, ensimmäisellä hoitoviikolla ja yhden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta tai annoksen muuttamisesta. Tämän jälkeen seerumin kaliumarvo on tarkistettava tarpeen mukaan säännöllisesti.

Hoidon aloittamisen jälkeen annosmuutokset tehdään seerumin kaliumarvon mukaan, kuten taulukossa 1.

Taulukko 1. Annostuksen muuttaminen hoidon aloittamisen jälkeen

Seerumin kalium (mmol/l)	Muuta annosta näin	Annostuksen muutos
$< 5,0$	suurennä	25 mg joka toinen päivä → 25 mg joka päivä 25 mg joka päivä → 50 mg joka päivä
5,0–5,4	säilytä nykyinen annos	Ei muutosta
5,5–5,9	pienennä	50 mg joka päivä → 25 mg joka päivä 25 mg joka päivä → 25 mg joka toinen päivä 25 mg joka toinen päivä → keskeytä Inspra-tablettien anto
$\geq 6,0$	keskeytä Inspra-tablettien anto	-

Jos eplerenonihoito on jouduttu keskeyttämään, koska seerumin kaliumarvo on $\geq 6,0$ mmol/l, eplerenonihoidon voi aloittaa uudestaan annostuksella 25 mg joka toinen päivä sen jälkeen, kun kalium on laskenut alle arvon 5,0 mmol/l.

Pediatriset potilaat

Eplerenonin turvallisuutta ja tehoa lapsille ja nuorille ei ole varmistettu. Saatavissa oleva tieto on kerrottu kohdissa 5.1 ja 5.2.

Iäkkäät potilaat

Aloitussannosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille. Koska munuaisten toiminta heikkenee iän myötä, hyperkalemian riski on suurentunut iäkkäillä potilailla. Tämä riski voi suurentua entisestään, jos potilaalla on jokin suurentuneeseen systeemiseen altistukseen samanaikaisesti liittyvä sairaus, erityisesti lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Seerumin kaliumarvon säännöllistä seurantaa suositellaan (ks. kohta 4.4).

Heikentynyt munuaistoiminta

Aloitussannostusta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt lievästi. Seerumin kaliumarvon säännöllistä seurantaa ja annoksen muuttamista taulukon 1 mukaisesti suositellaan.

Potilaiden, joilla on keskivaikeasti heikentynyt munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min), hoito on aloitettava 25 mg:lla joka toinen päivä ja annosta on muutettava seerumin kaliumarvojen perusteella (ks. taulukko 1). Säännöllistä seerumin kaliumarvojen seurantaa suositellaan (ks. kohta 4.4).

Kokemusta ei ole sydäninfarktin jälkeistä sydämen vajaatoimintaa sairastavista potilaista, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min. Varovaisuutta on noudatettava, jos eplerenonia käytetään tällaisille potilaille. Yli 25 mg:n vuorokausiannoksia ei ole tutkittu potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min.

Käyttö potilaille, joiden munuaisten toiminta on vaikeasti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Eplerenoni ei ole dialysoitavissa.

Heikentynyt maksan toiminta

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt lievästi tai keskivaikeasti. Koska systeeminen altistus eplerenonille suurenee lievässä tai keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa, tällaisten (etenkin iäkkäiden) potilaiden seerumin kaliumarvoa suositellaan seurattavan tiheään ja säännöllisesti (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen hoito

Jos potilas saa samanaikaisesti hoitoa miedoilla tai keskivahvoilla CYP3A4:n estäjillä, kuten amiodaronilla, diltiatseemilla ja verapamiililla, hoito voidaan aloittaa annoksella 25 mg kerran vuorokaudessa. Annostus ei saa ylittää 25 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.5).

Eplerenoniannoksen voi ottaa ruoan kanssa tai tyhjään vatsaan (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- seerumin kaliumarvo hoidon aloitushetkellä > 5,0 mmol/l
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (laskennallinen glomerulusten suodatusnopeus (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m²)
- vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokka C)
- samanaikainen hoito kaliumia säästävillä diureeteilla tai vahvoilla CYP3A4:n estäjillä (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, ritonaviiri, nelfinaviiri, klaritromysiini, telitromysiini ja nefatsodoni) (ks. kohta 4.5)
- eplerenonin käyttö yhdessä angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjien ja angiotensiinireseptorin (ATR:n) salpaajien kanssa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hyperkalemia

Eplerenonin vaikutusmekanismin mukaisesti eplerenonin käytön aikana voi ilmetä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumarvoa on seurattava kaikilta potilailta hoitoa aloitettaessa ja annostusta muutettaessa. Tämän jälkeen säännöllistä seurantaa suositellaan erityisesti potilaille, joilla on hyperkalemian riski, kuten iäkkäille potilaille, munuaisten vajaatoimintapotilaille (ks. kohta 4.2) ja diabeetikoille. Kaliumlisävalmisteiden käyttöä eplerenonihoitoon aloittamisen jälkeen ei suositella, koska se suurentaa hyperkalemiariskiä. Eplerenoniannoksen pienentämisen on osoitettu alentavan seerumin kaliumarvoa. Yhdessä tutkimuksessa osoitettiin, että hydroklooritiatsidin lisääminen eplerenonihoitoon tasoittaa seerumin kaliumarvon nousun.

Hyperkalemian riski saattaa suurentua, kun eplerenonia käytetään yhdessä angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjien ja/tai angiotensiinireseptorin (ATR:n) salpaajien kanssa. Eplerenonin, ACE:n estäjän ja ATR:n salpaajan yhdistelmää ei pidä käyttää (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Heikentynyt munuaistoiminta

Kaliumarvoa on seurattava säännöllisesti potilailta, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, esimerkiksi diabeettisen mikroalbuminurian vuoksi. Hyperkalemian riski suurenee munuaistoiminnan heikkenemisen myötä. Vaikka tulokset EPHEsus (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart

failure Efficacy and Survival) -tutkimuksen potilaista, joilla oli tyypin 2 diabetes ja mikroalbuminuria, ovat rajoitettuja, hyperkalemian ilmaantuvuuden havaittiin suurenevan tässä pienessä potilasjoukossa. Siksi tällaisten potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Eplerenoni ei poistu elimistöstä hemodialyysillä.

Heikentynyt maksan toiminta

Potilailla, joiden maksan toiminta oli heikentynyt lievästi tai keskivaikeasti (Child-Pughin luokat A ja B), seerumin kaliumarvo ei ylittänyt arvoa 5,5 mmol/l. Elektrolyyttiarvoja on seurattava, jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt lievästi tai keskivaikeasti. Eplerenonin käyttöä potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt vaikeasti, ei ole arvioitu, minkä vuoksi eplerenonia ei saa käyttää tällaisille potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

CYP3A4:n induktorit

Eplerenonia ei suositella annettavaksi samanaikaisesti vahvojen CYP3A4:n induktoreiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Litiumin, siklosporiinin ja takrolimuusin käyttöä eplerenonihoidon aikana on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Laktoosi

Inspra-tabletit sisältävät laktoosia. Siksi niitä ei saa antaa potilaalle, jolla on jokin seuraavista harvinaisista perinnöllisistä sairauksista: galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Kaliumia säästävät diureetit ja kaliumlisävalmisteet

Suurentuneen hyperkalemiariskin vuoksi eplerenonia ei saa antaa potilaalle, joka saa kaliumia säästäviä diureetteja ja kaliumlisävalmisteita (ks. kohta 4.3). Kaliumia säästävät diureetit voivat voimistaa korkeaa verenpainetta alentavien lääkeaineiden ja muiden diureettien vaikutusta.

ACE:n estäjät, angiotensiinireseptorin (ATR:n) salpaajat

Hyperkalemian riski saattaa suurentua, kun eplerenonia käytetään yhdessä angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjien ja/tai angiotensiinireseptorin (ATR:n) salpaajien kanssa. Seerumin kaliumarvojen ja munuaistoiminnan tarkkaa seurantaa suositellaan, erityisesti potilailla, joilla on munuaistoiminnan heikkenemisriski, kuten iäkkäillä. Näiden kolmen, ACE:n estäjän, ATR:n salpaajan ja eplerenonin, yhdistelmää ei pidä käyttää (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Litium

Eplerenonin ja litiumin välillä ei ole tehty lääkeyhteisvaikutustutkimuksia. Litiumtoksisuutta on kuitenkin ilmoitettu potilailta, jotka saivat litiumia samanaikaisesti diureettien ja ACE:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.4). Eplerenonin ja litiumin samanaikaista antoa on vältettävä. Jos tämä yhdistelmä on välttämätön, plasman litiumpitoisuuksia on seurattava (ks. kohta 4.4).

