

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eplerenone Accord, 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Eplerenone Accord, 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 25 mg eplerenooni.

Üks tablett sisaldab 50 mg eplerenooni.

INN. *Eplerenonum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks 25 mg tablett sisaldab 19 mg laktoosmonohüdraati (vt lõik 4.4).

Üks 50 mg tablett sisaldab 38 mg laktoosmonohüdraati (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

25 mg tablett: kollane rombikujuline kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on sisse pressitud "E1" ja teine külg on sile. Õhukese polümeerikattega tableti pikkus, laius ja paksus on vastavalt  $7,2 \pm 0,3$  mm,  $6,4 \pm 0,3$  mm ja  $3,15 \pm 0,3$  mm.

50 mg tablett: kollane rombikujuline kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud "E2" ja teine külg on sile. Õhukese polümeerikattega tableti pikkus, laius ja paksus on vastavalt  $9 \pm 0,3$  mm,  $8,1 \pm 0,3$  mm ja  $4,25 \pm 0,3$  mm.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Kardiovaskulaarse suremuse ja haigestumuse riski vähendamine lisaks beetablokaatoreid sisaldavale standardravile hiljutise müokardiinfarkti järgse vasaku vatsakese düsfunktsiooni (LVEF on  $\leq 40\%$ ) ja südamepuudulikkusega stabiilsetel patsientidel.

Kardiovaskulaarse suremuse ja haigestumuse riski vähendamine lisaks optimaalsele standardravile NYHA (*New York Heart Association*) II klassi (kroonilise) südamepuudulikkuse ning vasaku vatsakese süstoolse düsfunktsiooniga (LVEF on  $\leq 30\%$ ) täiskasvanud patsientidel (vt lõik 5.1).

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

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

*Müokardiinfarkti järgse südamepuudulikkusega patsientidel*

Eplerenooni soovitatav säilitusannus on 50 mg üks kord ööpäevas. Ravi tuleb alustada annusega 25 mg üks kord ööpäevas ja seejärel tiitrida annust eelistatavalt 4 nädala jooksul säilitusannuseni 50 mg üks kord ööpäevas, võttes arvesse seerumi kaaliumisisaldust (vt tabel 1). Eplerenoonravi alustatakse tavaliselt 3...14 päeva jooksul pärast ägedat müokardiinfarkti.

*NYHA II klassi (kroonilise) südamepuudulikkusega patsientidel*

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

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

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

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

Tabel 1. Annuse kohandamine pärast ravi algust

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

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

*Lapsed*

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

*Eakad*

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

*Neerukahjustus*

Kerge neerukahjustusega patsientidel ei ole algannust vaja kohandada. Perioodiliselt soovitatakse kontrollida seerumi kaaliumisisaldust, kohandades annuseid vastavalt tabel 1 järgi.

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

Puuduvad kogemused müokardiinfarkti järgse südamepuudulikkusega patsientidel kreatiniini kliirensiga <50ml/min. Neil patsientidel tuleb eplerenooni kasutada ettevaatlikult. Annuseid üle 25 mg ööpäevas ei ole uuritud patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on <50ml/min.

Kasutamine raske neerukahjustusega patsientidel (CrCl <30 ml/min) on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Eplerenoon ei ole dialüüsitav.

#### *Maksakahjustus*

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

#### *Kaasuv ravi*

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

#### Manustamisviis

Eplerenoon võib manustada koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2). Neelake tabletid tervelt koos rohke veega alla.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Patsiendid, kellel ravi alustamisel on seerumi kaaliumisisaldus >5,0 mmol/l.
- Raske neerupuudulikkusega patsiendid (eGFR <30 ml minutis 1,73 m<sup>2</sup> kohta).
- Raske maksapuudulikkusega patsiendid (Child-Pugh' klass C).
- Kaaliumisäästvaid diureetikume, kaaliumi sisaldavaid toidulisandeid või tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid (nt itrakonasool, ketokonasool, ritonaviir, nelfinaviir, klaritromütsiin, telitromütsiin ja nefasodoon) saavad patsiendid (vt lõik 4.5).
- Eplerenoon kombinatsioonis angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitori ja angiotensiini retseptori blokaatoriga (ARB).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### *Hüperkaleemia*

