

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

INSPRA

film tableta, 25mg

film tableta, 50mg

eplerenon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

INSPRA 25 mg film tableta sadrži 25 mg eplerenona.

INSPRA 50 mg film tableta sadrži 50 mg eplerenona.

Pomoćne supstance s poznatim djelovanjem:

Jedna tableta od 25 mg sadrži 33,9 mg laktoze što je ekvivalentno 35,7 mg laktoza-monohidrata (vidi odjeljak 4.4).

Jedna tableta od 50 mg sadrži 67,8 mg laktoze što je ekvivalentno 71,4 mg laktoza-monohidrata (vidi odjeljak 4.4).

Za puni spisak pomoćnih supstanci vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Tableta 25 mg: žuta tableta s natpisom 'Pfizer' na jednoj strani, a 'NSR' iznad '25' na drugoj strani.

Tableta 50 mg: žuta tableta s natpisom 'Pfizer' na jednoj strani, a 'NSR' iznad '50' na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Eplerenon se primjenjuje:

- kao dodatak standardnoj terapiji uključujući i beta-blokatore, u stabilnih bolesnika s disfunkcijom lijeve komore ($LVEF \leq 40\%$) i kliničkim znacima zatajivanja srca nakon nedavno preboljelog infarkta miokarda (IM), a u svrhu smanjenja rizika od kardiovaskularnih (KV) bolesti i kardiovaskularne smrtnosti.
- kao dodatak standardnoj optimalnoj terapiji u svrhu smanjenja rizika od kardiovaskularnih bolesti i smrtnosti kod odraslih pacijenata sa srčanom insuficijencijom klase II (hroničnom) prema New York Heart Association (NYHA) i disfunkcijom sistole lijeve komore ($LVEF < 30\%$) (vidi odjeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

U svrhu individualnog prilagođavanja doze, dostupne su tablete od 25 mg i 50 mg. Maksimalna preporučena doza je 50 mg dnevno.

Za pacijente sa srčanom insuficijencijom nakon IM-a

Preporučena doza održavanja eplerenona je 50 mg jednom na dan. Liječenje treba započeti dozom od 25 mg jednom na dan te je titrirati, po mogućnosti unutar 4 sedmice, do ciljne doze od 50 mg jednom na dan. Pri tom treba uzeti u obzir vrijednosti kalijuma u serumu (vidjeti Tablicu 1). Liječenje eplerenonom obično treba započeti unutar 3-14 dana nakon akutnog IM-a.

Za pacijente sa NYHA klasom II (hroničnom) srčanom insuficijencijom

Za pacijente sa hroničnom srčanom insuficijencijom NYHA klasa II, terapiju je potrebno započeti sa 25 mg jedanput dnevno i titirati je do ciljne doze od 50 mg jedanput dnevno, po mogućnosti, unutar 4 nedelje. Pri tom treba uzeti u obzir nivo kalijuma u krvi (vidjeti Tabelu 1 i dio 4.4.).

Bolesnike čija je serumska vrijednost kalijuma $>5,0$ mmol/L ne bi trebalo liječiti eplerenonom (vidjeti odjeljak 4.3).

Nivo kalijuma u serumu potrebno je odrediti prije početka liječenja eplerenonom, tokom prve sedmice liječenja te mjesec dana po započetom liječenju ili prilagođavanju doze. Nakon toga, serumske vrijednosti kalijuma treba pratiti povremeno, prema potrebi.

Po započetom liječenju, dozu treba podesiti prema vrijednostima kalijuma u serumu, kako je prikazano u Tablici 1.

Tablica 1: Tablica prilagođavanja doze po započetom liječenju

Kalijum u serumu (mmol/L)	Djelovanje	Prilagođavanje doze
$< 5,0$	Povećavanje	25 mg svaki drugi dan do 25 mg jednom na dan 25 mg jednom na dan do 50 mg jednom na dan
5,0 - 5,4	Održavanje	Bez prilagođavanja doze.
5,5 - 5,9	Smanjivanje	50 mg jednom na dan do 25 mg jednom na dan 25 mg jednom na dan do 25 mg svaki drugi dan 25 mg svaki drugi dan do prekida
$\geq 6,0$	Prekid	Nije primjenjivo.

Nakon prekida primjene eplerenona zbog serumske vrijednosti kalijuma $\geq 6,0$ mmol/L, eplerenon se opet može početi primjenjivati u dozi od 25 mg svaki drugi dan ako su se vrijednosti kalijuma spustile ispod 5,0 mmol/L.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost eplerenona kod djece i adolescenata nije utvrđena. Trenutno dostupni podaci navedeni su u odjeljcima 5.1 i 5.2.

