Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Inspra 25 mg filmom obložene tablete
Inspra 50 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 25 mg eplerenona.
Jedna tableta sadrži 50 mg eplerenona.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna tableta od 25 mg sadrži 33,9 laktoze što odgovara 35,7 mg laktoze hidrata (vidjeti dio 4.4.)
Jedna tableta od 50 mg sadrži 67,8 mg laktoze što odgovara 71,4 mg laktoze hidrata (vidjeti dio 4.4.)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.
Tableta 25 mg (dimenzija 0.6502 x 0.7264 cm): žuta tableta s natpisom „VLE“ na jednoj strani, a ‘NSR’ iznad ’25’ na drugoj strani.
Tableta 50 mg (dimenzija 0.8204 x 0.9144 cm): žuta tableta s natpisom “VLE“ 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 beta-blokatore, radi smanjenja rizika od kardiovaskularnog (KV) mortaliteta i morbiditeta u stabilnih bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke (LVEF ≤ 40%) i kliničkim znacima zatajenja srca nakon nedavno preboljelog infarkta miokarda (IM).
- kao dodatak standardnoj optimalnoj terapiji u svrhu smanjenja rizika od KV mortaliteta i morbiditeta u odraslih bolesnika sa (kroničnim) zatajenjem srca NYHA (New York Heart Association) klase II i sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke (LVEF ≤30%) (vidjeti dio 5.1.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Za bolesnike sa zatajenjem srca nakon IM-a:

Preporučena doza održavanja eplerenona je 50 mg jednom na dan. Liječenje se mora započeti dozom od 25 mg jednom na dan te je titrirati, po mogućnosti unutar 4 tjedna, do ciljane doze od 50 mg

HALMED
25 - 03 - 2026
ODOBRENO

jednom na dan,uzimajući u obzir razinu kalija u serumu (vidjeti Tablicu 1). Liječenje eplerenonom obično treba započeti unutar 3-14 dana nakon akutnog IM-a.

Za bolesnike s (kroničnim) zatajenjem srca NYHA klase II
Za bolesnike s kroničnim zatajenjem srca NYHA klase II liječenje se mora započeti dozom od 25 mg jedanput na dan i titrirati do ciljane doze od 50 mg jednom dnevno po mogućnosti unutar 4 tjedna; uzimajući u obzir razinu kalija u serumu (vidjeti Tablicu 1 i dio 4.4.).

Bolesnici čija je serumska vrijednost kalija >5,0 mmol/L ne smiju započeti liječenje eplerenonom (vidjeti dio 4.3.).

Razina kalija u serumu mora se odrediti prije početka liječenja eplerenonom, unutar prvog tjedna liječenja te mjesec dana nakon početka liječenja ili prilagodbe doze. Nakon toga, serumske vrijednosti kalija moraju se procijeniti povremeno, prema potrebi.

Nakon početka liječenja, doza se treba prilagoditi prema razini kalija u serumu, kako je prikazano u Tablici 1.

Tablica 1: Tablica prilagođavanja doze nakon početka liječenja

Kalij 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
≥ 6,0	Prekid	-

Nakon prekida primjene eplerenona zbog serumske vrijednosti kalija ≥ 6,0 mmol/L, eplerenon se ponovno može početi primjenjivati u dozi od 25 mg svaki drugi dan kad vrijednosti kalija padnu ispod 5,0 mmol/L.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost eplerenona u djece i adolescenata nije utvrđena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1. i 5.2.

Starije osobe
U starijih osoba nije potrebno prilagođavanje početne doze. U starijih bolesnika povećan je rizik od hiperkalijemije zbog s dobi povezanog smanjenja funkcije bubrega. Taj se rizik može dodatno povećati uz komorbiditet povezan s povećanom sustavnom izloženošću lijeku, posebice blago do umjereno oštećenje funkcije jetre. Preporuča se povremeno praćenje kalija u serumu (vidjeti dio 4.4.).

Oštećenje funkcije bubrega
U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavanje početne doze. Preporuča se povremeno praćenje kalija u serumu s prilagođavanjem doze prema Tablici 1.

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl 30-60 ml/min) mora se započeti s dozom od 25 mg svaki drugi dan i doza se mora prilagoditi prema razini kalija (vidjeti Tablicu 1). Preporuča se povremeno praćenje kalija u serumu (vidjeti dio 4.4.).

