

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

INSPRA 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

INSPRA 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 25 mg επλερενόνης.

Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg επλερενόνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο των 25 mg περιέχει 33,9 mg λακτόζης που ισοδυναμεί με 35,7 mg μονοϋδρικής λακτόζης (βλ. παράγραφο 4.4).

Κάθε δισκίο των 50 mg περιέχει 67,8 mg λακτόζης που ισοδυναμεί με 71,4 mg μονοϋδρικής λακτόζης (βλ. παράγραφο 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Δισκίο των 25 mg: κίτρινο δισκίο, με “VLE” στην μια πλευρά του δισκίου και “NSR” πάνω από το “25” στην άλλη πλευρά του δισκίου.

Δισκίο των 50 mg: κίτρινο δισκίο, με “VLE” στην μια πλευρά του δισκίου και “NSR” πάνω από το “50” στην άλλη πλευρά του δισκίου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η επλερενόνη ενδείκνυται:

- επιπλέον της καθιερωμένης θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των β-αποκλειστών, για τη μείωση του κινδύνου της καρδιαγγειακής θνητότητας και νοσηρότητας, σε σταθεροποιημένους ασθενείς, με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (LVEF \leq 40 %) και κλινικά αποδεδειγμένη καρδιακή ανεπάρκεια, μετά από πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου.
- επιπλέον της καθιερωμένης βέλτιστης θεραπείας, για τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής θνητότητας και νοσηρότητας σε ενήλικες ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας II (χρόνια) κατά NYHA (New York Heart Association) και με συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (LVEF \leq 30%) (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Για την εξατομικευμένη ρύθμιση της δόσης, είναι διαθέσιμες οι περιεκτικότητες των 25 mg και 50 mg. Το μέγιστο δοσολογικό σχήμα είναι 50 mg ημερησίως.

Για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου

Η συνιστώμενη δόση συντήρησης της επλερενόνης είναι 50 mg μία φορά ημερησίως (OD). Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει με 25 mg μία φορά ημερησίως και είναι προτιμότερο να τιτλοποιείται, εντός διαστήματος 4 εβδομάδων, έως τη δόση-στόχο των 50 mg, χορηγούμενη μια φορά ημερησίως, λαμβάνοντας υπόψη τα επίπεδα καλίου του ορού (βλέπε Πίνακα 1). Η θεραπεία με επλερενόνη πρέπει να ξεκινάει συνήθως μέσα σε 3-14 ημέρες, μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας II κατά NYHA (χρόνια)

Για ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας II κατά NYHA, η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται με δόση των 25 mg άπαξ ημερησίως και να τιτλοποιείται έως τη δόση-στόχο των 50 mg άπαξ ημερησίως κατά προτίμηση μέσα σε 4 εβδομάδες, λαμβάνοντας υπόψη τα επίπεδα καλίου του ορού (βλ. Πίνακα 1 και παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με επίπεδα καλίου ορού > 5,0 mmol/L δεν πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με επλερενόνη (βλ. παράγραφο 4.3).

Το κάλιο του ορού πρέπει να μετράται πριν την έναρξη της θεραπείας με επλερενόνη, κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας και ένα μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας ή την ρύθμιση της δοσολογίας. Τα επίπεδα καλίου του ορού πρέπει, από εκεί και πέρα, να αξιολογούνται περιοδικά ανάλογα με τις ανάγκες.