Starije osobe

Kod starijih osoba nije potrebno prilagođavati početnu dozu. Kod starijih bolesnika povećan je rizik od hiperkalijemije zbog starosno uslovljene smanjene funkcije bubrega. Taj se rizik može dodatno povećati ako istovremeno postoji bolest povezana sa povećanom sistemskom izloženošću lijeku, posebno blagog do umjerenog oštećenja jetre. Preporučuje se povremeno praćenje kalijuma u serumu (vidjeti odjeljak 4.4).

Oštećenje bubrega

Kod bolesnika s blagim oštećenjem bubrega nije potrebno prilagođavanje početne doze. Preporučuje se povremeno praćenje kalijuma u serumu uz podešavanje doze prema Tabeli 1.

Kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem bubrega (CrCl 30-60 ml/min) početno doziranje bi trebalo biti 25 mg svaki drugi dan, i doziranje bi trebalo biti prilagođeno na osnovu nivoa kalijuma (vidjeti Tabelu 1). Preporučuje se povremeno praćenje kalijuma u serumu (vidjeti odjeljak 4.4).

Nisu rađena istraživanja na pacijentima sa post-IM srčanom insuficijencijom čiji je CrCl <50 ml/min. Potrebno je biti pažljiv u slučajevima primjene eplerenona kod ovakvih pacijenata. Doze više od 25 mg dnevno nisu ispitivane kod pacijenata kod kojih je CrCl <50 ml/min.

Primjena kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem bubrega (CrCl <30 ml/min) je kontraindikovana (vidjeti odjeljak 4.3.).

Eplerenon ne podliježe dijalizi.

Oštećenje jetre

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre prilagođavanje početne doze nije potrebno. Zbog povećane sistemske izloženosti eplerenonu kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, preporučuje se često i redovno praćenje kalijuma u serumu, posebno kod starijih bolesnika (vidjeti odjeljak 4.4).

Istovremeno liječenje

U slučaju istovremenog liječenja sa blagim do umjerenim CYP3A4 inhibitorima, npr. amiodaronom, diltiazemom i verapamilom, liječenje se može započeti dozom od 25 mg jednom na dan. Doza ne smije biti veća od 25 mg jednom na dan (vidjeti odjeljak 4.5).

Eplerenon se može uzimati sa ili bez hrane (vidjeti odjeljak 5.2).

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.
- Bolesnici s vrijednostima kalijuma u serumu $>5,0$ mmol/L na početku liječenja.
- Bolesnici s teškom bubrežnom insuficijencijom ($eGFR < 30$ ml po minuti po 1.73 m²).
- Bolesnici s teškom insuficijencijom jetre (Child-Pugh stupanj C).
- Bolesnici koji uzimaju diuretike koji štede kalijum ili jake inhibitore CYP3A4 (npr. itakonazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromicin, telitromicin i nefazodon) (vidjeti odjeljak 4.5).
- Kombinacija ACE inhibitora i blokatora angiotenzin receptora (ABR) sa eplerenonom.

4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

Hiperkalijemija

U skladu sa mehanizmom djelovanja, pri primjeni eplerenona može doći do hiperkalijemije. Kod svih bolesnika treba pratiti serumske vrijednosti kalijuma na početku liječenja i pri promjeni u doziranju. Nakon toga, preporučuje se povremeno praćenje, posebno kod bolesnika kod kojih postoji rizik od hiperkalijemije, kao što su stariji bolesnici, bolesnici sa bubrežnom insuficijencijom (vidjeti odjeljak 4.2) i dijabetičari. Po započetom liječenju eplerenonom, ne preporučuje se primjena nadomjestaka kalijuma, radi povećanog rizika od hiperkalijemije. Pokazalo se da sniženje doze eplerenona uzrokuje smanjenje vrijednosti kalijuma u serumu. Jedno je ispitivanje pokazalo da se dodavanjem hidrohlorotiazida eplerenonu neutralizuje porast kalijuma u serumu.

Rizik od hiperkalijemije se može povećati kada se eplerenon koristi u kombinaciji sa ACE inhibitorom i/ili ARB-om. Eplerenon se ne bi trebao koristiti u kombinaciji sa ACE inhibitorom i ARB-om (vidi odjeljak 4.3 i 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega

Treba redovno pratiti vrijednosti kalijuma kod bolesnika sa oštećenjem funkcije bubrega, uključujući dijabetesnu mikroalbuminuriju. Rizik od hiperkalijemije raste smanjivanjem funkcije bubrega. Iako su podaci dobijeni u studiji ispitivanja djelotvornosti eplerenona u zatajenju srca nakon akutnog infarkta miokarda i preživljavanja u tim slučajevima (EPHESUS, Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study), koji se odnose na bolesnike s dijabetesom tipa 2 i mikroalbuminurijom ograničeni, kod ovog malog broja bolesnika uočena je povećana učestalost hiperkalijemije. Iz tog razloga ovim bolesnicima treba pristupiti s oprezom. Eplerenon se ne uklanja hemodijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (Child Pugh stupanj A i B) nije uočen porast kalijuma u serumu iznad $5,5$ mmol/l. Kod tih bolesnika treba pratiti vrijednosti elektrolita. Budući da primjena eplerenona kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre nije ispitana, kod njih je primjena eplerenona kontraindikovana (vidjeti odjeljke 4.2 i 4.3).