Nema iskustva u bolesnika sa CrCl <50 ml/min sa srčanim zatajenjem nakon infarkta miokarda. U tih bolesnika nužan je oprez pri primjeni eplerenona.

Doze iznad 25 mg dnevno nisu ispitivane u bolesnika s CrCl <50 ml/min.

HALMED
25 - 03 - 2026
ODOBRENO

Kod primjene u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl <30 ml/min) eplerenon je kontraindiciran (vidjeti dio 4.3.). Eplerenon se ne može dijalizirati.

Oštećenje funkcije jetre
U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre prilagođavanje početne doze nije potrebno. Zbog povećane sustavne izloženosti eplerenonu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, preporuča se često i redovito praćenje kalija u serumu u tih bolesnika, posebice u starijih (vidjeti dio 4.4.).

Istodobno liječenje
U slučaju istodobnog liječenja blagim do umjerenim CYP3A4 inhibitorima, npr. amiodaronom, diltiazemom i verapamilom, liječenje se može započeti dozom od 25 mg jednom na dan. Maksimalna doza ne smije biti veća od 25 mg jednom na dan (vidjeti dio 4.5.).

Način primjene

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

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici s vrijednostima kalija u serumu >5,0 mmol/l na početku liječenja.
- Bolesnici s teškom bubrežnom insuficijencijom (eGFR <30 mL po minuti na 1.73 m^2).
- Bolesnici s teškom insuficijencijom jetre (Child-Pugh stupanj C).
- Bolesnici koji uzimaju diuretike koji štede kalij ili jake inhibitore CYP3A4 (npr. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromicin, telitromicin i nefazodon) (vidjeti dio 4.5.).
- Kombinacija inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitora) i blokatora angiotenzinskih receptora (ARB) s eplerenonom

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hiperkalijemija
Sukladno njegovu mehanizmu djelovanja, pri primjeni eplerenona može doći do hiperkalijemije. U svih bolesnika moraju se pratiti serumske vrijednosti kalija na početku liječenja i pri promjeni u doziranju. Nakon toga, preporuča se povremeno praćenje, posebice u bolesnika u kojih postoji rizik od razvoja hiperkalijemije, kao što su stariji bolesnici, bolesnici s bubrežnom insuficijencijom (vidjeti dio 4.2.) i dijabetičari. Po započetom liječenju eplerenonom ne preporuča se primjena nadomjestaka kalija, radi povećanog rizika od hiperkalijemije. Pokazalo se da sniženje doze eplerenona uzrokuje smanjenje vrijednosti kalija u serumu. Jedno je ispitivanje pokazalo da se dodavanjem hidroklorotiazida eplerenonu neutralizira porast kalija u serumu.

Rizik od hiperkalijemije može se povećati kad se eplerenon koristi u kombinaciji s inhibitorom ACE i/ili ARB. Kombinacija inhibitora ACE i blokatora ARB s eplerenonom ne smije se koristiti (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Oštećenje funkcije bubrega
Moraju se redovito pratiti vrijednosti kalija u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, uključujući dijabetičku mikroalbuminuriju. Rizik od hiperkalijemije raste smanjivanjem funkcije bubrega. Iako su podaci dobiveni u Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) studiji, koji se odnose na bolesnike s dijabetesom tipa 2 i mikroalbuminurijom, ograničeni, u ovog je malog broja bolesnika uočena povećana pojava hiperkalijemije. Stoga ovi bolesnici moraju biti liječeni uz oprez. Eplerenon se ne uklanja hemodijalizom.

Oštećenje funkcije jetre
U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh stupanj A i B) nije uočen porast kalija u serumu iznad 5,5 mmol/l. U tih bolesnika moraju se pratiti razine elektrolita. Budući da

HALMED
25 - 03 - 2026
ODOBRENO

primjena eplerenona u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre nije ispitivana, u njih je primjena eplerenona kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.2. i 4.3.).

Induktori CYP3A4
Ne preporuča se istodobna primjena eplerenona i jakih CYP3A4 induktora (vidjeti dio 4.5.).

Litij, ciklosporin i takrolimus moraju se izbjegavati za vrijeme liječenja eplerenonom (vidjeti dio 4.5.).

Laktoza
Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smijeli uzimati ovaj lijek.

Natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Diuretici koji štede kalij i nadomjesci kalija
Eplerenon se ne smije primjenjivati u bolesnika koji se liječe diureticima koji štede kalij i nadomjescima kalija, radi povećanog rizika od hiperkalijemije (vidjeti dio 4.3.). Diuretici koji štede kalij mogu također pojačati učinak antihipertenziva i drugih diuretika.

ACE inhibitori, ARB
Rizik od hiperkalijemije može se povećati kad se eplerenon koristi u kombinaciji s inhibitorom ACE i/ili blokatorom angiotenzinskih receptora (ARB). Preporuča se pomno praćenje kalija u serumu i funkcije bubrega, posebice u bolesnika u kojih postoji rizik od oštećenja funkcije bubrega, npr. u starijih osoba. Trostruka kombinacija inhibitora ACE i ARB s eplerenonom ne smije se koristiti (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Litij
Nisu provedena ispitivanja interakcija eplerenona i litija. Međutim, toksičnost litija zabilježena je u bolesnika istodobno liječenih litijem i diureticima te ACE inhibitorima (vidjeti dio 4.4.). Mora se izbjegavati istodobna primjena eplerenona i litija. Ako je ova kombinacija nužna, moraju se pratiti plazmatske koncentracije litija (vidjeti dio 4.4.).

Ciklosporin, takrolimus
Ciklosporin i takrolimus mogu izazvati oštećenje funkcije bubrega i tako povećati rizik od hiperkalijemije. Mora se izbjegavati istodobna primjena eplerenona i ciklosporina ili takrolimusa. U slučaju potrebe primjene ciklosporina i takrolimusa tijekom liječenja eplerenonom, preporučuje se pomno pratiti kalij u serumu te funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4.).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR)
Liječenje ovim lijekovima može izazvati akutno zatajenje bubrega zbog njihova direktnog djelovanja na glomerularnu filtraciju, posebice u rizičnih bolesnika (starijih i/ili dehidriranih). Bolesnike koji primaju eplerenon i nesteroidne protuupalne lijekove mora se adekvatno hidrirati te pratiti njihovu bubrežnu funkciju prije početka liječenja.

Trimetoprim
Istodobna primjena trimetoprima i eplerenona povećava rizik od hiperkalijemije. Stoga se mora pratiti kalij u serumu kao i funkcija bubrega, posebice u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega te u starijih osoba.

Alfa-1 blokatori (npr. prazosin, alfuzosin)

HALMED
25 - 03 - 2026
ODOBRENO

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

Triciklički antidepresivi, neuroleptici, amifostin, baklofen: Istodobna primjena ovih lijekova i eplerenona može pojačati antihipertenzivne učinke i povećati rizik od posturalne hipotenzije.

Glukokortikoidi, tetrakozaktid
Istodobna primjena ovih lijekova i eplerenona može umanjiti antihipertenzivne učinke (retencija natrija i tekućine).

Farmakokinetičke interakcije

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

Digoksin
Sustavna izloženost (AUC - površina ispod krivulje) digoksinu raste za 16% (90% CI: 4% -30%) u slučaju istodobne primjene s eplerenonom. Nužan je oprez u slučajevima kad je doza digoksina blizu gornje granice terapijskog raspona.

Varfarin
Nisu zapažene klinički značajne farmakokinetičke interakcije s varfarinom. Nužan je 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 istodobno s eplerenonom.

Inhibitori CYP3A4:
- Jaki inhibitori CYP3A4: Istodobnom primjenom eplerenona i lijekova koji inhibiraju enzim CYP3A4 može doći do značajnih farmakokinetičkih interakcija. Jaki CYP3A4 inhibitor (ketokonazol 200 mg 2 x na dan) izazvao je povećanje AUC (površine ispod krivulje) eplerenona za 441% (vidjeti dio 4.3.). Kontraindicirana je istodobna primjena eplerenona i jakih inhibitora CYP3A4 poput ketokonazola, itrakonazola, ritonavira, nelfinavira, klaritromicina, telitromicina i nefazodona (vidjeti dio 4.3.).

- Blagi do umjereni inhibitori CYP3A4: Istodobna primjena s eritromicinom, sakvinavirom, amiodaronom, diltiazemom, verapamilom ili flukonazolom dovela je do značajnih farmakokinetičkih interakcija, uz proporcionalno povećanje AUC (površine ispod krivulje) od 98% do 187%. Stoga doza eplerenona ne smije biti viša od 25 mg dnevno kad se primjenjuje istodobno s blagim do umjerenim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.2.).