Siklosporiini, takrolimuusi

Siklosporiini ja takrolimuusi voivat heikentää munuaistoimintaa ja suurentaa hyperkalemian riskiä. Eplerenonin ja siklosporiinin tai takrolimuusin samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos siklosporiinia ja takrolimuusia on annettava eplerenonihoidon aikana (ks. kohta 4.4), suositellaan seerumin kaliumarvon ja munuaistoiminnan tarkkaa seurantaa.

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAIDit)

Hoito ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä voi johtaa akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, koska hoito vaikuttaa suoraan glomerulussuodatuksen, erityisesti riskipotilailla (iäkkäät ja/tai elimistön kuivumisesta kärsivät potilaat). Ennen kuin samanaikainen hoito eplerenonilla ja ei-steroidisilla

tulehduskipulääkkeillä aloitetaan, potilaan nestetasapainon on oltava kunnossa ja hänen munuaistoimintansa on tutkittava.

Trimetopriimi

Trimetopriimin ja eplerenonin samanaikainen anto suurentaa hyperkalemian riskiä. Seerumin kaliumarvoa ja munuaistoimintaa on seurattava, erityisesti munuaisten vajaatoimintapotilailta ja iäkkäiltä.

Alfa₁-salpaajat (esim. pratsosiini, alfutsosiini)

Alfa₁-salpaajan yhdistäminen eplerenonihoitoon voi lisätä verenpainetta alentavaa vaikutusta ja/tai aiheuttaa ortostaattista hypotensiota. Samanaikaisessa alfa₁-salpaajan annossa potilasta olisi tarkkailtava kliinisesti ortostaattisen hypotension varalta.

Trisykliset masennuslääkkeet, neuroleptit, amifostiini, baklofeeni

Näiden lääkeaineiden anto samanaikaisesti eplerenonin kanssa voi lisätä korkeaa verenpainetta alentavia vaikutuksia ja suurentaa ortostaattisen hypotension riskiä.

Glukokortikoidit, tetrakosaktidi

Näiden lääkeaineiden anto samanaikaisesti eplerenonin kanssa voi vähentää korkeaa verenpainetta alentavia vaikutuksia (natrium- ja nesteretentio).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimusten mukaan eplerenoni ei estä CYP1A2-, CYP2C19-, CYP2C9-, CYP2D6- eikä CYP3A4-isoentsyymejä. Eplerenoni ei ole P-glykoproteiinin substraatti eikä estäjä.

Digoksiini

Samanaikainen anto eplerenonin kanssa suurentaa digoksiinin systeemistä altistusta (AUC) 16 % (90 %:n luottamusväli: 4–30 %). Varovaisuutta on noudatettava, jos digoksiinia annetaan terapeuttisen annosvälin ylärajoilla.

Varfariini

Varfariinilla ei ole todettu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Varovaisuutta on noudatettava, jos varfariinia annetaan terapeuttisen annosvälin ylärajoilla.

CYP3A4-substraatit

CYP3A4-substraattien malliaineilla (kuten midatsolaamilla ja sisapridilla) tehdyissä farmakokineettisissä tutkimuksissa ei todettu merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, kun tällaisia lääkeaineita annettiin samanaikaisesti eplerenonin kanssa.

CYP3A4:n estäjät

- Vahvat CYP3A4:n estäjät: Merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia voi ilmetä, jos eplerenonia annetaan yhdessä CYP3A4-entsyymiä estävien aineiden kanssa. Vahva CYP3A4:n estäjä (200 mg ketokonatsolia kahdesti vuorokaudessa) suurensi eplerenonin AUC-arvoa 441 % (ks. kohta 4.3). Eplerenonia ei saa antaa samanaikaisesti vahvojen CYP3A4:n estäjien (kuten ketokonatsolin, itrakonatsolin, ritonaviirin, nelfinaviirin, klaritromysiinin, telitromysiinin ja nefatsodonin) kanssa (ks. kohta 4.3).
- Miedot ja keskivahvat CYP3A4:n estäjät: Samanaikainen anto erytromysiinin, sakinaviirin, amiodaronin, diltiatseemin, verapamiilin tai flukonatsolin kanssa on johtanut merkittäviin farmakokineettisiin yhteisvaikutuksiin ja suurentanut AUC-arvoa huomattavasti, 98–187 %. Siksi eplerenoniannos ei saa ylittää 25 mg vuorokaudessa, jos potilas saa samanaikaisesti mietoja tai keskivahvoja CYP3A4:n estäjiä (ks. kohta 4.2).

CYP3A4:n induktorit

Samanaikainen mäkikuismen (vahva CYP3A4:n induktori) ja eplerenonin anto pienensi eplerenonin

AUC-arvoa 30 %. Eplerenonin AUC-arvo voi pienentyä enemmänkin, jos se annetaan samanaikaisesti vahvojen CYP3A4:n induktoreiden (kuten rifampisiini) kanssa. Eplerenonin tehon heikkenemisriskin vuoksi vahvoja CYP3A4:n induktoreita (rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali, mäkikuisma) ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti eplerenonin kanssa (ks. kohta 4.4).

Antasidit

Farmakokineettisen kliinisen tutkimuksen perusteella antasidien ja eplerenonin samanaikainen anto ei odotettavasti aiheuta merkittäviä yhteisvaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eplerenonin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa. Eläintutkimuksissa ei ilmennyt mitään suoria tai epäsuoria haittavaikutuksia eläinten tiineyteen, alkion ja sikiön kehitykseen, synnytykseen tai vastasyntyneen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Varovaisuutta on noudatettava eplerenonin käytössä raskaana oleville naisille.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö suun kautta annettu eplerenoni äidinmaitoon. Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että vaikka rotan maidossa on eplerenonia ja/tai metaboliitteja, eplerenonille imetyksen kautta altistuneet rotanpoikaset kehittyivät normaalisti. Koska haittavaikutusriskiä imevälle ei tunneta, on keskeytettävä joko imetys tai lääkitys sen mukaan, kuinka tärkeä lääke imettävälle naiselle on.

Hedelmällisyys

Ihmisen hedelmällisyyteen liittyviä tietoja ei ole saatavissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Eplerenonin vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu. Eplerenoni ei aiheuta tokkuraisuutta eikä heikennä kognitiivisia toimintoja, mutta ajoneuvoa kuljetettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että hoidon aikana voi ilmetä heitehuimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten ilmaantuvuus eplerenonilla ja lumelääkkeellä todettiin samanlaiseksi kahdessa tutkimuksessa, EPHEUS ja EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure).

Alla luetellut haittavaikutukset ovat joko niitä, joilla epäiltiin olevan yhteys hoitoon ja joita esiintyi eplerenonilla enemmän kuin lumelääkkeellä, tai jotka ovat vakavia ja joita esiintyy eplerenonilla merkittävästi enemmän kuin lumelääkkeellä, tai niitä, joita on havaittu valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheyksien määritelmät:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Taulukko 2. Haittavaikutusten esiintyvyys eplerenonin lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Infektiot <i>Melko harvinainen</i>	pyelonefriitti, infektio, faryngiitti
Veri ja imukudos <i>Melko harvinainen</i>	eosinofilia
Umpieritys <i>Melko harvinainen</i>	hypotyreoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus <i>Yleinen</i> <i>Melko harvinainen</i>	hyperkalemia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4), hyperkolesterolemia hyponatremia, elimistön kuivuminen, hypertriglyseridemia
Psyykkiset häiriöt <i>Yleinen</i>	unettomuus
Hermosto <i>Yleinen</i> <i>Melko harvinainen</i>	pyörtyminen, heitehuimaus, päänsärky hypestesia
Sydän <i>Yleinen</i> <i>Melko harvinainen</i>	vasemman kammion vajaatoiminta, eteisvärinä takykardia
Verisuonisto <i>Yleinen</i> <i>Melko harvinainen</i>	hypotensio raajavaltimon tukos, ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina <i>Yleinen</i>	yskä
Ruoansulatuselimistö <i>Yleinen</i> <i>Melko harvinainen</i>	ripuli, pahoinvointi, ummetus, oksentelu ilmavaivat
Iho ja ihonalainen kudos <i>Yleinen</i> <i>Melko harvinainen</i>	ihottuma, kutina angioedeema, liikahikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos <i>Yleinen</i> <i>Melko harvinainen</i>	lihasspasmit, selkäkipu tuki- ja liikuntaelimistön kipu
Munuaiset ja virtsatiet <i>Yleinen</i>	heikentynyt munuaistoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
Maksa ja sappi <i>Melko harvinainen</i>	sappirakon tulehdus
Sukupuolielimet ja rinnat <i>Melko harvinainen</i>	gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat <i>Yleinen</i> <i>Melko harvinainen</i>	voimattomuus sairaudentunne
Tutkimukset <i>Yleinen</i> <i>Melko harvinainen</i>	veren suurentunut urea-arvo, veren suurentunut kreatiniiniarvo epidermaalisten kasvutekijäreseptorien vähentyminen, veren glukoosin lisääntyminen