Induktori CYP3A4

Ne preporučuje se istovremena primjena eplerenona i jakih CYP3A4 induktora (vidjeti odjeljak 4.5).

Litijum, ciklosporin i takrolimus trebalo bi izbjegavati za vrijeme liječenja eplerenonom (vidjeti odjeljak 4.5).

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici sa rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, deficijencijom ukupne laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktaze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Natrijum

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po tableti, tako da u suštini ne sadrži natrijum.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Diuretici koji štede kalijum i nadomjesci kalijuma

Eplerenon se ne smije primjenjivati kod bolesnika koji se liječe diureticima koji štede kalijum i nadomjescima kalijuma, radi povećanog rizika od hiperkalijemije (vidjeti odjeljak 4.3). Diuretici koji štede kalijum mogu također pojačati djelovanje antihipertenziva i drugih diuretika.

ACE inhibitori, ARB-ovi

Rizik od hiperkalijemije može se povećati kad se eplerenon koristi u kombinaciji sa ACE inhibitorom i/ili ARB-om. Preporučuje se praćenje kalijuma u serumu i funkcije bubrega, posebno kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, npr kod starijih pacijenata. Trostruka kombinacija ACE inhibitora i ARB-a sa eplerenonom se ne bi smjela koristiti (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.4).

Litijum

Nisu provedena ispitivanja interakcije eplerenona i litijuma. Međutim, toksičnost litijuma zabilježena je kod bolesnika istovremeno liječenih litijumom i diureticima te ACE inhibitorima (vidjeti odjeljak 4.4). Treba izbjegavati istovremenu primjenu eplerenona i litijuma. Ako se ukaže potreba za takvom kombinacijom, treba pratiti koncentraciju litijuma u plazmi (vidjeti odjeljak 4.4).

Ciklosporin, takrolimus

Ciklosporin i takrolimus mogu izazvati oštećenje funkcije bubrega i tako povećati rizik od hiperkalijemije. Treba izbjegavati istovremenu primjenu eplerenona i ciklosporina ili takrolimusa. U slučaju potrebe primjene ciklosporina i takrolimusa tokom liječenja eplerenonom, treba pažljivo pratiti kalijum u serumu te funkciju bubrega (vidjeti odjeljak 4.4).

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAR)

Akutno zatajivanje bubrega može se javiti kod rizičnih bolesnika (stariji, dehidrirani bolesnici, bolesnici koji primjenjuju diuretike, bolesnici sa oštećenjem funkcije bubrega) zbog smanjene glomerularne filtracije (inhibicija vazodilatacijskih prostaglandina zbog nesteroidnih antiinflamatornih lijekova). Ovi učinci su uglavnom reverzibilni. Nadalje, može doći do smanjenja antihipertenzivnog učinka. Hidrirajte bolesnika i pratite njegovu bubrežnu funkciju na početku liječenja i redovno tokom kombinovane primjene (vidjeti odjeljke 4.2 i 4.4).

Trimetoprim

Istovremenom primjenom trimetoprima i eplerenona raste rizik od hiperkalijemije. Iz tog razloga treba pratiti kalijum u serumu kao i funkciju bubrega, posebno kod bolesnika s oštećenjem bubrega, te kod starijih osoba.

Alfa-1 blokatori (npr. prazosin, alfuzosin)

U slučaju kombinacije eplerenona i alfa-1 blokatora postoji mogućnost pojačanog hipotenzivnog učinka i/ili posturalne hipotenzije. Preporučuje se klinički nadzor zbog mogućnosti posturalne hipotenzije tokom istovremene primjene alfa-1 blokatora.

Triciklični antidepresivi, neuroleptici, amifostin, baklofen

Istovremena primjena ovih lijekova i eplerenona može pojačati antihipertenzivne učinke i rizik od posturalne hipotenzije.

Glukokortikoidi, tetrakozaktid

Istovremena primjena ovih lijekova i eplerenona može umanjiti antihipertenzivne učinke (retencija natrijuma i tečnosti).

Farmakokinetičke interakcije

In vitro ispitivanja pokazuju da eplerenon nije inhibitor izozima CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 ili CYP3A4. Eplerenon nije ni supstrat niti inhibitor P-glikoproteina.

Digoksin

Sistemska izloženost (AUC - površina ispod krive) digoksinu raste za 16% (90% CI: 4% -30%) u slučaju istovremene primjene s eplerenom. Preporučuje se oprez u slučajevima kad je doza digoksina blizu gornje granice terapijskog raspona.