Μετά την έναρξη, η δοσολογία πρέπει να ρυθμίζεται με βάση τα επίπεδα καλίου του ορού, όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Πίνακας ρύθμισης της δοσολογίας, μετά την έναρξη της θεραπείας

| Κάλιο ορού (mmol/L) | Δράση | Ρύθμιση δοσολογίας |
|----------------------------|---------------|---|
| < 5,0 | Αύξηση | 25 mg EOD* σε 25 mg OD 25 mg OD σε 50 mg OD |
| 5,0 – 5,4 | Σταθεροποίηση | Δεν χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας |
| 5,5 – 5,9 | Μείωση | 50 mg OD σε 25 mg OD 25 mg OD σε 25 mg EOD* 25 mg EOD* σε διακοπή της θεραπείας |
| ≥ 6,0 | Διακοπή | Δεν εφαρμόζεται |

* EOD: κάθε δεύτερη ημέρα

Μετά τη διακοπή της επλερενόνης, λόγω επιπέδων καλίου ορού ≥ 6 mmol/L, η επλερενόνη μπορεί να επαναχορηγηθεί σε δόση 25 mg, κάθε δεύτερη ημέρα, όταν τα επίπεδα του καλίου του ορού πέσουν κάτω από 5,0 mmol/L.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της επλερενόνης σε παιδιά και εφήβους δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται αρχική ρύθμιση της δοσολογίας στους ηλικιωμένους. Λόγω έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας που σχετίζεται με την ηλικία, ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας είναι αυξημένος στους ηλικιωμένους ασθενείς. Αυτός ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί επιπλέον, όταν συν-νοσηρότητα, που έχει συσχετιστεί με αυξημένη συστηματική έκθεση είναι επίσης παρούσα και συγκεκριμένα ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Συνιστάται περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου του ορού (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αρχική ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Συνιστάται περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου του ορού με ρύθμιση της δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1.

Ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 30-60 mL/min) πρέπει να αρχίζουν με 25 mg κάθε δεύτερη ημέρα και η δόση πρέπει να ρυθμίζεται με βάση τα επίπεδα καλίου (βλ. Πίνακα 1). Συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του καλίου του ορού (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με CrCl <50 mL/min με καρδιακή ανεπάρκεια μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η χρήση της επλερενόνης στους ασθενείς αυτούς πρέπει να γίνεται με προσοχή. Σε ασθενείς με CrCl <50 mL/min δεν έχουν μελετηθεί δόσεις άνω των 25 mg ημερησίως.

Η χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl <30 mL/min) αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Η επλερενόνη δεν απομακρύνεται με αιμοδιύλιση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αρχική ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Λόγω αυξημένης συστηματικής έκθεσης στην επλερενόνη στους ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται συχνός και περιοδικός έλεγχος των επιπέδων του καλίου του ορού σε αυτούς τους ασθενείς, ειδικά εάν είναι ηλικιωμένοι (βλ. παράγραφο 4.4).

Συγχορηγούμενη θεραπεία

Σε περίπτωση συγχορηγούμενης θεραπείας με ήπιους έως μέτριους αναστολείς του CYP3A4, όπως π.χ. αμιωδαρόνη, διλτιαζέμη και βεραπαμίλη, η θεραπεία μπορεί να ξεκινάει με δόση των 25 mg OD. Η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 25 mg OD (βλ. παράγραφο 4.5).

Η επλερενόνη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Ασθενείς με επίπεδα καλίου ορού > 5,0 mmol/L κατά την έναρξη της θεραπείας
- Ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (εκτιμώμενος Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης (eGFR) <30 mL ανά λεπτό ανά 1,73 m²)
- Ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh Κατηγορία C)
- Ασθενείς που λαμβάνουν καλιοσυντηρητικά διουρητικά ή ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ., ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ριτοναβίρη, νελφίναβίρη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη και νεφαζοδόνη) (βλ. παράγραφο 4.5)
- Ο συνδυασμός ενός αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (MEA) και ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων αγγειοτασίνης (AYA) με επλερενόνη

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήσηΥπερκαλιαιμία

Μπορεί να παρουσιαστεί υπερκαλιαιμία με την επλερενόνη, ως συνέπεια του μηχανισμού δράσης της. Τα επίπεδα καλίου του ορού πρέπει να παρακολουθούνται σε όλους τους ασθενείς με την έναρξη της θεραπείας και κατά την τροποποίηση της δόσης. Κατόπιν, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση κυρίως των ασθενών που έχουν κίνδυνο να αναπτύξουν υπερκαλιαιμία, όπως σε ηλικιωμένους ασθενείς, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.2) και σε ασθενείς με διαβήτη. Η χρήση συμπληρωμάτων

