

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.

Apuaineet:

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.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Suosittelun 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 kaliumtasoa seuraten (ks. taulukko 1). Eplerenonihoito tulee tavallisesti aloittaa 3–14 vuorokauden kuluessa akuutista sydäninfarktista.

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

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

Hoidon aloittamisen jälkeen annosmuutokset tehdään seerumin kaliumtason mukaan, kuten taulukossa

1.

Taulukko 1: Annostuksen muuttaminen hoidon aloittamisen jälkeen

Seerumin kalium (mmol/l)	Muuta annosta näin	Annostuksen muutos
< 5,0	suurena	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
≥ 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 kaliumtaso on laskenut alle arvon 5,0 mmol/l.

Lapset ja nuoret

Eplerenonista ei ole sellaista tietoa, että sen käyttöä lapsipotilaille voitaisiin suositella.

Iäkkäät potilaat

Aloitusannosta 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 kaliumtason säännöllistä seurainta suositellaan (ks. kohta 4.4).

Heikentynyt munuaistoiminta

Aloitusannostusta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt lievästi. Seerumin kaliumtason säännöllistä seurainta suositellaan (ks. kohta 4.4). Eplerenoni ei ole dialysoitavissa.

Heikentynyt maksan toiminta

Aloitusannostusta 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 kaliumtasoa olisi seurattava 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 olla yli 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 eplerenonille tai apuaineille (ks. kohta 6.1)
- seerumin kaliumtaso hoidon aloitushetkellä $> 5,0$ mmol/l
- keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiinipuhdistuma < 50 ml/min)
- vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokka C)
- samanaikainen hoito kaliumia säästävillä diureeteilla, kaliumlisävalmisteilla tai vahvoilla

CYP3A4:n estäjillä (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, ritonaviiri, nelfinaviiri, klaritromysiini, telitromysiini ja nefatsodoni) (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Heikentynyt munuaistoiminta: Kaliumtasoa on seurattava säännöllisesti potilailta, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, esimerkiksi diabeettisen mikroalbuminurian vuoksi. Hyperkalemian riski suurenee munuaistoiminnan heikkenemisen myötä. Vaikka tulokset EPHEBUS-tutkimuksen potilaista, joilla oli tyypin II 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 kaliumtaso ei ylittänyt arvoa 5,5 mmol/l. Elektrolyyttitasoja 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. kohta 4.3).

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

Litium, siklosporiini, takrolimuusi: Näiden lääkeaineiden 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, 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.

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 kaliumtason ja munuaistoiminnan tarkkaa seuranta.

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAIDit): Hoito ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä voi johtaa akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, koska hoito vaikuttaa suoraan glomerulussuodatukseen, 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 kaliumtasoa ja munuaistoimintaa on seurattava, erityisesti munuaisten vajaatoimintapotilailta ja iäkkäiltä.

ACE:n estäjät, angiotensiini-II-reseptorin salpaajat: Varovaisuutta on noudatettava eplerenonin ja ACE:n estäjien tai angiotensiini-II-salpaajien samanaikaisessa annossa. Eplerenonin yhdistäminen näihin lääkeaineisiin voi suurentaa hyperkalemian riskiä potilailla, joilla on munuaistoiminnan heikkenemisriski, kuten iäkkäillä. Seerumin kaliumtasoa ja munuaistoimintaa olisi seurattava tarkoin.

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-isoentsymejä. 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, nefliviirin, klaritromysiinin, telitromysiinin ja nefatsodonin) kanssa (ks. kohta 4.3).
- Miedot ja keskivahvat CYP3A4:n estäjät: Samanaikainen anto erytromysiinin, sakinaviirin, amiodaronin, diltiatseemin, verapamiilin ja flukonatsolin kanssa on johtanut merkittäviin farmakokineettisiin yhteisvaikutuksiin ja suurentanut AUC-arvoa huomattavasti, 98–187 %. Siksi eplerenoniannos ei saa olla yli 25 mg, jos potilas saa samanaikaisesti mietoja tai keskivahvoja CYP3A4:n estäjiä (ks. kohta 4.2).