Varfarin

Nisu zapažene nikakve klinički značajne farmakokinetičke interakcije s varfarinom. Preporučuje se oprez u slučajevima kad je doza varfarina blizu gornje granice terapijskog raspona.

Supstrati CYP3A4

Rezultati farmakokinetičkih ispitivanja s ciljnim supstratima CYP3A4, midazolamom i cisapridom, nisu pokazali značajne farmakokinetičke interakcije u slučaju primjene tih lijekova istovremeno s eplerenom.

Inhibitori CYP3A4

- Jaki inhibitori CYP3A4: Istovremenom primjenom eplerenona i lijekova koji inhibišu enzim CYP3A4 može doći do značajnih farmakokinetičkih interakcija. Jak CYP3A4 inhibitor (ketokonazol 200 mg dva puta na dan) izazvao je povećanje površine ispod krive eplerenona za 441% (vidjeti odjeljak 4.3). Iz tog razloga je kontraindikovana istovremena primjena eplerenona i jakih inhibitora CYP3A4 poput ketokonazola, itrakonazola, ritonavira, nelfinavira, klaritromicina, telitromicina i nefazadona (vidjeti odjeljak 4.3).
- Blagi do umjereni inhibitori CYP3A4: Istovremena primjena s eritromicinom, sakvinavirom, amiodaronom, diltiazemom, verapamilom ili flukonazolom dovela je do značajnih farmakokinetičkih interakcija, uz proporcionalno povećanje površine ispod krive od 98% do 187%. Iz tog razloga doza eplerenona ne smije biti viša od 25 mg dnevno ako se primjenjuje istovremeno s blagim do umjerenim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti odjeljak 4.2).

Induktori CYP3A4

Istovremena primjena kantariona (jak induktor CYP3A4) i eplerenona uzrokovala je smanjenje površine ispod krive eplerenona od 30%. Do izraženijeg smanjenja površine ispod krive eplerenona može doći primjenom jačih induktora CYP3A4, poput rifampicina. Zbog rizika smanjene učinkovitosti eplerenona, ne preporučuje se istovremena primjena jakih induktora CYP3A4 (rifampicina, karbamazepina, fenitoina, fenobarbitona, kantariona) i eplerenona (vidjeti odjeljak 4.4).

Antacidi

Na osnovu rezultata jednog farmakokinetičkog kliničkog ispitivanja, ne očekuje se nikakva značajna interakcija u slučaju kad se antacidi primjenjuju istovremeno s eplerenom.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni eplerenona u trudnoći. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na neposredne ili posredne neželjene učinke na graviditet, embriofetalni razvoj, porod te postnatalni razvoj (vidjeti odjeljak 5.3). Preporučuje se oprez pri propisivanju eplerenona trudnicama.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se eplerenon u majčino mlijeko nakon peroralne primjene. Međutim, pretklinički podaci pokazuju da se eplerenon i/ili metaboliti pojavljuju u majčinom mlijeku u štakora, te da se mladunčad štakora izložena eplerenonu tim putem razvija normalno. Budući da nije poznato postoji li mogućnost nastanka nuspojava u dojenčeta, potrebno je donijeti odluku treba li prekinuti dojenje ili liječenje eplerenom, uzimajući u obzir važnost lijeka za majku.

Plodnost

Podaci o uticaju na plodnost kod ljudi nisu dostupni.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nisu provedena ispitivanja o uticaju eplerenona na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Iako eplerenon ne izaziva pospanost ili slabljenje kognitivnih funkcija, pri upravljanju vozilima ili strojevima treba uzeti u obzir da za vrijeme liječenja može doći do pojave omaglice.

4.8. Neželjeni događaji

U dvije studije (EPHESUS i studiji eplerenona sa hospitalizovanim pacijentima sa blažim stepenom oboljenja i ispitivanje preživljavanja u slučajevima srčane insuficijencije - EMPHASIS-HF), ukupna incidenca prijavljenih neželjenih događaja sa eplerenonom bila je slična onoj sa placebo.

Niže navedeni neželjeni događaji predstavljaju one za koje se sumnja da su povezani s liječenjem te su se javili češće nego u grupi bolesnika koji su dobijali placebo i ozbiljne događaje koji su se javili značajno češće nego u grupi bolesnika koji su dobijali placebo ili su bili uočeni tokom praćenja nakon stavljanja lijeka na tržište.