καλίου, μετά την έναρξη της θεραπείας με επλερερόνη, δεν συνιστάται, λόγω του αυξημένου κινδύνου υπερκαλιαιμίας. Η μείωση της δόσης της επλερερόνης, έδειξε να προκαλεί μείωση των επιπέδων του καλίου του ορού. Σε μία μελέτη, η προσθήκη υδροχλωροθειαζιδίου στην αγωγή με επλερερόνη έδειξε ότι αντιστάθμιζε την αύξηση των επιπέδων του καλίου του ορού.

Ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας μπορεί να αυξηθεί όταν η επλερερόνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με έναν αναστολέα ΜΕΑ και/ή με έναν ΑΥΑ. Ο συνδυασμός ενός αναστολέα ΜΕΑ και ενός ΑΥΑ με επλερερόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας

Τα επίπεδα του καλίου πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης και της διαβητικής μικροαλβουμινουρίας. Ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας αυξάνει, όσο εκπίπτει η νεφρική λειτουργία. Παρόλο που τα δεδομένα από τη Μελέτη της Επλερερόνης για την Αποτελεσματικότητα και την Επιβίωση στην Καρδιακή Ανεπάρκεια μετά από οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study - EPHEUS) σε ασθενείς με διαβήτη Τύπου 2 και μικροαλβουμινουρία είναι περιορισμένα, μια αυξημένη εμφάνιση υπερκαλιαιμίας παρατηρήθηκε σε αυτό το μικρό αριθμό ασθενών. Επομένως, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή. Η επλερερόνη δεν απομακρύνεται με αιμοδιύλιση.

Διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας

Δεν παρουσιάστηκε αύξηση του καλίου του ορού άνω των 5,5 mmol/L, σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh Κατηγορία Α και Β). Τα επίπεδα των ηλεκτρολυτών πρέπει να παρακολουθούνται σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η χρήση της επλερερόνης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, δεν έχει αξιολογηθεί και για αυτό το λόγο αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

Επαγωγείς του CYP3A4

Συγχρόνηση επλερερόνης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Λίθιο, κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια θεραπείας με επλερερόνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Διουρητικά προστατευτικά της απώλειας καλίου και συμπληρώματα καλίου

Λόγω αυξημένου κινδύνου υπερκαλιαιμίας, η επλερερόνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλα διουρητικά προστατευτικά της απώλειας καλίου και συμπληρώματα καλίου (βλ. παράγραφο 4.3). Τα διουρητικά προστατευτικά της απώλειας

καλίου μπορεί επίσης να ενισχύσουν την δράση των αντιυπερτασικών παραγόντων και άλλων διουρητικών.

Αναστολείς ΜΕΑ, ΑΥΑ

Ο κίνδυνος υπερκαλιαμίας μπορεί να αυξηθεί όταν η επλερενόνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με έναν αναστολέα ΜΕΑ και/ή με έναν ΑΥΑ. Συνιστάται στενή παρακολούθηση του καλίου του ορού και της νεφρικής λειτουργίας, κυρίως σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο διαταραγμένης νεφρικής λειτουργίας, π.χ. ηλικιωμένοι. Ο τριπλός συνδυασμός ενός αναστολέα ΜΕΑ και ενός ΑΥΑ με επλερενόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Λίθιο

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με επλερενόνη και λίθιο. Ωστόσο, έχει αναφερθεί τοξικότητα λιθίου σε ασθενείς που ελάμβαναν λίθιο, συγχορηγούμενο με διουρητικά και αναστολείς ΜΕΑ (βλ. παράγραφο 4.4). Η συγχορήγηση επλερενόνης και λιθίου πρέπει να αποφεύγεται. Αν αυτός ο συνδυασμός κρίνεται απαραίτητος, θα πρέπει να παρακολουθούνται οι συγκεντρώσεις του λιθίου στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.4).

Κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους

Η κυκλοσπορίνη και το τακρόλιμους μπορεί να οδηγήσουν σε νεφρική δυσλειτουργία και να αυξήσουν τον κίνδυνο υπερκαλιαμίας. Η συγχορήγηση επλερενόνης και κυκλοσπορίνης ή τακρόλιμους πρέπει να αποφεύγεται. Αν χρειαστεί, συνιστάται στενή παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου στον ορό και της νεφρικής λειτουργίας, όταν κυκλοσπορίνη και τακρόλιμους πρόκειται να χορηγηθούν κατά τη διάρκεια θεραπείας με επλερενόνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)

Ενδέχεται να εμφανιστεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου (ηλικιωμένοι, αφυδατωμένα άτομα, που χρησιμοποιούν διουρητικά, με νεφρική δυσλειτουργία) λόγω μειωμένης σπειραματικής διήθησης (αναστολή αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών λόγω μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων). Αυτές οι επιδράσεις είναι γενικά αναστρέψιμες. Επιπλέον, μπορεί να υπάρχει μείωση της αντιυπερτασικής δράσης. Ενυδατώστε τον ασθενή και παρακολουθήστε τη νεφρική λειτουργία στην αρχή της θεραπείας και τακτικά κατά τη διάρκεια του συνδυασμού (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Τριμεθοπρίμη

Η συγχορήγηση τριμεθοπρίμης με επλερενόνη αυξάνει τον κίνδυνο υπερκαλιαμίας. Πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα του καλίου στον ορό και η νεφρική λειτουργία, ειδικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και σε ηλικιωμένους.

Αlpha-1-αποκλειστές (π.χ. πραζοσίνη, αλφουζοσίνη)

Όταν οι α-1-αποκλειστές συνδυάζονται με επλερενόνη, υπάρχει πιθανότητα αυξημένης υποτασικής δράσης και/ή ορθοστατικής υπότασης. Συνιστάται κλινική παρακολούθηση για ορθοστατική υπόταση, κατά την συγχορήγηση α-1-αποκλειστών.

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, νευροληπτικά, αμφοσίνη, βακλοφαίνη

Η συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων με επλερενόνη δυνητικά μπορεί να αυξήσει την αντιυπερτασική δράση και τον κίνδυνο ορθοστατικής υπότασης.

Γλυκοκορτικοειδή, τετρακοσακτίδη

Η συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων με επλερενόνη δυνητικά μπορεί να μειώσει την αντιυπερτασική δράση (κατακράτηση νατρίου και υγρών).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

In vitro μελέτες δείχνουν πως η επλερενόνη δεν είναι αναστολέας των ισοενζύμων CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 ή CYP3A4. Η επλερενόνη δεν είναι υπόστρωμα ή αναστολέας της P-γλυκοπρωτεΐνης.

Διγοξίνη

Η συστηματική έκθεση (AUC) στη διγοξίνη αυξάνει κατά 16% (90 % CI: 4% - 30%), όταν συγχρηγείται με επλερενόνη. Απαιτείται προσοχή όταν η διγοξίνη χορηγείται σε δόσεις που βρίσκονται κοντά στο ανώτατο όριο του εύρους των θεραπευτικών δόσεων.

Βαρφαρίνη

Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με την βαρφαρίνη. Απαιτείται προσοχή όταν η βαρφαρίνη χορηγείται σε δόσεις που βρίσκονται κοντά στο ανώτατο όριο του εύρους των θεραπευτικών δόσεων.

Υποστρώματα CYP3A4

Αποτελέσματα φαρμακοκινητικών μελετών με CYP3A4 υποστρώματα, δηλαδή, μιδαζολάμη και σισαπρίδη, δεν έδειξαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις, όταν αυτά τα φάρμακα συγχρηγήθηκαν με την επλερενόνη.