EPHESUS-tutkimuksessa aivohalvaustapauksia oli lukumäärällisesti enemmän hyvin iäkkäiden ryhmässä (≥ 75 -vuotiaat). Aivohalvauksen ilmaantuvuus ei kuitenkaan eronnut tilastollisesti merkitsevästi eplerenoni- (30) ja lumelääkeryhmien (22) välillä. EMPHASIS-HF-tutkimuksessa hyvin

iäkkäillä (≥ 75 -vuotiaat) oli eplerenoniryhmässä 9 aivohalvaustapausta ja lumelääkeryhmässä 8.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ihmiseltä ei ole ilmoitettu yhtään eplerenonin yliannostustapauksiin liittyvää haittavaikutusta. Yliannostus ihmiselle aiheuttaisi todennäköisimmin joko hypotension tai hyperkalemian. Eplerenoni ei poistu elimistöstä hemodialyysillä. Eplerenonin on osoitettu sitoutuvan suuressa määrin hiileen. Jos potilaalla ilmenee oireista hypotensiota, on aloitettava peruselintoimintoja tukeva hoito. Jos potilaalle kehittyä hyperkalemia, on aloitettava vakiohoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: aldosteroniantagonistit, ATC-koodi: C03DA04

Vaikutusmekanismi

Eplerenoni sitoutuu suhteellisen selektiivisesti ihmisen rekombinantteihin mineralokortikoidireseptoreihin verrattuna sitoutumiseen ihmisen rekombinantteihin glukokortikoidi-, progesteroni- ja androgeenireseptoreihin. Eplerenoni estää aldosteronin sitoutumisen. Aldosteroni on keskeinen hormoni reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmässä (RAAS), joka osallistuu verenpaineen säätelyyn ja sydän- ja verisuonisairauksien patofysiologiaan.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Eplerenonin on osoitettu suurentavan plasman reniini- ja seerumin aldosteronipitoisuuksia pitkäkestoisesti. Tämä on yhdenmukaista sen kanssa, että eplerenonihoito estää negatiivisen palautemekanismin, jonka kautta aldosteroni vähentää reniinin eritystä. Lisääntynyt plasman reniiniaktiivisuus ja verenkierron kohonnut aldosteronipitoisuus eivät kuitenkaan kumoa eplerenonin vaikutusta.

Kroonista sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokat II–IV) koskeneissa annostitraustutkimuksissa eplerenonin lisääminen vakiohoitoon nosti aldosteronipitoisuutta odotetulla tavalla annoksen mukaan. Vastaavasti EPHESUS-tutkimuksen sydäntä ja munuaisia koskeneessa alatutkimuksessa eplerenonihoito nosti aldosteronipitoisuutta merkittävästi. Nämä tulokset vahvistavat, että mineralokortikoidireseptorit salpautuvat näillä potilasryhmillä.

Eplerenonia on tutkittu lumelääkekontrolloidussa 3 vuotta kestäneessä kaksoissokkotutkimuksessa (EPHESUS). Tutkimukseen osallistui 6632 tutkittavaa, joilla oli akuutti sydäninfarkti, vasemman kammion toimintahäiriö (mitattuna sydämen vasemman kammion ejektiofraktiona, $LVEF \leq 40\%$) ja kliinisiä merkkejä sydämen vajaatoiminnasta. Tutkittavat saivat 3–14 vuorokauden (mediaani 7 vrk) kuluessa akuutista sydäninfarktista vakiohoidon lisäksi joko eplerenonia tai lumelääkettä: aloitusannos oli 25 mg kerran vuorokaudessa, ja neljän viikon kuluttua annostus suurennettiin tavoitteeseen 50 mg

kerran vuorokaudessa, jos seerumin kaliumarvo oli $< 5,0$ mmol/l. Tutkittavat saivat tutkimuksen aikana vakiohoitoa, joka sisälsi asetyylilisäylihapon (92 %), ACE:n estäjät (90 %), beetasalpaajat (83 %), nitraatit (72 %), loopdiureetit (66 %) tai HMG CoA -reduktaasin estäjät (60 %).

EPHESUS-tutkimuksessa ensisijaiset päätetapahtumat olivat kokonaiskuolleisuus ja yhdistetty päätetapahtuma: sydän- tai verisuoniperäisistä syistä johtuva kuolema tai sairaalahoitoon joutuminen. Eplerenoniryhmän tutkittavista 14,4 % ja lumelääkeryhmän tutkittavista 16,7 % kuoli (kaikki eri kuolinsyyt). Eplerenoniryhmän tutkittavista 26,7 %:lla ja lumelääkeryhmän tutkittavista 30,0 %:lla todettiin sydän- ja verisuonisairauksista johtuva kuolema tai sairaalahoitoon joutuminen. Lumelääkkeeseen verrattuna eplerenoni siis pienensi EPHESUS-tutkimuksessa kaikista eri syistä johtuvan kuoleman riskiä 15 % (RR 0,85; 95 % CI = 0,75–0,96; $p = 0,008$), ensisijaisesti pienentämällä sydän- ja verisuoniperäistä kuolleisuutta. Eplerenoni pienensi sydän- ja verisuonisairauksista johtuvan kuoleman tai sairaalahoitoon joutumisen riskiä 13 % (RR 0,87; 95 % CI = 0,79–0,95; $p = 0,002$). Kokonaiskuolleisuuden absoluuttinen riski pieneni 2,3 %, ja sydän- ja verisuonisairauksista johtuvan kuolleisuuden/sairaalahoidon absoluuttinen riski pieneni 3,3 %. Eplerenonihoitoon kliininen teho osoitettiin pääasiassa alle 75-vuotiaille aloitetussa hoidossa. Eplerenonihoitoon hyödyt yli 75-vuotiaille tutkittaville eivät ole selviä. Toiminnalliseen NYHA-luokitukseen perustuva arvio parani tai säilyi entisellään tilastollisesti merkitsevästi suuremmalla osalla eplerenonia saaneista kuin lumelääkettä saaneista tutkittavista. Hyperkalemian esiintymistiheys oli 3,4 % eplerenoniryhmässä vs. 2,0 % lumelääkeryhmässä ($p < 0,001$). Hypokalemian esiintymistiheys oli 0,5 % eplerenoniryhmässä vs. 1,5 % lumelääkeryhmässä ($p < 0,001$).

Farmakokineettisissä tutkimuksissa arvioitiin EKG-muutoksia 147 terveellä tutkittavalla: eplerenonilla ei havaittu johdonmukaisia vaikutuksia sydämen syketiheyteen, QRS-kompleksin keston, PR- tai QT-aikaan.

EMPHASIS-HF-tutkimuksessa, jossa eplerenoni lisättiin vakiohoitoon, eplerenonin tehoa tutkittiin kliinisten tulosten perusteella tutkittavilla, joilla oli systolinen sydämen vajaatoiminta ja lieviä oireita (NYHA-luokka II).

Tutkittavat olivat vähintään 55-vuotiaita ja heillä oli > 130 ms:n QRS-keston lisäksi sydämen vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) ≤ 30 % tai ≤ 35 %. Lisäksi tutkittavat olivat joko olleet sairaalahoidossa sydän- ja verisuoniperäisistä syistä johtuen 6 kuukautta ennen tutkimuksen alkua, tai heidän B-tyypin natriureettisen peptidin (BNP) plasma-arvo oli vähintään 250 pg/ml, tai miehillä N-terminaali pro-BNP plasma-arvo vähintään 500 pg/ml (naisilla 750 pg/ml). Eplerenonihoito aloitettiin annoksella 25 mg kerran vuorokaudessa ja annosta nostettiin 4 viikon jälkeen 50 mg:aan kerran vuorokaudessa, jos seerumin kaliumarvo oli $< 5,0$ mmol/l. Vaihtoehtoisesti, jos laskennallinen glomerulusten suodatusnopeus (eGFR) oli 30–49 ml/min/1,73 m², eplerenonihoito aloitettiin annoksella 25 mg joka toinen päivä ja annosta nostettiin 25 mg:aan kerran päivässä.