Neželjeni događaji navedeni su prema organskim sistemima i apsolutnoj učestalosti. Učestalost je definisana kao:

Veoma često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

Veoma rijetko ($< 1/10,000$)

Nije poznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 2: ADR učestalost u placebo kontrolisanim ispitivanjima eplerenona

Klasifikacija organa prema sistemu MedDRA	Neželjeni događaj
Infekcije i infestacije <i>Manje često</i>	pijelonefritis, infekcija, faringitis
Poremećaji krvi i limfnog sistema <i>Manje često</i>	eozinofilija
Endokrini poremećaji <i>Manje često</i>	hipotireodizam
Poremećaji metabolizma i prehrane <i>Često</i> <i>Manje često</i>	hiperkalijemija (vidi odjeljke 4.3 i 4.4), hiperholesterolemija, hiponatrijemija, dehidracija, hipertrigliceridemija
Psijijatrijski poremećaji <i>Često</i>	nesanica
Poremećaji nervnog sistema <i>Često</i> <i>Manje često</i>	sinkopa, omaglica , glavobolja hipoestezija

Srčani poremećaji <i>Često</i> <i>Manje često</i>	zatajivanje lijeve srčane komore, atrijalna fibrilacija tahikardija
Vaskularni poremećaji <i>Često</i> <i>Manje često</i>	hipotenzija arterijska tromboza ekstremiteta, ortostatska hipotenzija
Poremećaji disajnog sistema, prsišta i sredoprsja <i>Često</i>	kašalj
Poremećaji probavnog sistema <i>Često</i> <i>Manje često</i>	proljevi, mučnina, zatvor, povraćanje nadutost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva <i>Često</i> <i>Manje često</i>	osip, svrab angioedema, hiperhidroza
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva <i>Često</i> <i>Manje često</i>	spazam mišića, bol u leđima bol u mišićno-skeletnom sistemu
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema <i>Često</i>	oštećenja bubrega (vidi odjeljke 4.4 i 4.5)
Poremećaji jetre <i>Manje često</i>	holecistitis
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki <i>Manje često</i>	ginekomastija
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene <i>Često</i> <i>Manje često</i>	astenija opšta slabost
Pretrage <i>Često</i>	povećana vrijednost uree u krvi, povišen nivo kreatinina u krvi smanjen nivo receptora epidermalnog faktora rasta,

U ispitivanju EPHESUS, zabilježen je veći broj slučajeva moždanog udara u veoma staroj populaciji (≥ 75 godina starosti). Međutim, nije bilo statistički značajne razlike u incidenciji moždanog udara između grupe koja je dobijala eplerenon (30) i grupe na placebo (22). U studiji EMPHASIS-HF, broj slučajeva moždanog udara kod starijih (≥ 75 godina starosti) iznosio je 9 u grupi koja je dobijala eplerenon i 8 u grupi na placebo.

Prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizika pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizika i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Nije zabilježen niti jedan slučaj neželjenog događaja koji je u vezi sa predoziranjem eplerenonom kod ljudi. Može se pretpostaviti da bi se predoziranje kod ljudi najvjerovatnije očitovalo hipotenzijom ili hiperkalijemijom. Eplerenon se ne može ukloniti hemodijalizom. Pokazalo se da se eplerenon u velikoj mjeri veže na aktivni ugljen. U slučaju pojave simptomatske hipotenzije, treba započeti suportivno liječenje. U slučaju razvoja hiperkalijemije, treba započeti standardno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: antagonisti aldosterona, ATC oznaka: C03DA04

Mehanizam djelovanja

Eplerenon je relativno selektivan u vezanju na rekombinantne ljudske mineralokortikoidne receptore u poređenju sa njegovim vezanjem na rekombinantne ljudske glukokortikoidne, progesteronske i androgenske receptore. Eplerenon sprečava vezanje aldosterona, ključnog hormona u sistemu renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), koji ima ulogu u regulaciji krvnog pritiska kao i u patofiziologiji KV bolesti.

Farmakodinamičko djelovanje

Pokazalo se da eplerenon izaziva ravnomjerni porast renina u plazmi te aldosterona u serumu, što je u skladu s inhibicijom negativne regulatorne povratne sprege aldosterona na izlučivanje renina. Posljedični porast reninske aktivnosti u plazmi te nivoa cirkulišućeg aldosterona ne nadjačava učinke eplerenona.

U studijama određivanja doza u hroničnom zatajivanju srca (NYHA klasifikacija II-IV) pokazala su da je dodavanje eplerenona standardnom liječenju rezultovalo očekivanim, o dozi ovisnim, porastom aldosterona. Također, u kardiorenalnoj podstudiji u okviru kliničkog ispitivanja EPHESUS, liječenje

eplerenonom izazvalo je značajni porast aldosterona. Ti rezultati potvrđuju blokadu mineralokortikoidnih receptora u tim skupinama.