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

Hüperkaleemia risk võib suurened, kui eplerenooni kasutatakse kombinatsioonis AKE inhibiitori ja/või ARB-ga. AKE inhibiitorit ja ARB-i ei tohi kasutada kombinatsioonis eplerenooniga (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

#### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, sealhulgas diabeetilise mikroalbuminuuriaaga patsientidel, tuleb regulaarselt kontrollida seerumi kaaliumisisaldust. Hüperkaleemia tekkerisk suureneb vastavalt neerufunktsiooni langusele. Kuigi 2. tüüpi diabeedi ja mikroalbuminuuriaaga patsientidel läbiviidud EPHEBUS (*Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study*) uuringu andmed on piiratud, täheldati sellel väikesel arvul patsientidel suuremat hüperkaleemia esinemissagedust. Seetõttu tuleb selliseid patsiente ravida ettevaatusega. Eplerenooni ei saa organismist eemaldada hemodialüüsiga.

#### *Maksafunktsiooni kahjustus*

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

#### *CYP3A4 indutseerijad*

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

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

#### *Laktoos*

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

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Farmakodünaamilised koostoimed

#### *Kaaliumisäästvad diureetikumid ja kaaliumi sisaldavad toidulisandid*

Hüperkaleemia suurenenud riski tõttu ei tohi eplerenooni manustada patsientidele, kes kasutavad teisi kaaliumisäästvaid diureetikume ja kaaliumi sisaldavaid toidulisandeid (vt lõik 4.3).

Kaaliumisäästvad diureetikumid võivad lisaks tugevdada hüpertensioonivastaste ainete ja teiste diureetikumide toimet.

#### *AKE inhibiitorid, ARB-id*

Hüperkaleemia risk võib suurened, kui eplerenooni kasutatakse kombinatsioonis AKE inhibiitori ja/või ARB-iga. Soovitav on seerumi kaaliumisisalduse ja neerufunktsiooni hoolikas jälgimine, eriti patsientidel, kellel esineb neerufunktsiooni häire risk, näiteks eakatel. AKE inhibiitorit ja ARB-i ei tohi kasutada kolmikukombinatsioonis eplerenooniga (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### *Liitium*

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

#### *Tsüklosporiin, takroliimus*

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

#### *Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d)*

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

#### *Trimetoprim*

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

#### *Alfa-1-blokaatorid (nt prasosiin, alfusosiin)*

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

#### *Tritsüklilised antidepressandid, neuroleptikumid, amifostiin, baklofeen*

Nende ravimitega eplerenooni koosmanustamine võib tugevdada hüpertensioonivastast toimet ja suurendada posturaalse hüpotensiooni tekkeriski.

#### *Glükokortikoidid, tetrakosaktiid*

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

#### Farmakokineetilised koostoimed

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

#### *Digoksiin*

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

#### *Varfariin*

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

#### *CYP3A4 substraadid*

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

#### *CYP3A4 inhibiitorid*

- CYP3A4 tugevad inhibiitorid: Kui eplerenooni manustatakse koos ravimitega, mis inhibeerivad CYP3A4 ensüüme, võivad esineda märkimisväärsed koostoimed. Tugev CYP3A4 inhibiitor (ketokonasool 200 mg kaks korda ööpäevas) suurendas eplerenooni AUC-d 441% (vt lõik 4.3). Eplerenooni kasutamine koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega, nagu ketokonasool, itrakonasool, ritonaviir, nelfinaviir, klaritromütsiin, telitromütsiin ja nefasodoon, on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
- Nõrgad kuni keskmised CYP3A4 inhibiitorid: Koosmanustamine erütromütsiini, sakvinaaviiri, amiodarooni, diltiaseemi, verapamiili või flukonasooliga põhjustas märkimisväärsed farmakokineetilisi koostoimeid AUC suurenemisega 98...187%. Seetõttu ei tohi eplerenooni manustamisel koos nõrkade või keskmise tugevusega CYP3A4 inhibiitoritega ületada eplerenooni annust 25 mg (vt lõik 4.2).

### *CYP3A4 indutseerijad*

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

### *Antatsiidid*

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

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

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

### Imetamine

Ei ole teada, kas eplerenoon eritub suukaudsel manustamisel inimese rinnapiima. Siiski näitavad prekliinilised andmed, et eplerenoon ja/või selle metaboliidid esinevad roti emapiimas ja et roti järglased, kes sel viisil ravimiga kokku puutusid, arenesid normaalselt. Kuna kõrvaltoimete esinemine rinnaga toidetavatel imikutel ei ole teada, tuleb otsustada, kas jätkata rinnaga toitmist või katkestada ravimi kasutamine, võttes arvesse ravimi tähtsust emale.