Kaiken kaikkiaan 2737 tutkittavaa satunnaistettiin (kaksoissokkoutettiin) eplerenoni- tai lumelääkehoitoryhmiin. Lähtötilanteessa hoitona oli diureetteja (85 %), ACE:n estäjiä (78 %), ATR:n salpaajia (19 %), beetasalpaajia (87 %), antitromboottisia lääkkeitä (88 %), rasva-arvoja alentavia aineita (63 %) ja digitalisglykosideja (27 %). Keskimääräinen LVEF oli noin 26 % ja keskimääräinen QRS-kesto noin 122 ms. Suurin osa tutkittavista (83,4 %) oli aikaisemmin ollut sydän- ja verisuoniperäisistä syistä johtuen sairaalahoidossa 6 kuukauden sisällä ennen satunnaistamista, näistä noin 50 % sydämen vajaatoiminnan vuoksi. Noin 20 %:lla tutkittavista oli implantoitava rytminsiirtolaite tai sydämen resynkronisaatiohoito.

Ensisijaista päätetapahtumaa, sydän- ja verisuoniperäisistä syistä johtuvaa kuolemaa tai sydämen vajaatoiminnasta johtuvaa sairaalahoitoon joutumista, esiintyi eplerenoniryhmässä 249 tutkittavalla (18,3 %) ja lumelääkeryhmässä 356 tutkittavalla (25,9 %) (RR 0,63; 95 % CI = 0,54–0,74; $p < 0,001$). Ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuuden suhteen eplerenonin vaikutus oli yhdenmukainen kaikissa edellä mainituissa alaryhmissä.

Toissijainen päätetapahtuma, kokonaiskuolleisuus, toteutui eplerenoniryhmässä 171 tutkittavalla (12,5 %) ja lumelääkeryhmässä 213 tutkittavalla (15,5 %) (RR 0,76; 95 % CI = 0,62–0,93; $p = 0,008$). Sydän- ja verisuoniperäisistä syistä johtuvaa kuolemaa raportoitiin eplerenoniryhmässä 147 tutkittavalla (10,8 %) ja lumelääkeryhmässä 185 tutkittavalla (13,5 %) (RR 0,76; 95 % CI = 0,61–0,94; $p = 0,01$).

Tutkimuksen aikana hyperkalemiaa (seerumin kaliumarvo $> 5,5$ mmol/l) raportoitiin eplerenoniryhmässä 158 tutkittavalla (11,8 %) ja lumelääkeryhmässä 96 tutkittavalla (7,2 %) ($p < 0,001$). Hypokalemian esiintyminen (seerumin kaliumarvo $< 4,0$ mmol/l) oli tilastollisesti vähäisempää eplerenoniryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään (eplerenoni 38,9 % vs. lumelääke 48,4 %, $p < 0,0001$).

Pediatriset potilaat

Eplerenonia ei ole tutkittu pediatriassa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla.

Yhdessä 10 viikon tutkimuksessa eplerenoni ei alentanut tehokkaasti pediatrien hypertensiota sairastavien tutkittavien (ikä 4–16 vuotta, $n = 304$) verenpainetta annoksilla (25–100 mg/vrk), joilla saatiin vastaava altistus kuin aikuisilla. Tässä tutkimuksessa ja yhden vuoden kestäneessä 149 tutkittavan (ikä 5–17 vuotta) pediatriassa turvallisuustutkimuksessa turvallisuusprofiili oli vastaavanlainen kuin aikuisilla. Eplerenonia ei ole tutkittu alle 4-vuotiailla hypertensiota sairastavilla lapsilla, koska vanhemmilla pediatriassa tutkittavilla tehdyssä tutkimuksessa ilmeni tehon puutetta (ks. kohta 4.2).

Eplerenonin (pitkäkestoisia) vaikutuksia pediatrien tutkittavien hormonaaliseen statukseen ei ole tutkittu.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun 100 mg:n tabletti otetaan suun kautta, eplerenonin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 69 %. Plasman enimmäispitoisuus saavutetaan noin 1,5–2 tunnin kuluttua. Sekä plasman huippupitoisuus ($C_{\max}$) että AUC-arvo ovat verrannollisia annokseen annosvälillä 10–100 mg. Jos annos on yli 100 mg, $C_{\max}$ - ja AUC-arvot eivät muutu suhteessa yhtä paljon. Vakaa tila saavutetaan kahden päivän kuluessa. Ruoka ei vaikuta eplerenonin imeytymiseen.

Jakautuminen

Eplerenoni sitoutuu plasman proteiineihin noin 50-prosenttisesti; se sitoutuu ensisijaisesti happamiin alfa-l-glykoproteiineihin. Näennäinen jakautumistilavuus on vakaassa tilassa arviolta 42–90 litraa. Eplerenoni ei sitoudu merkittävässä määrin punasoluihin.

Biotransformaatio

Eplerenonin metabolia välittyy ensisijaisesti CYP3A4:n kautta. Ihmisen plasmasta ei ole tunnistettu eplerenonin vaikuttavia metaboliitteja.

Eliminaatio

Alle 5 % eplerenoniannoksesta todetaan muuttumattomana lääkeaineena virtsasta ja ulosteesta. Noin 32 % suun kautta annetusta radioaktiivisesti merkitystä kerta-annoksesta erittyi ulosteeseen ja noin 67 % virtsaan. Eplerenonin eliminaation puoliintumisaika on noin 3–6 tuntia. Plasmapuhdistuma on noin 10 l/h.

Eriyisryhmät

Ikä, sukupuoli ja rotu

Eplerenonin farmakokinetiikkaa on tutkittu annostuksella 100 mg kerran vuorokaudessa iäkkäillä henkilöillä (≥ 65 -vuotiailla), miehillä, naisilla ja mustaihoisilla. Eplerenonin farmakokinetiikka ei

eronnut sukupuolten välillä merkitsevästi. Vakaassa tilassa iäkkäiden tutkittavien $C_{\max}$ -arvo suureni 22 % ja AUC-arvo 45 % nuorempiin (18–45-vuotiaisiin) tutkittaviin verrattuna. Vakaassa tilassa $C_{\max}$ oli 19 % pienempi ja AUC 26 % pienempi mustaihoisilla (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Kahteen tutkimukseen osallistuneista 4–16-vuotiaista hypertensiota sairastavista tutkittavista ($n = 51$) muodostettiin eplerenonipitoisuuksien populaatiofarmakokineettinen malli, jossa tutkittavan kehon paino vaikutti tilastollisesti merkitsevästi eplerenonin jakautumistilavuuteen, mutta ei sen puhdistumaan. Eplerenonin jakautumistilavuuden ja altistuksen huippuarvon oletetaan olevan painavammalla pediatrisella potilaalla vastaavanlaisia kuin samanpainoisilla aikuisilla. Kevyemmällä 45 kg painavalla potilaalla jakautumistilavuus on noin 40 % pienempi, ja altistuksen huippuarvon oletetaan olevan suurempi kuin tyypillisillä aikuisilla. Eplerenonihoito aloitettiin pediatrisille potilaille 25 mg:n päivittäisellä kerta-annoksella ja 2 viikon jälkeen annos nostettiin 25 mg:aan kahdesti päivässä ja lopulta 50 mg:aan kahdesti päivässä, mikäli tämä oli kliinisesti aiheellista. Näillä annoksilla korkeimmat havaitut eplerenonipitoisuudet pediatrisilla tutkittavilla eivät olleet merkittävästi suurempia kuin aikuisilla, joiden hoito aloitettiin 50 mg:lla kerran päivässä.

Munuaisten vajaatoiminta

Eplerenonin farmakokinetiikkaa on arvioitu eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja hemodialyysihoitoa saavilla potilailla. Verrokkeihin verrattuna vakaan tilan AUC-arvo suureni 38 % ja $C_{\max}$ -arvo 24 % potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta, kun taas hemodialyysipotilailla AUC-arvo pieneni 26 % ja $C_{\max}$ -arvo 3 %. Eplerenonin plasmapuhdistuman ja kreatiniinipuhdistuman ei havaittu korreloivan. Eplerenoni ei poistu elimistöstä hemodialyysillä (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Eplerenonin 400 mg:n annoksen farmakokinetiikkaa on tutkittu keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin luokka B) sairastavilla ja verrattu terveiden tutkittavien farmakokinetiikkaan. Vakaassa tilassa eplerenonin $C_{\max}$ -arvo suureni 3,6 % ja AUC-arvo 42 % (ks. kohta 4.2). Koska eplerenonin käyttöä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville ei ole tutkittu, eplerenonin käyttö on vasta-aiheista näille potilaille (ks. kohta 4.3).