Eplerenon je ispitivan u okviru EPHESUS studije. EPHESUS studija je bila dvostruko slijepo, placebo kontrolisano ispitivanje u trajanju od 3 godine, provedeno na 6632 ispitanika s akutnim IM, disfunkcijom lijeve komore (izraženom ejekcijskom frakcijom lijeve komore [LVEF] $\leq 40\%$) te kliničkim znacima zatajivanja srca. U roku od 3 do 14 dana (u prosjeku 7 dana) nakon akutnog infarkta miokarda, ispitanicima je dodatno primjenjivan eplerenon ili placebo uz standardno liječenje, u početnoj dozi od 25 mg jednom na dan, uz titraciju do ciljne doze od 50 mg jednom na dan nakon 4 sedmice, pod uslovom da je kalijum u serumu bio $< 5,0$ mmol/L. Za vrijeme ispitivanja ispitanici su dobijali standardnu terapiju, uključujući acetilsalicilnu kiselinu (92%), ACE inhibitore (90%), beta-blokatore (83%), nitrate (72%), diuretike Henleove petlje (66%) ili inhibitore HMG CoA reduktaze (60%).

U kliničkom ispitivanju EPHESES, dodatni primarni ciljevi bili su smrtnost od bilo kojeg uzroka te kombinovana kardiovaskularna (KV) smrtnost ili hospitalizacija zbog kardiovaskularnih razloga; 14,4% ispitanika na eplerenonu i 16,7% ispitanika na placebo umrlo je usljed različitih uzroka, dok je 26,7% ispitanika ne eplerenonu i 30% bolesnika na placebo dostiglo kombinovani primarni cilj kardiovaskularne smrtnosti ili hospitalizacije. Tako je u EPHESES ispitivanju eplerenon umanjio rizik od smrti od bilo kojeg uzroka za 15% (RR 0,85; 95% CI, 0,75-0,96; $p = 0,008$) u poređenju sa placebo, uglavnom zahvaljujući smanjenju KV smrtnosti. Rizik kardiovaskularne smrtnosti ili hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga u grupi koja je uzimala eplerenon smanjen je za 13% (RR 0,87; 95% CI, 0,79-0,95; $p = 0,002$). Apsolutno smanjenje rizika smrti od bilo kojeg uzroka iznosilo je 2,3%, a kardiovaskularne smrtnosti/hospitalizacije 3,3%. Klinička učinkovitost prvenstveno je pokazana kada je liječenje eplerenonom započeto kod ispitanika mlađih od 75 godina. Korist terapije kod ispitanika starijih od 75 godina nije potpuno razjašnjena. Kod ispitanika koji su dobijali eplerenon došlo je do poboljšanja NYHA funkcionalne klasifikacije ili je ona ostala ista u statistički značajno većem razmjeru nego kod ispitanika na placebo. Učestalost hiperkalijemije iznosila je 3,4% u grupi na eplerenonu u odnosu na 2,0% u grupi na placebo ($p < 0,001$). Učestalost hipokalijemije iznosila je 0,5% u grupi na eplerenonu u odnosu na 1,5% u grupi na placebo ($p < 0,001$).

Nisu zabilježeni dosljedni učinci eplerenona na frekvenciju srca, trajanje QRS intervala te PR ili QT intervale u 147 zdravih ispitanika koji su učestvovali u farmakokinetičkim studijama u kojima su se ispitivale elektrokardiografske promjene.

U EMPHASIS-HF studiji efekti eplerenona, u slučaju kad se primjenjuje sa standardnom terapijom, istraživani su na osnovu kliničkih rezultata kod ispitanika sa srčanom insufijencijom sistole i blagim simptomima (NYHA klasa II).

Uključeni su ispitanici sa najmanje 55 godina starosti, koji su imali LVEF $\leq 30\%$ ili LVEF $\leq 35\%$, i dodatno trajanje QRS > 130 msec. Ispitanici su ili hospitalizovani zbog KV razloga 6 mjeseci prije uključivanja ili su imali plazma nivo B-tipa natriuretskog peptida (BNP) najmanje 250 pg/ml ili plazma nivo N-terminalnog pro BNP najmanje 500 pg/ml kod muškaraca (750 pg/ml kod žena). Početna doza eplerenona bila je 25 mg jedanput dnevno i povećavana je tokom 4 nedelje na 50 mg jedanput dnevno, ukoliko je nivo kalijuma u serumu bio $< 5,0$ mmol/L. Ukoliko je stopa glomerularnog filtriranja (GFR) bila 30-49 ml/min/1.73 m², početna doza eplerenona je iznosila 25 mg u određenim danima i povećavala se do 25 mg jednput dnevno.

Ukupno je randomizirano 2737 ispitanika (u dvostruko slijepom ispitivanju) u terapiji sa eplerenonom ili placebo uključujući osnovnu terapiju sa diureticima (85%), ACE inhibitorima (78%), blokatorima angiotenzin II receptora (19%), beta blokatorima (87%), anti tromboembolijskim lijekovima (88%), lijekovima za snižavanje lipida (63%) i digitalis glikozidima (27%). Srednja vrijednost LVEF bila je $\sim 26\%$ a srednje QRS trajanje iznosilo je ~ 122 msec. Većina ispitanika (83,4%) bili su prethodno hospitalizovani iz KV razloga 6 mjeseci prije randomizacije, a 50% njih zbog srčane insuficijencije. Oko 20% ispitanika imalo je implantabilne defibrilatore ili terapiju srčane resinhronizacije.