Induktori CYP3A4
Istodobna primjena gospine trave (jaki induktor CYP3A4) i eplerenona uzrokovala je smanjenje AUC (površine ispod krivulje) eplerenona od 30%. Do izraženijeg smanjenja AUC (površine ispod krivulje) eplerenona može doći primjenom jačih induktora CYP3A4, poput rifampicina. Zbog rizika smanjene djelotvornosti eplerenona, ne preporuča se istodobna primjena jakih induktora CYP3A4 (rifampicina, karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala, gospine trave) i eplerenona (vidjeti dio 4.4.).

Antacidi: Temeljem rezultata jednog farmakokinetičkog kliničkog ispitivanja, ne očekuje se značajna interakcija kad se antacidi primjenjuju istodobno s eplerenonom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

HALMED
25 - 03 - 2026
ODOBRENO

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni eplerenona u trudnica.
Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na izravne ili neizravne štetne učinke na graviditet, embriofetalni razvoj, porod te postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3.). Nužan je oprez pri propisivanju eplerenona trudnicama.

Dojenje
Nije poznato izlučuje li se eplerenon u majčino mlijeko nakon peroralne primjene. Međutim, pretklinički podaci pokazuju da su eplerenon i/ili metaboliti prisutni 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, mora se donijeti odluka treba li prekinuti dojenje ili liječenje eplerenonom, uzimajući u obzir važnost lijeka za majku.

Plodnost
Nema dostupnih podataka o plodnosti u ljudi.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju eplerenona na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Iako eplerenon ne izaziva omamljenost ili slabljenje kognitivnih funkcija, pri upravljanju vozilima ili strojevima mora se uzeti u obzir da tijekom liječenja može doći do omaglice.

4.8. Nuspojave

U dva ispitivanja (EPHESUS i Eplerenone in Mild Patients Hospitalisation and Survival Study in Heart Failure [EMPHASIS-HF]), cjelokupna incidencija štetnih događaja zabilježenih s eplerenonom bila je slična placebu.

Niže navedene nuspojave su one za koje se sumnja da su povezane s liječenjem te su se javile češće nego u skupini bolesnika koji su dobivali placebo ili su ozbiljne i javile su se značajno češće nego u skupini bolesnika koji su dobivali placebo ili su bile uočene tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka na tržište.
Nuspojave su navedene prema organskim sustavima i apsolutnoj učestalosti. Učestalost je definirana kao:

Vrlo često (≥1/10)
Često (≥1/100 i <1/10)
Manje često (≥1/1000 i <1/100)
Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)
Vrlo rijetko (<1/10 000)
Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2: Učestalost nuspojava u placebo kontroliranim studijama eplerenona

Klasifikacije organskih sustava	**Frekvencija**	**Nuspojave**
Infekcije i infestacije	Manje često	Pijelonefritis, infekcije, faringitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Manje često	Eozinofilija
Endokrini poremećaji	Manje često	Hipotireoza
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Hiperkalijemija (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.), hiperkolesterolemija
	Manje često	Hipertrigliceridemija, hiponatrijemija, dehidracija,
Psihijatrijski poremećaji	Često	Insomnija
Poremećaji živčanog sustava	Često	Sinkopa, omaglica, glavobolja
	Manje često	Hipoestezija
Srčani poremećaji	Često	Zatajenje lijevog ventrikula, fibrilacija atrija

HALMED
25 - 03 - 2026
ODOBRENO

	Manje često	Tahikardija
Krvožilni poremećaji	Često	Hipotenzija
	Manje često	Tromboza perifernih arterija, ortostatska hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	Kašalj
Poremećaji probavnog sustava	Često	Proljev, mučnina, konstipacija, povraćanje
	Manje često	Nadutost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip, svrbež
	Manje često	Angioedema, hiperhidroza,
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	Mišićni spazam, bol u leđima
	Manje često	Bolovi u mišićima i kostima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	Oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	Kolecistitis
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Manje često	Ginekomastija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Astenija
	Manje često	Malaksalost
Pretrage	Često	Povišena razina uree u krvi, povišena razina kreatinina u krvi
	Manje često	Smanjena razina receptora epidermalnog faktora rasta, povišena razina glukoze u krvi

U ispitivanju EPHESUS, zabilježen je veći broj slučajeva moždanog udara u jako starijoj dobnoj skupini (≥ 75 godina starosti). Međutim, nije bilo statistički značajne razlike u pojavi moždanog udara između skupine koja je dobivala eplerenon (30) i skupine na placebu (22).