Sydämen vajaatoiminta

Eplerenonin 50 mg:n annoksen farmakokinetiikkaa on arvioitu sydämen vajaatoimintapotilailla (NYHA-luokat II–IV). Vakaassa tilassa eplerenonin AUC-arvo oli 38 % ja $C_{\max}$ -arvo 30 % suurempi sydämen vajaatoimintapotilailla kuin terveillä tutkittavilla, jotka oli kaltaistettu iän, kehon painon ja sukupuolen mukaan. Yhdenmukaisesti näiden tutkimustulosten kanssa populaatiofarmakokineettinen analyysi EPHEBUS-tutkimuksen potilaiden alaryhmällä osoitti, että eplerenonin puhdistuma oli sydämen vajaatoimintapotilailla samaa luokkaa kuin terveillä iäkkäillä tutkittavilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevien prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä.

Toistuvaisannosten toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa todettiin eturauhasen surkastumista rotilla ja koirilla, joiden altistustasot olivat hieman korkeammat kuin kliiniset altistustasot. Eturauhasen muutoksiin ei liittynyt haitallisia toiminnallisia seurauksia. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa (E 460)
Kroskarmelloosinatrium (E 468)
Hypromelloosi (E 464)
Natriumlauryylisulfaatti
Talkki (E 553b)
Magnesiumstearaatti (E 470b)

Tabletin päällyste

Keltainen Opadry:

Hypromelloosi (E 464)
Titaanidioksidi (E 171)
Makrogoli 400
Polysorbaatti 80 (E 433)
Rautaoksidi, keltainen (E 172)
Rautaoksidi, punainen (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpikuultamattomat PVC/alumiiniläpipainoliuskat, joissa 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 tai 200 tablettia.
Läpikuultamattomat, yksittäispakatut PVC/alumiiniläpipainoliuskat, joissa 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1, 100 x 1 tai 200 x 1 (10 x 20 x 1) tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

25 mg tabletti: 19484

50 mg tabletti: 19485

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31.8.2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.3.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.3.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Inspira 25 mg filmdragerade tabletter.

Inspira 50 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 25 mg eplerenon.

Varje tablett innehåller 50 mg eplerenon.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje 25 mg tablett innehåller 35,7 mg laktosmonohydrat (se avsnitt 4.4).

Varje 50 mg tablett innehåller 71,4 mg laktosmonohydrat (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Tabletter 25 mg: Gul tablett med "Pfizer" på ena sidan av tabletten, "NSR" över "25" på den andra sidan.

Tabletter 50 mg: Gul tablett med "Pfizer" på ena sidan av tabletten, "NSR" över "50" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Eplerenon är indicerat:

- som tillägg till standardterapi inkluderande beta-blockerare, för reduktion av kardiovaskulär mortalitet och morbiditet hos stabila patienter med vänsterkammardysfunktion ($LVEF \leq 40\%$) och kliniska tecken på hjärtsvikt efter nyligen genomgången hjärtinfarkt.
- som tillägg till optimerad standardterapi, för reduktion av kardiovaskulär mortalitet och morbiditet hos vuxna patienter med New York Heart Association (NYHA) klass II (kronisk) hjärtsvikt och systolisk vänsterkammardysfunktion ($LVEF \leq 30\%$) (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

För individuell dosjustering finns styrkorna 25 mg och 50 mg tillgängliga. Den maximala doseringen är 50 mg dagligen.

För hjärtsviktspatienter efter hjärtinfarkt

Den rekommenderade underhållsdosen av eplerenon är 50 mg en gång dagligen. Behandlingen bör inledas med 25 mg en gång dagligen och titreras upp till måldosen 50 mg per dag, helst inom 4 veckor, med beaktande av kaliumnivån i serum (se tabell 1). Eplerenonterapi bör normalt startas inom 3–14 dagar efter en akut hjärtinfarkt.

För patienter med NYHA klass II (kronisk) hjärtsvikt

För patienter med kronisk hjärtsvikt NYHA klass II bör behandlingen inledas med 25 mg en gång dagligen och titreras upp till måldosen 50 mg per dag, helst inom 4 veckor, med beaktande av kaliumnivån i serum (se tabell 1 och avsnitt 4.4).

Patienter med ett serumkalium på $> 5,0$ mmol/liter skall ej påbörja behandling med eplerenon (se avsnitt 4.3).

Serumkalium bör mätas innan behandling med eplerenon inleds, under behandlingens första vecka och en månad efter påbörjad behandling eller ändrad dosering. Serumkalium bör därefter mätas regelbundet vid behov.

Efter behandlingsstart bör dosen anpassas till den uppmätta kaliumnivån i serum, enligt tabell 1.

Tabell 1: Dosjusteringstabell efter behandlingsstart

Serumkalium (mmol/liter)	Åtgärd	Dosjustering
$< 5,0$	Öka	25 mg varannan dag → 25 mg en gång dagligen 25 mg en gång dagligen → 50 mg en gång dagligen
5,0–5,4	Behåll doseringen	Ingen dosjustering
5,5–5,9	Minska	50 mg en gång dagligen → 25 mg en gång dagligen 25 mg en gång dagligen → 25 mg varannan dag 25 mg varannan dag → utsatt medicinering
$\geq 6,0$	Sätt ut läkemedlet	-

Om eplerenon satts ut på grund av kaliumnivån i serum $\geq 6,0$ mmol/liter kan behandling med eplerenon återupptas med doseringen 25 mg varannan dag när kaliumvärdet sjunkit under 5,0 mmol/liter.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av eplerenon hos barn och ungdomar har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2.

Äldre

Ingen justering av den initiala dosen krävs för äldre patienter. På grund av den åldersrelaterade försämringen av njurfunktionen ökar risken för hyperkalemi hos äldre patienter. Denna risk kan öka ytterligare vid co-morbiditet som leder till ökad systemisk exponering, särskilt lätt till måttlig nedsättning av leverfunktionen. Regelbunden mätning av serumkalium rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt nedsättning av njurfunktionen. Regelbunden mätning av serumkalium med dosjusteringar enligt tabell 1 rekommenderas.

Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–60 ml/min) bör sättas in på 25 mg varannan dag och dosen bör justeras baserat på kaliumvärdet (se tabell 1). Regelbunden mätning av serumkalium rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Det finns ingen erfarenhet av patienter med kreatininclearance < 50 ml/min med hjärtsvikt efter hjärtinfarkt. Användning av eplerenon hos dessa patienter bör ske med försiktighet. Doser över 25 mg dagligen har inte studerats hos patienter med kreatininclearance < 50 ml/min.

Användning hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Eplerenon är ej dialyserbart.

Nedsatt leverfunktion

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till måttlig nedsättning av leverfunktionen. På grund av en ökad systemisk exponering av eplerenon hos patienter med lätt till moderat nedsättning av leverfunktionen, rekommenderas frekvent och regelbunden mätning av serumkalium hos dessa patienter, särskilt hos äldre (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling

I fall av samtidig behandling med lätta till måttliga CYP3A4-hämmare, t.ex. amiodaron, diltiazem och verapamil, kan en dos med 25 mg en gång dagligen insättas. Dosen bör ej överstiga 25 mg dagligen (se avsnitt 4.5).

Eplerenon kan tas med mat eller på tom mage (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Patienter med serumkalium > 5,0 mmol/liter när behandlingen påbörjas
- Patienter med avancerad njurinsufficiens (eGFR < 30 ml per minut per 1,73 m²)
- Patienter med svår leverinsufficiens (Child-Pugh klass C)
- Patienter som får kaliumsparande diuretika eller starka hämmare av CYP3A4 (exempelvis itraconazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromycin, telitromycin och nefazodon) (se avsnitt 4.5)
- Kombinationen av en angiotensin converting enzyme (ACE)-hämmare och en angiotensinreceptorblockerare (ARB) med eplerenon.