### Fertiilsus

Fertiilsuse kohta inimesel andmed puuduvad.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Kahes uuringus [EPHESUS ja EMPHASIS-HF (*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*)] oli eplerenooni puhul teatatud üldine kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane platseebo puhul esinevaga.

Allpool toodud kõrvaltoimed on sellised, millel arvatakse olevat seos ravimiga ning mille esinemissagedus oli suurem kui platseebo puhul, või mis on tõsised ja mille esinemissagedus ületab oluliselt platseebo puhul esinenuid või mis on leitud turuletulekujärgse järelevalve käigus. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide ja esinemissageduste kaupa. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt:

Väga sage ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Väga harv ( $< 1/10\ 000$ )

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2: Kõrvaltoimete sagedus eplerenooni platseebo kontrolliga uuringutes

<b>MedDRA organsüsteemi klassid</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
-------------------------------------	--------------------

<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	
Aeg-ajalt	püelonefriit, infektsioon, neelupõletik
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Aeg-ajalt	eosinofiilia
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>	
Aeg-ajalt	kilpnäärme alatalitus
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Sage	hüperkaleemia (vt lõigud 4.3 ja 4.4), hüperkolesteroleemia
Aeg-ajalt	hüponatreemia, dehüdratsioon, hüpertriglütserideemia
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Sage	unetus
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Sage	pearinglus, süngoop, peavalu
Aeg-ajalt	nõrgenenud tundlikkus
<b>Südame häired</b>	
Sage	vasaku vatsakese puudulikkus, kodade virvendus
Aeg-ajalt	tahhükardia
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Sage	hüpotensioon
Aeg-ajalt	jäseme arteriaalne tromboos, ortostaatiline hüpotensioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Sage	köha
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage	kõhulahtisus, iiveldus, kõhukinnisus, oksendamine
Aeg-ajalt	kõhupuhitus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Sage	lööve, sügelus
Aeg-ajalt	liighigistamine, angioödeem
<b>Lihaskoe, skeleti ja sidekoe kahjustused</b>	
Sage	lihasspasmid, seljavalu
Aeg-ajalt	skeletilihaste valu
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Sage	neerufunktsiooni kahjustus (vt lõigud 4.4 ja 4.5)
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Aeg-ajalt	sapipõiepõletik
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
Aeg-ajalt	günekomastia
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Sage	asteenia
Aeg-ajalt	halb enesetunne
<b>Uuringud</b>	
Sage	vere suurenenud ureasisaldus, vere suurenenud kreatiniinisaldus
Aeg-ajalt	epidermaalse kasvufaktori retseptori vähenemine, vere suurenenud glükoosisaldus

EPHESUS uuringus esines arvuliselt rohkem insuldijuhte väga eakate patsientide rühmas (>75-aastased). Siiski ei olnud statistiliselt olulist erinevust insuldi esinemissageduses eplerenoonirühma

(30) ja platseeborühma (22) vahel. Uuringus EMPHASIS-HF oli väga eakatel patsientidel ( $\geq 75$ -aastased) insulte 9 eplerenoonirühmas ja 8 platseeborühmas.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

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

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: aldosterooni antagonistid, ATC-kood: C03DA04

#### Toimemehhanism

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

#### Farmakodünaamilised toimed

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

Kroonilise südamepuudulikkuse (NYHA klassifikatsiooni järgi II...IV) uuringus, kus kasutati erinevaid annuste vahemikke, põhjustas eplerenooni lisamine standardravile, nagu oligi oodata, annusest sõltuva aldosterooni taseme suurenemise. Samamoodi põhjustas eplerenoonravi ka EPHEBUS' e kardiorenaalses alauuringus olulist aldosterooni taseme tõusu. Need tulemused kinnitavad mineralokortikoidireseptorite blokaadi nendes populatsioonides.