U EMPHASIS-HF, broj slučajeva moždanog udara u jako starijih osoba (≥ 75 godina) bio je 9 u grupi s eplerenonom te 8 u grupi s placebo.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9. Predoziranje

Nisu zabilježeni slučajevi štetnih događaja povezani s predoziranjem eplerenonom u ljudi. Može se pretpostaviti da će se predoziranje u ljudi najvjerojatnije očitovati 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. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antagonisti aldosterona, ATK oznaka: C03DA04.

Mehanizam djelovanja

HALMED
25 - 03 - 2026
ODOBRENO

Eplerenon je relativno selektivan u vezanju na rekombinantne ljudske mineralokortikoidne receptore u usporedbi s njegovim vezanjem na rekombinantne ljudske glukokortikoidne, progesteronske i androgenske receptore. Eplerenon sprječava vezanje aldosterona, ključnog hormona u sustavu renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), koji ima ulogu u regulaciji krvnog tlaka kao i u patofiziologiji KV bolesti.

Farmakodinamički učinci
Pokazalo se da eplerenon izaziva održivi 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 razine cirkulirajućeg aldosterona ne nadjačava učinke eplerenona.

U ispitivanjima određivanja doza u kroničnom zatajenju srca (NYHA klasifikacija II-IV), dodavanje eplerenona standardnom liječenju rezultiralo je očekivanim, o dozi ovisnim, porastom aldosterona. Slično, 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, placebom kontrolirano ispitivanje u trajanju od 3 godine, provedeno na 6632 subjekata s akutnim IM-om, disfunkcijom lijeve klijetke (izraženom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke [LVEF] ≤ 40%) te kliničkim znacima zatajenja srca. Unutar 3 do 14 dana (u prosjeku 7 dana) nakon akutnog IM-a, subjektima 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 tjedna, pod uvjetom da je kalij u serumu bio < 5,0 mmol/L. Za vrijeme ispitivanja subjekti su dobivali standardnu terapiju, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu (92%), ACE inhibitore (90%), beta-blokatore (83%), nitrate (72%), diuretike Henleove petlje (66%) ili inhibitore HMG CoA reduktaze (60%).

U kliničkom ispitivanju EPHESUS, dodatni primarni ishodi bili su smrtnost od bilo kojeg uzroka te kombinirani ishod kardiovaskularne smrti ili hospitalizacija zbog kardiovaskularnih razloga; 14,4% subjekata na eplerenonu i 16,7% subjekata na placebu umrlo je uslijed različitih uzroka, dok je 26,7% subjekata ne eplerenonu i 30% subjekata na placebu dostiglo kombinirani primarni ishod kardiovaskularne smrti ili hospitalizacije. Tako je u EPHESUS 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 usporedbi s placebom, uglavnom zahvaljujući smanjenju KV smrtnosti. Rizik kardiovaskularne smrti ili hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga u skupini koja je uzimala eplerenon smanjen je za 13% (RR 0,87; 95% CI, 0,79-0,95; p = 0,002). Apsolutno smanjenje rizika za ishod smrti od bilo kojeg uzroka iznosilo je 2,3%, a kardiovaskularne smrtnosti/hospitalizacije 3,3%. Klinička djelotvornost eplerenona prvenstveno se pokazala u bolesnika mlađih od 75 godina. Korist terapije u subjekata starijih od 75 godina nije potpuno razjašnjena. U subjekata koji su dobivali eplerenon došlo je do poboljšanja NYHA funkcionalne klasifikacije ili je ona ostala ista u statistički značajno većem udjelu nego u bolesnika na placebu. Incidencija hiperkalijemije iznosila je 3,4% u skupini na eplerenonu u odnosu na 2,0% u skupini na placebu (p < 0,001). Incidencija hipokalijemije iznosila je 0,5% u skupini na eplerenonu u odnosu na 1,5% u skupini na placebu (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 sudjelovali u farmakokinetičkim ispitivanjima u kojima su se ispitivale elektrokardiografske promjene.

U EMPHASIS-HF ispitivanju ispitivan je učinak eplerenona kao dodatka standardnoj terapiji na kliničke ishode u subjekata sa sistoličkim zatajenjem srca i blagim simptomima (NYHA funkcijska klasa II).