4.4 Varningar och försiktighet

Hyperkalemi

Hyperkalemi kan uppträda vid användning av eplerenon, i enlighet med dess verkningsmekanism. Kaliumnivån i serum bör mätas hos alla patienter när behandlingen inleds, och vid varje doseringsändring. Därefter rekommenderas regelbunden kontroll särskilt hos patienter som löper risk att utveckla hyperkalemi, såsom äldre patienter, patienter med njurinsufficiens (se avsnitt 4.2) och patienter med diabetes. Användningen av kaliumtillskott efter påbörjad behandling med eplerenon rekommenderas inte på grund av en ökad risk för hyperkalemi. En reduktion av dosen eplerenon har visat sig sänka kaliumnivån i serum. I en studie visade sig ett tillskott av hydroklorotiazid vid behandling med eplerenon kunna motverka ökningen av serumkalium.

Risken för hyperkalemi kan öka när eplerenon används i kombination med en ACE-hämmare och/eller en ARB. Kombinationen av en ACE-hämmare och en ARB med eplerenon bör inte användas (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Nedsatt njurfunktion

Kaliumnivåerna bör kontrolleras regelbundet hos patienter med nedsatt njurfunktion, inklusive vid diabetesrelaterad mikroalbuminuri. Risken för hyperkalemi ökar med försämrad njurfunktion. Data från Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) gällande patienter med diabetes typ 2 och mikroalbuminuri är begränsad. Hos dessa få patienter observerades en ökad förekomst av hyperkalemi. Dessa patienter bör därför behandlas med försiktighet. Eplerenon avlägsnas inte ur blodet vid hemodialys.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lätt till måttlig leverinsufficiens (Child-Pugh klass A och B) observerades inga värden av serumkalium över 5,5 mmol/liter. Elektrolytnivåerna bör övervakas hos patienter med lätt till måttlig leverinsufficiens. Användningen av eplerenon till patienter med svår leverinsufficiens har inte prövats, varför sådan användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.2 och 4.3).

CYP3A4 inducerare

Samtidig administrering av eplerenon med starka CYP3A4 inducerare rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Litium, cyklosporin, takrolimus bör undvikas under behandling med eplerenon (se avsnitt 4.5).

Laktos

Tabletterna innehåller laktos och bör inte användas hos patienter med något av följande sällsynt ärftliga tillstånd; galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Kaliumsparande diuretika och kaliumtillskott

På grund av ökad risk för hyperkalemi bör eplerenon inte ges till patienter som får andra kaliumsparande diuretika och kaliumtillskott (se avsnitt 4.3). Kaliumsparande diuretika kan även förstärka effekten av antihypertensiva medel och andra diuretika.

ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare (ARB)

Risken för hyperkalemi kan öka när eplerenon används i kombination med en ACE-hämmare och/eller en ARB. En noggrann kontroll av serumkalium och njurfunktion rekommenderas, särskilt hos patienter med risk för nedsatt njurfunktion t.ex. äldre. En trippelkombination av en ACE-hämmare och en ARB med eplerenon bör inte användas (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Litium

Studier på läkemedelsinteraktioner med eplerenon har ej utförts med litium. Litiumtoxicitet har dock rapporterats hos patienter som tagit litium samtidigt med diuretika och ACE-hämmare (se avsnitt 4.4). Samtidig administrering av eplerenon och litium bör undvikas. Om denna kombination anses nödvändig, bör litiumplasmakoncentrationen mätas (se avsnitt 4.4).

Cyklosporin, takrolimus

Cyklosporin och takrolimus kan leda till försämrad njurfunktion och ökad risk av hyperkalemi. Samtidig användning av eplerenon och cyklosporin eller takrolimus bör undvikas. Om nödvändigt, rekommenderas noggrann kontroll av serumkalium och njurfunktion när cyklosporin och takrolimus ska administreras under behandling med eplerenon (se avsnitt 4.4).

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs)

Behandling med NSAIDs kan leda till akut njursvikt genom att direkt verka på den glomerulära filtreringen, speciellt hos riskpatienter (äldre och/eller dehydrerade patienter). Patienter som får eplerenon och NSAIDs bör få adekvat hydrering och kontrollerad njurfunktion före behandlingsstart.

Trimetoprim

Samtidig behandling av trimetoprim med eplerenon ökar risken för hyperkalemi. Kontroll av serumkalium och njurfunktion bör göras, särskilt hos patienter med försämrad njurfunktion och hos äldre patienter.

Alfa-1-blockerare (t.ex. prazosin, alfuzosin)

När alfa-1-blockerare kombineras med eplerenon, finns potential för en ökad hypotensiv effekt och/eller postural hypotoni. Klinisk kontroll av postural hypotoni är rekommenderad under samtidig behandling med alfa-1-blockerare.

Tricykliska antidepressiva, neuroleptika, amifostin, baklofen

Samtidig administrering av dessa läkemedel med eplerenon kan potentiellt öka antihypertensiva effekter och risken för postural hypotoni.

Glukokortikoider, tetrakosaktid

Samtidig administrering av dessa läkemedel med eplerenon kan potentiellt minska antihypertensiva effekter (natrium och vätskeretention).

Farmakokinetiska interaktioner

In vitro studier visar att eplerenon inte är en hämmare av CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 eller CYP3A4 isozymer. Eplerenon är inte ett substrat eller en hämmare av P-glykoprotein.

Digoxin

Systemisk exponering (AUC) av digoxin ökar med 16 % (90 % CI: 4–30 %) vid samtidig behandling med eplerenon. Försiktighet bör iakttas när digoxin doseras nära den övre gränsen av det terapeutiska fönstret.

Warfarin

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner har observerats med warfarin. Försiktighet bör iakttas när warfarin doseras nära den övre gränsen av det terapeutiska fönstret.

CYP3A4-substrat

Resultat av farmakokinetiska studier med CYP3A4 -substraten midazolam och cisaprid visade inga signifikanta farmakokinetiska interaktioner när dessa läkemedel administrerades samtidigt som eplerenon.

CYP3A4-hämmare

- Starka CYP3A4-hämmare: Signifikanta farmakokinetiska interaktioner kan uppträda när eplerenon ges samtidigt med läkemedel som hämmar CYP3A4-enzymet. En stark hämmare av CYP3A4 (200 mg ketokonazol två gånger dagligen), ledde till en ökning med 441 % av AUC för eplerenon (se avsnitt 4.3). Samtidig användning av eplerenon med starka CYP3A4-hämmare såsom ketokonazol, itraconazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromycin, telitromycin och nefazadon, är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
- Lätta till måttliga CYP3A4-hämmare: Samtidig tillförsel av erytromycin, saquinavir, amiodaron, diltiazem, verapamil och flukonazol har medfört signifikanta farmakokinetiska interaktioner med öknings av AUC på mellan 98 % och 187 %. Dosen av eplerenon bör därför inte överstiga 25 mg dagligen vid samtidig användning av lätta till måttliga CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.2).

CYP3A4-inducerare

Samtidig tillförsel av Johannesört (en stark CYP3A4-inducerare) med eplerenon orsakade en 30 % minskning av eplerenons AUC. En mer uttalad minskning av eplerenons AUC kan uppträda med starka CYP3A4-inducerare såsom rifampicin. På grund av risk för minskad effekt av eplerenon, rekommenderas inte samtidig användning av starka CYP3A4-inducerare (rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, Johannesört) (se avsnitt 4.4).

Antacida

Baserat på resultat av en farmakokinetisk klinisk studie, förväntas ingen signifikant interaktion när antacida tas samtidigt som eplerenon.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av eplerenon av gravida kvinnor saknas. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, fosterutvecklingen, förlossningen eller utveckling efter födelsen (se avsnitt 5.3). Förskrivning av eplerenon till gravida kvinnor skall ske med försiktighet.

Amning

Det är inte känt om eplerenon utsöndras i human bröstmjölks efter oral tillförsel. Prekliniska data visar emellertid att eplerenon och/eller dess metaboliter förekommer i mjölk från råttor, och att råttungar som exponerats på detta sätt utvecklats normalt. Eftersom potentialen för negativa effekter på det ammande barnet är okänd bör man avbryta antingen amningen eller behandlingen, med beaktande av läkemedlets betydelse för moderns hälsa.

Fertilitet

Inga humana data om fertilitet finns tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har gjorts avseende effekterna av eplerenon på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Eplerenon orsakar inte dåsighet eller nedsatta kognitiva funktioner, men i samband med framförandet av fordon eller användandet av maskiner bör man beakta att yrsel kan uppträda under behandlingen.

4.8 Biverkningar

I två studier (EPHESUS och Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure [EMPHASIS-HF]), var den totala förekomsten av biverkningar lika stor i eplerenongruppen som i placebogruppen.