Eplerenooni efektiivsust uuriti EPHEBUS uuringus. EPHEBUS oli 3-aastase kestusega topeltpime platseeboga kontrollitud uuring, mis viidi läbi 6632 isikul, kellel esines äge müokardiinfarkt, vasaku vatsakese düsfunktsioon (määratuna vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni järgi (LVEF)  $\leq 40\%$ ) ja südamepuudulikkuse kliinilised sümptomid. Isikud said lisaks standardravile 3...14 päeva jooksul (keskmiselt 7 päeva) pärast ägedat müokardiinfakti eplerenooni või platseebot algannuses 25 mg üks kord ööpäevas ja nelja nädala pärast, kui seerumi kaaliumitase oli  $< 5,0$  mmol/l, kohandati see annus eesmärknähtudeks 50 mg üks kord ööpäevas. Uuringu käigus said isikud standardravi, mis hõlmas atsetüülsalitsüülhapet (92%), AKE inhibiitoreid (90%), beetablokaatoreid (83%), nitraate (72%), linguidiureetikume (66%) või HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid (60%).

EPHEBUS' e uuringus oli primaarseks tulemusnäitajaks igasugune surma põhjus ja kombineeritud tulemusnäitajaks surm või hospitaliseerimine kardiovaskulaarse haiguse tõttu; 14,4% eplerenooni saanud isikutest ja 16,7% platseebot saanud isikutest surid (igasugustel põhjustel), samal ajal kui



26,7% eplerenooni saanud isikute ja 30,0% platseebot saanud isikute puhul esines kombineeritud tulemusnäitaja, milleks oli surm või hospitaliseerimine kardiovaskulaarse haiguse tõttu. Seega vähendas eplerenoon EPHECUS'e uuringus igasugusel põhjusel tekkinud surma riski 15% (RR 0,85%; 95% CI: 0,75...0,96; p=0,008) võrreldes platseeboga, vähendades eeskätt suremust kardiovaskulaarse haiguse tõttu. Kardiovaskulaarse haiguse tõttu suremus või hospitaliseerimise risk vähenes eplerenooniga 13% (RR 0,87; 95% CI, 0,79...0,95; p=0,002). Absoluutse riski vähenemine tulemusnäitajate puhul, milleks olid surm ükskõik mis põhjusel ja suremus/hospitaliseerimine kardiovaskulaarse haiguse tõttu, olid vastavalt 2,3% ja 3,3%. Kliiniline efektiivsus avaldus peamiselt siis, kui eplerenoonravi alustati alla 75-aastastel isikutel. Ravi kasulikkus üle 75-aastastel isikutel ei ole veel selge. NYHA funktsionaalse klassifikatsiooni järgi paranes seisund või jäi stabiilseks statistiliselt oluliselt suuremal osal eplerenooni saanud isikutest võrreldes platseeboga. Hüperkaleemia esinemissagedus oli eplerenoonigrupis 3,4% ja platseebogrupid 2,0% (p<0,001). Hüpokaleemia esinemissagedus oli eplerenoonigrupis 0,5% ja platseebogrupid 1,5% (p<0,001).

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

EMPASIS-HF uuringus vaadeldi standardsele ravile lisatud eplerenooni mõju kliinilistele lõpptulemustele süstoolse südamepuudulikkuse ja kergete sümptomitega (NYHA II funktsionaalne klass) isikutel.

Isikud kaasati uuringusse, kui nad olid vähemalt 55-aastased, nende LVEF oli  $\leq 30\%$  või oli lisaks QRS kestusele  $>130$  msek LVEF  $\leq 35\%$ , nad olid kas hospitaliseeritud kardiovaskulaarsetel põhjustel 6 kuu jooksul enne uuringusse kaasamist või oli nende B-tüüpi natriureetilise peptiidi (BNP) tase plasmas vähemalt 250 pg/ml või N terminaalse pro-BNP tase plasmas meestel vähemalt 500 pg/ml (750 pg/ml naistel). Ravi eplerenooniga alustati annusega 25 mg üks kord ööpäevas ja seda suurendati 4 nädala pärast 50 mg-ni üks kord ööpäevas, kui seerumi kaaliumisisaldus oli  $<5,0$  mmol/l. Alternatiivselt, kui hinnanguiline glomerulaarfiltratsiooni kiirus oli 30...49 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, alustati eplerenoonravi annusega 25 mg ülepäeviti ja suurendati seda annuseni 25 mg üks kord ööpäevas.