CYP3A4:n induktorit: Samanaikainen mäkikuisman (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 rifampisiinin) 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 Fertilitteetti, 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, erittykö 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 imeväiselle ei tunneta, on keskeytettävä joko imetys tai lääkitys sen mukaan, kuinka tärkeä lääke imettävälle naiselle on.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

EPHESUS-tutkimuksessa arvioitiin eplerenonin tehoa ja eloonjääneisyyttä potilailla, jotka sairastivat akuutin sydäninfarktin jälkeistä sydämen vajaatoimintaa. Eplerenonilla ilmoitettujen haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus (78,9 %) oli samaa luokkaa kuin lumelääkkeellä (79,5 %). Haittavaikutusten vuoksi tutkimuksen keskeytti 4,4 % eplerenonia saaneista potilaista ja 4,3 % lumelääkettä saaneista potilaista.

Alla luetellut haittavaikutukset ovat joko niitä, joilla EPHESUS-tutkimuksessa 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 markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheyksien määritelmät: yleiset >1/100, <1/10; melko harvinaiset >1/1 000, <1/100.

Infektiot

Melko harvinaiset: pyelonefriitti.

Veri ja imukudos

Melko harvinaiset: eosinofilia.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleiset: hyperkalemia.

Melko harvinaiset: hyponatremia, elimistön kuivuminen, hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia.

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinaiset: unettomuus.

Hermosto

Yleiset: heitehuimaus.

Melko harvinaiset: päänsärky.

Sydän

Melko harvinaiset: sydäninfarkti, vasemman sydänkammion vajaatoiminta, eteisvärinä.

Verisuonisto

Yleiset: hypotensio.

Melko harvinaiset: alaraajavaltimon tukos, ortostaattinen hypotensio.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset: nielutulehdus.

Ruoansulatuselimistö

Yleiset: ripuli, pahoinvointi.

Melko harvinaiset: oksentelu, ilmavaivat.

Iho ja ihonalainen kudος

Yleiset: ihottuma

Melko harvinaiset: kutina, lisääntynyt hikoilu.

Tuntematon: angioneuroottinen edeema.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinaiset: selkäkipu, jalkakramppit.

Munuaiset ja virtsatiet

Yleiset: epänormaali munuaistoiminta.

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinaiset: gynekomastia

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinaiset: voimattomuus, sairaudentunne.

Tutkimukset

Melko harvinaiset: suurentunut urea-arvo, suurentunut kreatiniiniarvo.

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: aldosteroniantagonistit, ATC-koodi: C03DA04

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.

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 aldosteronitaso ei kuitenkaan ole merkittävä eplerenonin vaikutusten kannalta.

Annostitraustutkimuksissa, jotka koskivat kroonista sydämen vajaatoimintaa (NYHA II–IV), eplerenonin lisääminen vakiohoitoon nosti aldosteronitasoa odotetulla tavalla annoksen mukaan. Vastaavasti EPHEBUS-tutkimuksen sydäntä ja munuaisia koskeneessa alatutkimuksessa eplerenonihoito nosti aldosteronitasoa merkittävästi. Nämä tulokset vahvistavat, että mineralokortikoidireseptorit salpautuvat näillä potilasryhmillä.

EPHEBUS-tutkimuksessa selvitettiin eplerenonin tehoa ja eloonjääneisyyttä potilailla, jotka sairastivat akuutin sydäninfarktin jälkeistä sydämen vajaatoimintaa. EPHEBUS oli lumekontrolloitu 3-vuotinen kaksoissokkotutkimus, johon osallistui 6 632 potilasta, joilla oli akuutti sydäninfarkti, vasemman kammion toimintahäiriö (mitattuna sydämen vasemman kammion ejektiofraktiona, LVEF \leq 40 %) ja kliinisiä merkkejä sydämen vajaatoiminnasta. Potilaat saivat 3–14 päivän (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. Potilaat saivat tutkimuksen aikana vakiohoitoa, joka sisälsi asetyylisalisyylihapon (92 %), ACE:n estäjät (90 %), beetasalpaajat (83 %), nitraatit (72 %), loopidiureetit (66 %) tai HMG CoA -reduktaasin estäjät (60 %).