Subjekti su bili uključeni ako su imali barem 55 godina, ako su imali LVEF ≤ 30% ili LVEF ≤ 35%, uz trajanje QRS od > 130 msec, i bili su hospitalizirani zbog KV razloga 6 mjeseci prije uključivanja ili su imali razinu natriuretskog peptida B-tipa (BNP) u plazmi od barem 250 pg/ml ili razinu N-terminalnog pro-BNP-a u plazmi od barem 500 pg/ml u muškaraca (750 pg/ml u žena). Eplerenon se

HALMED
25 - 03 - 2026
ODOBRENO

počeo primjenjivati u dozi od 25 mg jednom dnevno i povećan je nakon 4 tjedna na dozu od 50 mg jednom dnevno ako je razina kalija u serumu bila < 5.0 mmol/L. U drugom slučaju, ako je procijenjena stopa glomerularne filtracije (GFR) bila 30-49 ml/min/1.73 m^2, eplerenon se počeo primjenjivati u dozi od 25 mg svaki drugi dan, te se povećao na 25 mg jednom dnevno.

Sveukupno je randomizirano 2737 subjekata (dvostruko slijepo) na liječenje eplerenonom ili placebom uključujući osnovnu terapiju diureticima (85%), ACE inhibitorima (78%), blokatorima angiotenzinskih II receptora (19%), beta blokatorima (87%), antitromboticima (88%), te lijekovima za snižavanje lipida (63%) i glikozidima digitalisa (27%). Srednja vrijednost LVEF bila je ~26%, a prosječno trajanje QRS bilo je ~122 msec. Većina subjekata (83,4 %) prethodno je bila hospitalizirana zbog KV razloga unutar 6 mjeseci od randomizacije, od kojih je oko 50% bilo zbog zatajenja srca. Oko 20% subjekata imalo je ugrađene defibrilatore ili su liječeni resinkronizacijom srca.

Primarni ishod, smrt zbog KV uzroka ili hospitalizacija radi zatajenja srca dogodila se u 249 subjekata (18.3%) u grupi liječenoj eplerenonom te 356 subjekata (25.9%) u grupi liječenoj placebom (RR 0.63, 95% CI, 0.54-0.74; p<0.001). Učinak eplerenona na primarni konačni ishod bio je dosljedan u svim prethodno utvrđenim podgrupama.

Sekundarni ishod, smrtnost svih uzroka, dogodio se u 171 subjekata (12.5%) u grupi liječenoj eplerenonom te 213 subjekata (15.5%) u grupi liječenoj placebom (RR 0.76; 95% CI, 0.62-0.93; p = 0.008). Smrt od KV uzroka zabilježena je u 147 subjekata (10.8%) u grupi liječenoj eplerenonom te 185 (13.5%) subjekata liječenih placebom (RR 0.76; 95% CI, 0.61-0.94; p = 0.01).

Tijekom ispitivanja, hiperkalijemija (razina kalija u serumu > 5.5 mmol/L) zabilježena je u 158 subjekata (11.8%) u grupi liječenoj eplerenonom te 96 subjekata (7.2%) u grupi liječenoj placebom (p < 0.001). Hipokalijemija, koja je definirana kao razina kalija u serumu < 4.0 mmol/L, bila je statistički niža s eplerenonom u usporedbi s placebom (38.9% za eplerenon u usporedbi s 48.4% za placebo, p<0.0001).

Pedijatrijska populacija
Eplerenon nije ispitivan u pedijatrijskih subjekata sa zatajenjem srca.

U 10-tjednoj studiji pedijatrijskih subjekata s hipertenzijom (dobnog raspona od 4 do 16 godina, n=304), eplerenon, u dozama (od 25 mg do 100 mg dnevno) koje su stvarale izloženost sličnu onoj u odraslih, nije učinkovito smanjivao krvi tlak. U ovoj studiji te u 1-godišnjoj pedijatrijskoj studiji o sigurnosti na 149 subjekata (u dobi od 5 do 17 godina), sigurnosni profil bio je sličan sigurnosnom profilu u odraslih. Eplerenon nije ispitivan u subjekata s hipertenzijom koji su mlađi od 4 godine jer je studija u starijih pedijatrijskih subjekata pokazala nedostatak učinkovitosti (vidjeti dio 4.2.).