De biverkningar som anges nedan är de som misstänks ha ett samband med behandlingen och överstiger frekvensen för placebo eller är allvarliga och signifikant överstiger frekvensen för placebo, eller har observerats vid uppföljning efter marknadsintroduktionen. Biverkningarna listas efter organsystem och absolut frekvens. Frekvensen definieras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Biverkningsfrekvens i placebokontrollerade eplerenonstudier

MedDRA-klassificering av organsystemen	Biverkning
Infektioner och infestationer <i>Mindre vanliga</i>	pyelonefrit, infektion, faryngit
Blodet och lymfsystemet <i>Mindre vanliga</i>	eosinofili
Endokrina systemet <i>Mindre vanliga</i>	hypotyroidism
Metabolism och nutrition <i>Vanliga</i>	hyperkalemi (se avsnitt 4.3 och 4.4), hyperkolesterolemi

<i>Mindre vanliga</i>	hyponatremi, dehydrering, hypertriglyceridemi
Psykiska störningar <i>Vanliga</i>	insomnia
Centrala och perifera nervsystemet <i>Vanliga</i> <i>Mindre vanliga</i>	svimning, yrsel, huvudvärk hypoestesi
Hjärtat <i>Vanliga</i> <i>Mindre vanliga</i>	vänsterkammarsvikt, förmaksflimmer takykardi
Blodkärl <i>Vanliga</i> <i>Mindre vanliga</i>	hypotoni arteriell trombos i extremitet, ortostatisk hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum <i>Vanliga</i>	hosta
Magtarmkanalen <i>Vanliga</i> <i>Mindre vanliga</i>	diarré, illamående, förstoppning, kräkningar flatulens
Hud och subkutan vävnad <i>Vanliga</i> <i>Mindre vanliga</i>	hudutslag, klåda angioödem, hyperhidros
Muskuloskeletala systemet och bindväv <i>Vanliga</i> <i>Mindre vanliga</i>	muskelkramp, ryggsmärta muskuloskeletal smärta
Njurar och urinvägar <i>Vanliga</i>	nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 4.5)
Lever och gallvägar <i>Mindre vanliga</i>	kolecystit
Reproduktionsorgan och bröstkörtel <i>Mindre vanliga</i>	gynecomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället <i>Vanliga</i> <i>Mindre vanliga</i>	asteni sjukdomskänsla
Undersökningar <i>Vanliga</i> <i>Mindre vanliga</i>	förhöjt blodurea, förhöjt blodkreatinin minskad epidermal tillväxtfaktorreceptor, förhöjt blodglukos

I EPHESUS fanns fler antal fall av stroke i den mycket äldre gruppen (≥ 75 års ålder). Det fanns dock ingen statistisk signifikant skillnad mellan förekomsten av stroke i eplerenongruppen (30) jämfört med placebogruppen (22). I EMPHASIS-HF var antal fall av stroke hos de mycket äldre (≥ 75 års ålder) 9 i eplerenongruppen och 8 i placebogruppen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga fall av biverkningar associerade med överdosering av eplerenon hos människa har rapporterats. De mest sannolika tecknen vid överdosering hos människa är hypotoni eller hyperkalemi. Eplerenon kan inte avlägsnas ur blodet genom hemodialys. Eplerenon har visat sig binda starkt till aktivt kol. Om symtomgivande hypotoni utvecklas bör stödjande behandling sättas in. Om hyperkalemi utvecklas bör denna behandlas på sedvanligt sätt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: aldosteronantagonister, ATC-kod: C03DA04

Verkningsmekanism

Eplerenon binder selektivt till rekombinanta humana mineralokortikoidreceptorer jämfört med bindningen till rekombinanta humana glukokortikoid-, progesteron- och androgena receptorer. Eplerenon förhindrar bindning av aldosteron, ett centralt hormon i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS), som deltar i regleringen av blodtrycket och är involverat i patofysiologin vid kardiovaskulär sjukdom.

Farmakodynamisk effekt

Eplerenon har visat sig ge en kvarstående ökning av plasmarenin och serumaldosteron, vilket är i överensstämmelse med en hämning av aldosteronets negativa feedback på utsöndringen av renin. Den resulterande ökningen av plasmareninaktiviteten och cirkulerande aldosteron upphäver inte effekten av eplerenon.

I dosintervallstudier vid kronisk hjärtsvikt (NYHA klass II–IV) resulterade tillägg av eplerenon till standardbehandling i förväntad dosberoende ökning av aldosteron. På motsvarande sätt uppnåddes i en kardiorrenal delstudie inom EPHEUS en signifikant ökning av aldosteronnivån vid behandling med eplerenon. Dessa resultat bekräftar att mineralokortikoidreceptorn blockeras i dessa populationer.

Eplerenon studerades i studien EPHEUS. EPHEUS var en dubbelblind, placebokontrollerad studie, med 3 års uppföljning, med 6632 personer med akut hjärtinfarkt, vänsterkammardysfunktion (definierad som en ejektionsfraktion LVEF ≤ 40 %) samt kliniska tecken på hjärtsvikt. Inom 3 till 14 dagar (medianvärde 7 dagar) efter en akut hjärtinfarkt fick personerna eplerenon eller placebo i tillägg till standardbehandling, med en initial dos på 25 mg en gång dagligen, som titrerades upp till måldosen 50 mg en gång dagligen efter 4 veckor, om serumkalium var under 5,0 mmol/liter. Under studien gavs personerna standardbehandling omfattande acetylsalicylsyra (92 %), ACE-hämmare (90 %), beta-blockerare (83 %), nitrater (72 %), loopdiuretika (66 %) eller HMG CoA-reduktashämmare (60 %).

I EPHEUS, utgjordes den primära endpointen av total mortalitet (dödsfall oavsett orsak) samt kombinationen av kardiovaskulär död eller kardiovaskulär hospitalisering; 14,4 % av personerna i eplerenongruppen och 16,7 % av personerna i placebogruppen dog (oavsett orsak), medan 26,7 % av personerna i eplerenongruppen och 30,0 % i placebogruppen drabbades av kardiovaskulär död eller hospitalisering. Därmed reducerade eplerenon risken för dödsfall i EPHEUS oavsett orsak med 15 % (RR 0,85; 95 % CI, 0,75–0,96; $p=0,008$) jämfört med placebo, framför allt genom en minskning av kardiovaskulär mortalitet. Risken för kardiovaskulär död eller kardiovaskulär hospitalisering minskades med 13 % med eplerenon (RR 0,87; 95 % CI, 0,79–0,95; $p=0,002$). Den absoluta riskreduktionen för totalmortalitet och kardiovaskulär mortalitet/hospitalisering var 2,3 % respektive 3,3 %. Den kliniska effekten var tydligast när eplerenonbehandling påbörjades hos personer som var yngre än 75 år. Värdet av behandlingen för personer som är äldre än 75 år är oklart. Klassificering enligt NYHA förbättrades eller var oförändrad för en statistiskt signifikant större andel personer som fick eplerenon jämfört med placebo. Incidensen av hyperkalemi var 3,4 % i eplerenongruppen jämfört

med 2,0 % i placebogruppen ($p < 0,001$). Incidensen av hypokalemi var 0,5 % i eplerenongruppen jämfört med 1,5 % i placebogruppen ($p < 0,001$).

Hos 147 friska försökspersoner noterades vid EKG i samband med farmakokinetiska studier inga säkra effekter av eplerenon på hjärtfrekvens eller på QRS-intervall samt PR- eller QT-intervallen.

I EMPHASIS-HF-studien undersöktes effekten av eplerenon i tillägg till standardbehandling avseende kliniskt utfall hos personer med systolisk hjärtsvikt och milda symptom (NYHA funktionsklass II).

Personer inkluderades om de var minst 55 år, hade en LVEF ≤ 30 % eller ≤ 35 % samt en QRS duration av > 130 msek och var antingen sjukhusvårdade p.g.a. kardiovaskulära händelser 6 månader före inklusion eller hade en plasmanivå av B-typ natriuretisk peptid (BNP) på minst 250 pg/ml eller en plasmanivå av N-terminal pro-BNP på minst 500 pg/ml hos män (750 pg/ml hos kvinnor). Eplerenon startades med en dos på 25 mg en gång dagligen och ökades efter 4 veckor till 50 mg en gång dagligen om kaliumnivån i serum var $< 5,0$ mmol/liter. Alternativt, om förväntad glomerulär filtrationshastighet (GFR) var 30–49 ml/min/1,73 m², startades eplerenon med 25 mg varannan dag och ökades till 25 mg en gång dagligen.