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

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

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

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

## Lapsed

Südamepuudulikkusega lastel ei ole eplerenooni toimet uuritud.

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

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

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### *Imendumine*

Eplerenooni absoluutne biosaadavus pärast 100 mg suukaudse annuse manustamist on 69%. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub ligikaudu kahe tunni pärast. Nii maksimaalne plasmakontsentratsioon (C<sub>max</sub>) kui ka kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (AUC) on annuste 10...100 mg puhul annusega proportsionaalne ja annusega vähem proportsionaalne üle 100 mg annuste puhul. Tasakaaluolek saabub kahe päevaga. Toit ei mõjuta imendumist.

### *Jaotumine*

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

### *Biotransformatsioon*

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

### *Eritumine*

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

### *Eripopulatsioonid*

#### Vanus, sugu ja rass

Eplerenooni annuse 100 mg üks kord ööpäevas farmakokineetikat on uuritud eakatel (65-aastased ja vanemad), meestel ja naistel ning mustanahalistel. Eplerenooni farmakokineetika ei erinenud meestel ja naistel oluliselt. Tasakaaluolekus oli eakatel isikutel suurenenud C<sub>max</sub> (22%) ja AUC (45%), võrreldes nooremate isikutega (18...45-aastased). Mustanahalistel oli tasakaaluoleku C<sub>max</sub> 19% ja AUC 26% madalam (vt lõik 4.2).

### *Lapsed*

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

kliiniliselt näidustatud. Nende annuste puhul lastel leitud suurimad eplerenooni kontsentratsioonid ei olnud oluliselt suuremad kui täiskasvanutel, kellel alustati ravi annusega 50 mg üks kord ööpäevas.

#### *Neerupuudulikkus*

Eplerenooni farmakokineetikat hinnati mitmesuguse neerupuudulikkuse astmega ja hemodialüüsi saavatel patsientidel. Võrreldes kontrollgrupi isikutega suurenes raske neerukahjustusega patsientidel tasakaaluoleku AUC ja C<sub>max</sub> vastavalt 38% ja 24% ning alanes hemodialüüsi saavatel patsientidel vastavalt 26% ja 3%. Eplerenooni plasma kliirensi ja kreatiniini kliirensi vahel korrelatsiooni ei täheldatud. Eplerenooni ei saa organismist eemaldada hemodialüüsiga (vt lõik 4.4).

#### *Maksapuudulikkus*

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

#### *Südamepuudulikkus*

Eplerenooni annuse 50 mg farmakokineetikat hinnati südamepuudulikkusega patsientidel (NYHA klassifikatsiooni järgi II...IV). Võrreldes tervete sama vanuse, kehakaalu ja sooga isikutega olid AUC ja C<sub>max</sub> südamepuudulikkusega patsientidel vastavalt 38% ja 30% kõrgemad. Kooskõlas nende tulemustega näitab eplerenooni populatsiooni farmakokineetiline analüüs, mis põhines EPHESUS uuringu patsientide alarühmal, et eplerenooni kliirens südamepuudulikkusega patsientidel oli samasugune kui tervetel eakatel isikutel.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimestele.

Korduvtoksilisuse uuringutes täheldati eesnäärme atroofiat rottidel ja koertel, kelle ravimile eksponeerituse tasemed ületasid veidi kliinilisi. Eesnäärme muutused ei olnud seotud ebasoovitavate tagajärgedega eesnäärme funktsioonile. Nende leidude kliiniline olulisus ei ole teada.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat  
Mikrokristalliline tselluloos  
Hüpromelloos  
Naatriumkroskarmelloos  
Talk  
Magneesiumstearaat

#### Tableti kate:

##### *Opadry Yellow:*

Hüpromelloos  
Titaandioksiid  
Makrogool 400  
Polüsorbaat 80  
Kollane raudoksiid (E172)  
Punane raudoksiid (E172)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

2 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Eplerenone Accord25 mg ja 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud läbipaistmatutesse PVC/Al (valge) blisterpakenditesse, mis sisaldavad 10, 20, 28, 30, 50, 90 või 100 tabletti või läbipaistmatutesse PVC/Al (valge) perforeeritud üksikannuselistes blisteritesse, mis sisaldavad 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 või 100 x 1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

25 mg: 887515

50 mg: 887415

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.10.2015

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

märts 2019