Nikakav (dugoročni) učinak na hormonalni status u pedijatrijskih subjekata nije ispitivan.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Apsolutna bioraspoloživost eplerenona je 69% nakon primjene 100 mg peroralnih tableta. Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se nakon otprilike 1,5 do 2 sata. Vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) kao i površina ispod krivulje (AUC) proporcinalne su dozi za doze u rasponu od 10 mg do 100 mg, a manje nego proporcionalne za doze iznad 100 mg. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se unutar 2 dana. Hrana ne utječe na apsorpciju.

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

Biotransformacija

HALMED
25 - 03 - 2026
ODOBRENO

Metabolizam eplerenona uglavnom se odvija putem CYP3A4. U ljudskoj plazmi nisu identificirani 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. Poluvijek eliminacije eplerenona iznosi približno 3 do 6 sati. Prividni plazmatski klirens iznosi približno 10 L/sat.

Posebne skupine bolesnika
Dob, spol i rasa
Farmakokinetika eplerenona u dozi od 100 mg jednom na dan ispitivala se u 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 usporedbi s 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 dio 4.2.).

Pedijatrijska populacija
Farmakokinetički model populacije za koncentracije eplerenona iz dvije studije u 51 pedijatrijskog subjekta s hipertenzijom u dobi od 4 do 16 godina pokazao je da tjelesna masa bolesnika statistički značajno utječe na volumen distribucije eplerenona, ali ne i na njegovu eliminaciju. Procjenjuje se da su volumen distribucije eplerenona i vršne vrijednosti izlaganja u težih pedijatrijskih pacijenata slični onima u odraslih slične tjelesne mase; u lakših pacijenata mase 45 kg, volumen distribucije iznosi oko 40% manje, a procjenjuje se da su vršne vrijednosti izlaganja više od onih u tipičnih odraslih pacijenata. Liječenje eplerenonom započeto je s 25 mg jednom dnevno u pedijatrijskih pacijenata te je doza povećana na 25 mg dva puta dnevno nakon 2 tjedna, a s vremenom na 50 mg dva puta dnevno, u slučaju kliničke indikacije. Pri tim dozama, najviše uočene koncentracije eplerenona u pedijatrijskih subjekata nisu bile značajno više od onih u odraslih koje su započete s 50 mg jednom dnevno.

Bubrežna insuficijencija
Farmakokinetika eplerenona ispitivala se u bolesnika s različitim stupnjem bubrežne insuficijencije te u bolesnika na hemodijalizi. U usporedbi s kontrolnim ispitanicima, vrijednosti AUC i C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže porasle su za 38% odnosno 24% u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, a u 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 dio 4.4.).

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

Zatajenje srca
Farmakokinetika eplerenona u dozi od 50 mg ispitivala se u bolesnika sa zatajenjem srca (NYHA klasifikacija II-IV). U usporedbi sa zdravim ispitanicima odgovarajuće dobi, težine i spola, u stanju dinamičke ravnoteže vrijednosti AUC i C_{max} eplerenona bile su 38% odnosno 30% više u bolesnika sa zatajenjem srca. Sukladno tim rezultatima, populacijska farmakokinetička analiza eplerenona, koja se temelji na podskupini bolesnika iz kliničkog ispitivanja EPHESUS, ukazuje da je klirens eplerenona u bolesnika sa zatajenjem srca sličan onomu u zdravih starijih ispitanika.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala te reproduktivne toksičnosti.

HALMED
25 - 03 - 2026
ODOBRENO

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, u štakora i pasa uočena je atrofija prostate pri razinama izloženosti nešto većima od kliničkih razina izloženosti. Promjene u prostati nisu bile povezane sa štetnim funkcionalnim posljedicama. Nije poznat klinički značaj tih rezultata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:
laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična (E460)
karmelozanatrij, umrežena (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

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nisu potrebne posebne mjere opreza pri čuvanju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (3 x 10) tableta u neprozirnom blister pakiranju (PVC/Al).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatris Hrvatska d.o.o.
Koranska 2
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HALMED
25 - 03 - 2026
ODOBRENO

Inspra 25 mg filmom obložene tablete: HR-H-730921224
Inspra 50 mg filmom obložene tablete: HR-H-244093147

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 06. veljače 2007.
Datum posljednje obnove: 07. travnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

25. ožujka 2026.

HALMED
25 - 03 - 2026
ODOBRENO