Totalt randomiserades 2737 personer (dubbelblind) till behandling med eplerenon eller placebo inklusive standardbehandling av diuretika (85 %), ACE-hämmare (78 %), angiotensin II-receptorblockerare (19 %), betablockerare (87 %), antitrombotiska läkemedel (88 %), lipidsänkande medel (63 %) och digitalisglykosider (27 %). Medelvärdet av LVEF var ~ 26 % och medelvärdet för QRS duration var ~ 122 msek. De flesta personerna (83,4 %) hade tidigare sjukhusvårdats p.g.a. kardiovaskulära händelser inom 6 månaders randomisering, med omkring 50 % av dem p.g.a. hjärtsvikt. Omkring 20 % av personerna hade implanterade defibrillatorer eller resynkroniseringsterapi.

Det primära effektmåttet, dödsfall av kardiovaskulära orsaker eller sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt förekom hos 249 (18,3 %) personer i eplerenongruppen och 356 (25,9 %) personer i placebogruppen (RR 0,63, 95 % CI, 0,54–0,74; $p < 0,001$). Effekten av eplerenon på utfallet av det primära effektmåttet var konsistenta för alla förspecifierade subgrupper.

Det sekundära effektmåttet av alla dödsorsaker uppnåddes av 171 (12,5 %) personer i eplerenongruppen och 213 (15,5 %) personer i placebogruppen (RR 0,76; 95 % CI, 0,62–0,93; $p = 0,008$). Dödsfall av kardiovaskulära orsaker rapporterades hos 147 (10,8 %) personer i eplerenongruppen och 185 (13,5 %) personer i placebogruppen (RR 0,76; 95 % CI, 0,61–0,94; $p = 0,01$).

Under studien rapporterades hyperkalemi (kaliumnivå i serum $> 5,5$ mmol/liter) hos 158 (11,8 %) personer i eplerenongruppen och 96 (7,2 %) personer i placebogruppen ($p < 0,001$). Hypokalemi, definierad som kaliumnivåer i serum $< 4,0$ mmol/liter, var statistiskt sett lägre med eplerenon jämfört med placebo (38,9 % för eplerenon jämfört med 48,4 % för placebo, $p < 0,0001$).

Pediatrik population

Eplerenon har inte studerats hos pediatrika personer med hjärtsvikt.

I en tioveckorsstudie med pediatrika personer med hypertoni (åldern 4 till 16 år, $n=304$) uppnåddes inte någon effektiv sänkning av blodtrycket med eplerenon i doser (från 25 mg till 100 mg dagligen) som gav en exponering jämförbar med den hos vuxna patienter. I denna studie och i en ettårig pediatrik säkerhetsstudie med 149 personer (åldern 5 till 17 år) var säkerhetsprofilen jämförbar med den hos vuxna personer. Eplerenon har inte studerats hos personer under fyra år med hypertoni eftersom studien med äldre pediatrika personer visade bristande effekt (se avsnitt 4.2).

Eventuella (långtids-)effekter på pediatrika personers hormonella status har inte studerats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den absoluta biotillgängligheten för eplerenon är 69 % efter en dos på 100 mg tablett. Maximal plasmakoncentration nås efter ungefär 1,5–2 timmar. Både maximal plasmakoncentration ($C_{\max}$) och arean under kurvan (AUC) ökar proportionellt med dos i intervallet 10 mg till 100 mg, men ökar proportionellt mindre vid doser över 100 mg. Steady state uppnås inom 2 dagar. Absorptionen påverkas inte av födointag.

Distribution

Bindningen av eplerenon till plasmaprotein är omkring 50 %. Bindningen sker främst till alfa-1-syra glykoproteiner. Distributionsvolymen vid steady state uppskattas vara 42-90 liter. Eplerenon binder företrädesvis inte till röda blodkroppar.

Metabolism

Eplerenon metaboliseras huvudsakligen av CYP 3A4. Inga aktiva metaboliter av eplerenon har identifierats i human plasma.

Eliminering

Mindre än 5 % av en dos eplerenon återfinns oförändrad i urin eller feces. Efter en oral dos av radioaktivt märkt eplerenon utsöndrades ungefär 32 % av dosen i feces och ungefär 67 % i urinen. Eliminationshalveringstiden är 3–6 timmar och plasmaclearance cirka 10 liter/timme.

Särskilda patientgrupper

Ålder, kön, ras

Farmakokinetiken för eplerenon vid doseringen 100 mg en gång dagligen har undersökts för äldre (≥ 65 år), män respektive kvinnor, samt svarta. Farmakokinetiken för eplerenon skilde sig inte signifikant mellan män och kvinnor. Vid steady state hade äldre patienter ökade värden för $C_{\max}$ (22 %) och AUC (45 %) jämfört med yngre patienter (18–45 år). Vid steady state var $C_{\max}$ 19 % lägre och AUC 26 % lägre hos svarta (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

En populationsfarmakokinetisk modell för eplerenon-koncentrationer baserad på två studier med 51 pediatrika personer med hypertoni i åldern 4 till 16 år visar att patienternas kroppsvikt hade en statistiskt signifikant påverkan på distributionsvolymen av eplerenon men inte för dess clearance. Distributionsvolym och maximal exponering för eplerenon hos en tung pediatrik patient förväntas likna den hos vuxna med samma kroppsvikt. Hos en lätt patient på 45 kg är distributionsvolymen omkring 40 % lägre och den maximala exponeringen förväntas vara högre än hos en typisk vuxen patient. Behandlingen med eplerenon inleddes med 25 mg en gång dagligen hos pediatrika patienter och ökades efter två veckor till 25 mg två gånger dagligen och eventuellt till 50 mg två gånger dagligen om detta var kliniskt indicerat. Vid dessa doser var den högsta observerade eplerenon-koncentrationen hos pediatrika patienter inte väsentligt högre än hos vuxna patienter med en startdos på 50 mg dagligen.

Njurinsufficiens

Farmakokinetiken hos eplerenon utvärderades för patienter med varierande grad av njurinsufficiens, och för patienter som behandlades med hemodialys. I förhållande till kontrollgruppen ökade AUC och $C_{\max}$ vid steady state hos patienter med avancerad njurinsufficiens med 38 % respektive 24 %, och minskade hos patienter som behandlades med hemodialys med 26 % respektive 3 %. Ingen korrelation observerades mellan plasmaclearance av eplerenon och kreatininclearance. Eplerenon avlägsnas inte ur blodet vid hemodialys (se avsnitt 4.4).

Leverinsufficiens

Farmakokinetiken för eplerenon 400 mg har undersökts hos patienter med måttlig (Child-Pugh klass B) nedsättning av leverfunktionen och jämförts med friska personer. $C_{\max}$ och AUC för eplerenon vid steady state ökade med 3,6 % respektive 42 % (se avsnitt 4.2). Användningen av eplerenon till patienter med starkt nedsatt leverfunktion har inte undersökts, varför eplerenon är kontraindicerat hos denna patientgrupp (se avsnitt 4.3).

Hjärtsvikt

Farmakokinetiken för eplerenon 50 mg utvärderades hos patienter med hjärtsvikt (NYHA klass II–IV). I jämförelse med friska kontrollpersoner med motsvarande ålder, kroppsvikt och kön var AUC och $C_{\max}$ vid steady state hos patienter med hjärtsvikt 38 % respektive 30 % högre. I enlighet med dessa resultat indikerar en populationsfarmakokinetisk analys av en subgrupp patienter i EPHESUS, att clearance för eplerenon hos patienter med hjärtsvikt var jämförbar med den hos friska äldre personer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska studier av allmäntoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionstoxiska effekter visade inga särskilda risker för människor.

I studier av toxicitet vid upprepad hög dosering konstaterades prostataatrofi hos råttor och hundar vid exponeringsnivåer som låg något högre än den kliniska exponeringsnivån. Dessa prostataförändringar var inte knutna till några funktionsstörningar. Den kliniska relevansen för dessa förändringar är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärnan

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Hypromellos (E464)
Natriumlaurylsulfat
Talk (E553b)
Magnesiumstearat (E470b)

Tablettdrageringen

Opadry gul:

Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Makrogol 400
Polysorbat 80 (E433)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ogenomskinliga PVC/Al tryckförpackningar med 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 eller 200 tabletter.
Ogenomskinliga PVC/Al perforerade endosblister med 10x1, 20x1, 30x1, 50x1, 90x1, 100x1 eller 200x1 (10 förpackningar med 20x1) tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 19484
50 mg: 19485

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 31.8.2004
Datum för den senaste förnyelsen: 16.3.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.3.2020