Αναστολείς του CYP3A4

- Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4: Μπορεί να συμβούν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν η επλερενόνη συγχρηγείται με φάρμακα που αναστέλλουν το CYP3A4 ένζυμο. Ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 (κετοκοναζόλη 200 mg BID) οδήγησε σε 441 % αύξηση στην AUC της επλερενόνης (βλ. παράγραφο 4.3). Η ταυτόχρονη χρήση της επλερενόνης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, όπως κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη, νελφιναβίρη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη και νεφαζοδόνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

- Ήπιοι έως μέτριοι αναστολείς του CYP3A4: Συγχρηγήση με ερυθρομυκίνη, σακουιναβίρη, αμωδαρόνη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη ή φλουκοναζόλη έχει οδηγήσει σε σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με κλιμακούμενες αυξήσεις της AUC, που κυμαίνονται από 98% έως 187%. Συνεπώς, η δοσολογία της επλερενόνης δεν πρέπει να ξεπερνά τα 25 mg ημερησίως, όταν ήπιοι έως μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 συγχρηγούνται με την επλερενόνη (βλ. παράγραφο 4.2).

Επαγωγείς του CYP3A4

Η συγχρηγήση του υπερίκου του διάτρητου (St John's wort - ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4) με επλερενόνη προκάλεσε 30 % μείωση στην AUC της επλερενόνης. Μπορεί να συμβεί μια πιο έντονη μείωση στην AUC της επλερενόνης με έναν ισχυρότερο επαγωγέα του CYP3A4, όπως η ριφαμπικίνη. Λόγω του κινδύνου μειωμένης αποτελεσματικότητας της επλερενόνης, η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 (ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, υπερίκο το διάτρητο- St John's wort-) με επλερενόνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιόξινα

Βάσει των αποτελεσμάτων μιας φαρμακοκινητικής κλινικής μελέτης, δεν αναμένεται σημαντική κλινική αλληλεπίδραση, όταν τα αντιόξινα συγχρηγούνται με επλερενόνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχίαΚύηση

Δεν διατίθενται επαρκή δεδομένα σχετικά με τη χρήση της επλερενόνης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες ανεπιθύμητες ενέργειες στην κύηση, την

εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό και την ανάπτυξη μετά τη γέννηση (βλ. παράγραφο 5.3). Προσοχή συνιστάται κατά τη συνταγογράφηση της επλερενόνης σε έγκυες γυναίκες.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η επλερενόνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα, μετά από του στόματος χορήγηση. Ωστόσο, προκλινικά δεδομένα δείχνουν ότι η επλερενόνη και/ή οι μεταβολίτες της ανευρίσκονται στο μητρικό γάλα των επιμύων και ότι τα νεογνά των επιμύων, που εκτέθηκαν με αυτό τον τρόπο, αναπτύχθηκαν κανονικά. Εξαιτίας της άγνωστης δυνατότητας πρόκλησης ανεπιθύμητων ενεργειών στο θηλάζοντα βρέφος, πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί το φάρμακο, λαμβάνοντας υπόψη τη σημασία του φαρμάκου για τη μητέρα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα στον άνθρωπο.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις της επλερενόνης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η επλερενόνη δεν προκαλεί υπνηλία ή έκπτωση της νοητικής λειτουργίας. Εντούτοις, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανημάτων ότι μπορεί να εμφανιστεί ζάλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε δύο μελέτες (EPHESUS και Μελέτη της Επλερενόνης για τις Νοσοκομειακές Εισαγωγές και τη Θνητότητα σε ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια και Ήπια Συμπτώματα [“Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure” - EMPHASIS-HF]), η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν για την επλερενόνη ήταν παρόμοια με αυτήν του εικονικού φαρμάκου.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω είναι εκείνες, για τις οποίες υπήρχαν υπόνοιες ότι σχετίζονται με τη θεραπεία και είναι περισσότερες από εκείνες που εμφανίστηκαν με το εικονικό φάρμακο, ή είναι σοβαρές και σημαντικά περισσότερες από εκείνες που εμφανίστηκαν με το εικονικό φάρμακο, ή έχουν παρατηρηθεί κατά την διάρκεια της παρακολούθησης του προϊόντος μετά την κυκλοφορία του στην αγορά. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται κατά οργανικό σύστημα και κατά απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 2: Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου σε μελέτες επλερενόνης ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA | Ανεπιθύμητη ενέργεια |
|--|--------------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | |
| <i>Όχι συχνές</i> | πυελονεφρίτιδα, λοίμωξη, φαρυγγίτιδα |