EPHEBUS-tutkimuksessa ensisijaiset päätetapahtumat olivat kokonaiskuolleisuus ja sydän- tai verisuoniperäisistä syistä johtuva kuolema tai sairaalahoitoon joutuminen. Eplerenoniryhmän potilaista 14,4 % ja lumelääkeryhmän potilaista 16,7 % kuoli (kaikki eri kuolinsyyt). Eplerenoniryhmän potilaista 26,7 %:lla ja lumelääkeryhmän potilaista 30,0 %:lla todettiin sydän- ja verisuonisairauksista johtuva kuolema tai sairaalahoitoon joutuminen. Lumelääkkeeseen verrattuna eplerenoni siis pienensi EPHEBUS-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/sairaalahoitoon absoluuttinen riski pieneni 3,3 %. Eplerenonihoidon kliininen teho osoitettiin pääasiassa alle 75-vuotiaille aloitetussa hoidossa. Eplerenonihoidon hyödyt yli 75-vuotiaille potilaille eivät ole selviä. Toiminnalliseen NYHA-luokitukseen perustuva arvio parani tai säilyi entisellään tilastollisesti merkitsevästi suuremmalla osalla eplerenonia saaneista potilaista kuin lumelääkettä saaneista potilaista. 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 normaalilla tutkimushenkilöllä: eplerenonilla ei havaittu johdonmukaisia vaikutuksia sydämen syketiheyteen, QRS-kompleksin

keston, PR- tai QT-aikaan.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Eplerenonin absoluuttista biologista hyötyosuutta ei tiedetä. Plasman enimmäispitoisuus saavutetaan noin 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.

Eplerenoni sitoutuu plasman proteiineihin noin 50-prosenttisesti; se sitoutuu ensisijaisesti alfa-1-happo-glykoproteiineihin. Näennäinen jakautumistilavuus on vakaassa tilassa arviolta 50 (\pm 7) litraa. Eplerenoni ei sitoudu merkittävässä määrin punasoluihin.

Metabolia ja erittyminen

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

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 - 5 tuntia. Plasmapuhdistuma on noin 10 l/h.

Erityisryhmät

Ikä, sukupuoli ja rotu: Eplerenonin farmakokinetiikkaa on tutkittu annostuksella 100 mg kerran vuorokaudessa iäkkäillä henkilöillä (\geq 65 v.), miehillä, naisilla ja mustaihoisilla. Eplerenonin farmakokinetiikka ei eronnut sukupuolten välillä merkittävästi. Vakaassa tilassa iäkkäiden tutkimushenkilöiden C_{\max} -arvo suureni 22 % ja AUC-arvo 45 % nuorempiin (18 - 45 v.) tutkimushenkilöihin verrattuna. Vakaassa tilassa C_{\max} oli 19 % pienempi ja AUC 26 % pienempi mustaihoisilla (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta: Eplerenonin farmakokinetiikkaa on arvioitu eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 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 annoksen farmakokinetiikkaa on tutkittu keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin luokka B) sairastaneilla ja verrattu normaaliin tutkimushenkilöiden 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, eplerenonia ei saa antaa näille potilaille (ks. kohta 4.3).

Sydämen vajaatoiminta: Eplerenonin 50 mg annoksen farmakokinetiikkaa on arvioitu sydämen vajaatoimintapotilailla (NYHA II–IV). Vakaassa tilassa eplerenonin AUC-arvo oli 38 % suurempi ja C_{\max} -arvo 30 % suurempi sydämen vajaatoimintapotilailla kuin terveillä tutkimushenkilöillä, jotka oli kaltaistettu iän, ruumiinpainon ja sukupuolen mukaan. Yhdenmukaisesti näiden tutkimustulosten kanssa EPHEBUS-tutkimuksen populaatiotfarmakokineettinen analyysi pienellä erityispotilasryhmällä osoitti, että eplerenonin puhdistuma oli sydämen vajaatoimintapotilailla samaa luokkaa kuin terveillä iäkkäillä tutkimushenkilöillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta ja reproduktiotoksisuutta koskevien prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään 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 Kesto aika

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. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

25 mg tabletti: 19484
50 mg tabletti: 19485

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 31.8.2004
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 16.3.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.6.2011