Primarni cilj, smrt usljed KV uzroka ili hospitalizacije pacijenata sa srčanom insuficijencijom desila se kod 249 (18,3%) ispitanika u grupi koja je uzimala eplerenon i 356 (25,9%) ispitanika u grupi na placebo (RR 0.63, 95% CI, 0.54-0.74; $p < 0.001$). Efekat eplerenona ostao je konzistentan za sve specifične podgrupe.

Sekundarni cilj, mortalitet od bilo kojeg uzroka ispunjen je kod 171 (12,5%) ispitanika grupe sa eplerenonom i 213 (15,5%) ispitanika u placebo grupi (RR 0.76; 95% CI, 0.62-0.93; $p = 0.008$). Smrt

usljed KV događaja prijavljena je kod 147 (10.8%) ispitanika u grupi koja je koristila eplerenon i 185 (13.5%) ispitanika u grupi sa placebom (RR 0.76; 95% CI, 0.61-0.94; $p = 0.01$).

Tokom ispitivanja, hiperkalijemija (nivo kalijuma u serumu >5.5 mmol/L) prijavljen je kod 158 ispitanika (11,8%) u grupi sa eplerenonom i 96 ispitanika (7,2%) u placebo grupi ($p < 0.001$). Hipokalijemija, definisana kad je nivo kalijuma u serumu < 4.0 mmol/L, bila je statistički manja sa eplerenonom u poređenju sa placebom (38.9% za eplerenon u poređenju sa 48.4% za placebo, $p < 0.0001$).

Pedijatrijska populacija

Eplerenon nije ispitivan kod pedijatrijskih ispitanika sa zatajenjem srca.

U 10-sedmičnom ispitivanju pedijatrijskih ispitanika s hipertenzijom (dob od 4 do 16 godina, $n=304$), eplerenon, u dozama (od 25 mg do 100 mg dnevno) koje izazivaju izloženost sličnu onoj kao kod odraslih osoba, nije doveo do smanjivanja krvnog pritiska. U tom ispitivanju te u 1-godišnjem ispitivanju sigurnosti za pedijatrijsku populaciju kod 149 ispitanika (starosne dobi od 5 do 17 godina), sigurnosni profil bio je sličan onome kod odraslih osoba. Eplerenon nije ispitivan kod ispitanika s hipertenzijom mlađih od 4 godine jer se u ispitivanju starijih pedijatrijskih ispitanika pokazao nedostatak djelotvornosti (vidi odjeljak 4.2).

Moguće (dugotrajno) djelovanje na hormonalni status kod pedijatrijskih ispitanika nije ispitano.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost eplerenona je 69% nakon peroralne primjene tablete od 100 mg. Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se nakon otprilike 1,5 do 2 sata. Maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) kao i površina ispod krive (AUC) proporcionalne su dozama u rasponu od 10 mg do 100 mg, a manje su proporcionalne iznad 100 mg. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se unutar 2 dana. Hrana ne utiče na apsorpciju.

Distribucija

Vežanje eplerenona na proteine u plazmi iznosi oko 50% pri čemu se on prvenstveno veže na alfa 1-kisele glikoproteine. Prividni volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže procjenjuje se na 42-90L. Eplerenon se ne veže preferencijalno na eritrocite.

Biotransformacija

Metabolizam eplerenona uglavnom se odvija putem CYP3A4. U ljudskoj plazmi nisu identifikovani aktivni metaboliti eplerenona.

Eliminacija

Manje od 5% doze eplerenona izlučuje se u urinu i fecesu u nepromijenjenom obliku. Nakon jednokratne peroralne doze radioaktivno obilježenog eplerenona utvrđeno je da se približno 32% doze izlučilo u fecesu, a približno 67% u urinu. Poluživot izlučivanja eplerenona iznosi približno 3 do 6 sati. Prividni plazmatski klirens iznosi približno 10 L/sat.