| | |
|---|--|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος <i>Όχι συχνές</i> | ηωσινοφιλία |
| Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος <i>Όχι συχνές</i> | υποθυρεοειδισμός |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης <i>Συχνές</i> <i>Όχι συχνές</i> | υπερκαλιαιμία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4), υπερχοληστερολαιμία υπονατρία, αφυδάτωση υπερτριγλυκεριδαίμια |
| Ψυχιατρικές διαταραχές <i>Συχνές</i> | αϋπνία |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος <i>Συχνές</i> <i>Όχι συχνές</i> | συγκοπή, ζάλη, κεφαλαλγία υπαισθησία |
| Καρδιακές διαταραχές <i>Συχνές</i> <i>Όχι συχνές</i> | ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, κοιλιακή μαρμαρυγή ταχυκαρδία |
| Αγγειακές διαταραχές <i>Συχνές</i> <i>Όχι συχνές</i> | υπόταση θρόμβωση αρτηρίας άκρου, ορθοστατική υπόταση |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου <i>Συχνές</i> | βήχας |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού <i>Συχνές</i> <i>Όχι συχνές</i> | διάρροια, ναυτία, δυσκοιλιότητα, έμετος μετεωρισμός |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού <i>Συχνές</i> <i>Όχι συχνές</i> | εξάνθημα, κνησμός αγγειοοίδημα, υπεριδρωσία, |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού <i>Συχνές</i> <i>Όχι συχνές</i> | μυϊκοί σπασμοί, οσφυαλγία μυοσκελετικός πόνος |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών <i>Συχνές</i> | νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5) |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων <i>Όχι συχνές</i> | χολοκυστίτιδα |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού <i>Όχι συχνές</i> | γυναικομαστία |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης <i>Συχνές</i> <i>Όχι συχνές</i> | εξασθένιση αίσθημα κακουχίας |
| Παρακλινικές εξετάσεις <i>Συχνές</i> <i>Όχι συχνές</i> | ουρία αίματος αυξημένη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη, μειωμένα επίπεδα επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, γλυκόζη αίματος αυξημένη |

Στη μελέτη EPHEBUS, υπήρξαν αριθμητικά περισσότερες περιπτώσεις εγκεφαλικών επεισοδίων στην ομάδα των υπερηλικών (ηλικίας ≥ 75 ετών). Ωστόσο, δεν υπήρχε σημαντική στατιστική διαφορά μεταξύ της εμφάνισης εγκεφαλικών επεισοδίων στην ομάδα που ελάμβανε επλερενόνη (30), έναντι της ομάδας που ελάμβανε placebo (22). Στη μελέτη EMPHASIS-HF, ο αριθμός των περιπτώσεων αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε υπερηλικούς (ηλικίας ≥ 75 ετών) ήταν 9 στην ομάδα που λάμβανε επλερενόνη και 8 στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kitrinikarta.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Τηλ: + 357 22608607

Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχει αναφερθεί καμία περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με υπερδοσολογία με την επλερενόνη σε ανθρώπους. Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις της υπερδοσολογίας στον άνθρωπο αναμένεται πως θα ήταν υπόταση ή υπερκαλιαιμία. Η επλερενόνη δεν μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύληση. Έχει αποδειχθεί ότι η επλερενόνη δεσμεύεται εκτεταμένα από τον ενεργό άνθρακα. Εάν εμφανιστεί συμπτωματική υπόταση, πρέπει να ξεκινά η παροχή υποστηρικτικής αγωγής. Εάν παρουσιαστεί υπερκαλιαιμία, πρέπει να ξεκινά η καθιερωμένη θεραπεία για την αντιμετώπισή της.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανταγωνιστές της αλδοστερόνης, κωδικός ATC: C03DA04