Posebne populacije bolesnika

Dob, pol i rasa

Farmakokinetika eplerenona u dozi od 100 mg jednom na dan ispitivala se kod starijih osoba (≥ 65 godina starosti), muškaraca i žena, te u osoba crne rase. Nisu utvrđene značajne razlike u farmakokinetici eplerenona između muškaraca i žena. U stanju dinamičke ravnoteže u starijih je ispitanika utvrđen porast C_{max} (22%) i AUC (45%) u poređenju sa mlađim ispitanicima (18 do 45 godina). U ispitanika crne rase, u stanju dinamičke ravnoteže vrijednosti C_{max} bile su niže za 19%, a AUC za 26% (vidjeti odjeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija

Populacijski farmakokinetički model za koncentracije eplerenona iz dva ispitivanja kod 51 pedijatrijskog ispitanika s hipertenzijom dobi od 4 do 16 godina pokazao je da tjelesna težina pacijenta ima statistički značajan efekt na volumen eplerenona u distribuciji, ali ne i na njegov klirens. Volumen

distribucije eplerenona i vršna izloženost kod težeg pedijatrijskog pacijenta su predviđene kao slične kod odrasle osobe slične tjelesne težine; kod lakšeg pacijenta težine 45 kg, volumen distribucije je otprilike 40% manji i predviđa se da je vršna izloženost veća nego kod prosječnih odraslih osoba. Liječenje eplerenonom započeto je uz dozu od 25 mg jednom dnevno kod pedijatrijskih pacijenata uz povećanje na 25 mg dva puta dnevno nakon 2 sedmice i u konačnici na 50 mg dva puta dnevno, ukoliko je to bilo klinički indicirano. Pri tim dozama, najviše uočene koncentracije eplerenona kod pedijatrijskih ispitanika nisu bile značajno više u odnosu na koncentracije kod odraslih osoba kod kojih je liječenje započeto uz dozu od 50 mg jednom dnevno.

Bubrežna insuficijencija

Farmakokinetika eplerenona ispitivala se u bolesnika različitog stepena bubrežne insuficijencije te u bolesnika na hemodijalizi. U poređenju sa kontrolnim ispitanicima, vrijednosti C_{max} i AUC u stanju dinamičke ravnoteže porasle su za 38% odnosno 24% u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega, a kod bolesnika na hemodijalizi smanjile su se za 26% odnosno 3%. Korelacija između plazmatskog klirensa eplerenona i klirensa kreatinina nije uočena. Eplerenon se ne uklanja hemodijalizom (vidjeti odjeljak 4.4).

Insuficijencija jetre

Farmakokinetika eplerenona u dozi od 400 mg ispitivala se kod bolesnika s umjerenim (Child-Pugh stupanj B) oštećenjem jetre i upoređivala sa zdravim ispitanicima. U stanju dinamičke ravnoteže vrijednosti C_{max} i AUC eplerenona porasle su za 3,6% odnosno 42% (vidjeti odjeljak 4.2). Budući da primjena eplerenona kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre nije ispitivana, njegova je primjena u toj grupi bolesnika kontraindikovana (vidjeti odjeljak 4.3).

Zatajivanje srca

Farmakokinetika eplerenona u dozi od 50 mg ispitivala se kod bolesnika sa zatajivanjem srca (NYHA klasifikacija II-IV). U poređenju sa zdravim ispitanicima odgovarajuće dobi, težine i pola, u stanju dinamičke ravnoteže vrijednosti C_{max} i AUC eplerenona bile su 38% odnosno 30% više u bolesnika sa zatajivanjem srca. U skladu s tim rezultatima, populacijska farmakokinetička analiza eplerenona, koja se temelji na podgrupi bolesnika iz kliničkog ispitivanja EPHESES, pokazala je da je klirens eplerenona kod bolesnika sa zatajivanjem srca sličan onome kod zdravih starijih ispitanika.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinička farmakološka ispitivanja neškodljivosti, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala te reproduktivne toksičnosti nisu utvrdila nikakve posebne opasnosti za čovjeka.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, u štakora i pasa uočena je atrofija prostate kod koncentracija nešto viših od kliničkih koncentracija. Promjene u prostati nisu bile popraćene nepoželjnim funkcionalnim posljedicama. Nije poznat klinički značaj tih rezultata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Jezgra tablete:

Laktoza-monohidrat
celuloza, mikrokristalna (E460)
karmelozanatrij (E468)
hipromeloza (E464)
natrijev laurilsulfat
talk (E553b)
magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica tablete:

Opadry yellow:

hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 400
polisorbat 80 (E433)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok trajanja
3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja (spremnika)

Inspira 25 mg film tablete: 30 (3 x 10) tableta u neprozirnom blister pakiranju (PVC/Al).

Inspira 50 mg film tablete: 30 (3 x 10) tableta u neprozirnom blister pakiranju (PVC/Al).

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja
Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ / Administrativno sjedište
BGP Products Operations GmbH
Turmstrasse 24
6312 Steinhausen
Švicarska

Proizvođač gotovog lijeka:
Fareva Amboise
Zone Industrielle, 29 route des Industries
37530 Poce-sur-Cisse
Francuska

Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet:
Viatris BH d.o.o.,
Kolodvorska 12/3, Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
Inspira, film tableta, 30x25mg: 04-07.3-2-8881/21 od 09.03.2023.
Inspira, film tableta, 30x50mg: 04-07.3-2-8882/21 od 09.03.2023.

Datum revizije teksta
09.03.2023.