Μηχανισμός δράσης

Η επλερενόνη έχει σχετική εκλεκτικότητα σύνδεσης με τους ανασυνδυασμένους ανθρώπινους υποδοχείς των αλατοκορτικοειδών, σε σύγκριση με τους ανασυνδυασμένους ανθρώπινους υποδοχείς των γλυκοκορτικοειδών, της προγεστερόνης και των ανδρογόνων. Η επλερενόνη παρεμποδίζει τη σύνδεση της αλδοστερόνης, που αποτελεί βασική ορμόνη του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS), η οποία εμπλέκεται στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και στην παθοφυσιολογία της καρδιαγγειακής νόσου.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Έχει αποδειχθεί ότι η επλερενόνη προκαλεί παρατεταμένες αυξήσεις της ρενίνης του πλάσματος και της αλδοστερόνης του ορού, που είναι συμβατές με την αναστολή της αρνητικής ρυθμιστικής ανατροφοδότησης της αλδοστερόνης στην έκκριση της ρενίνης. Η επακόλουθη αύξηση της δραστηριότητας της ρενίνης του πλάσματος και των κυκλοφορούντων επιπέδων της αλδοστερόνης δεν υπερκαλύπτουν τις επιδράσεις της επλερενόνης.

Σε μελέτες για τη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, με κυμαινόμενη δοσολογία, (ταξινόμηση κατά NYHA-New York Heart Association: II-IV), η προσθήκη της επλερενόνης στην καθιερωμένη θεραπευτική αγωγή, οδήγησε σε αναμενόμενες, δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις της αλδοστερόνης. Παρομοίως, σε μια υπομελέτη της EPHEBUS για την καρδιοαναπνευστική λειτουργία, η θεραπεία με επλερενόνη είχε ως αποτέλεσμα μια σημαντική αύξηση της αλδοστερόνης. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν τον αποκλεισμό των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών σε αυτούς τους πληθυσμούς.

Η επλερενόνη μελετήθηκε στη μελέτη EPHEBUS. Η μελέτη EPHEBUS ήταν μια διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη έναντι placebo μελέτη, διάρκειας 3 ετών, 6632 ατόμων με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας (όπως μετρήθηκε από το κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας [LVEF] $\leq 40\%$) και κλινικά σημεία καρδιακής ανεπάρκειας. Μέσα σε χρονικό διάστημα 3 έως 14 ημερών (μέσος όρος 7 ημέρες) μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, τα άτομα έλαβαν επλερενόνη ή placebo επιπλέον των καθιερωμένων θεραπειών, με δόση έναρξης 25 mg μια φορά ημερησίως, η οποία τιτλοποιήθηκε στη δόση-στόχο των 50 mg μια φορά ημερησίως, μετά από 4 εβδομάδες, εφόσον τα επίπεδα του καλίου του ορού ήταν $< 5,0$ mmol/L. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, τα άτομα ελάμβαναν την καθιερωμένη θεραπευτική αγωγή, που περιελάμβανε ακετυλοσαλικυλικό οξύ (92%), αναστολείς του MEA (90%), β -αποκλειστές (83%), νιτρώδη (72%), διουρητικά της αγκύλης (66%), ή αναστολείς της αναγωγής HMG CoA (60%).

Στην μελέτη EPHEBUS τα συμπτωτόντα τελικά σημεία ήταν θνητότητα από όλες τις αιτίες και το σύνθετο τελικό σημείο ο καρδιαγγειακός θάνατος ή καρδιαγγειακή νοσηλεία. Το 14,4 % των ατόμων που ελάμβαναν επλερενόνη και το 16,7 % των ατόμων που ελάμβαναν placebo απεβίωσαν (από όλες τις αιτίες), ενώ το 26,7 % των ατόμων που ελάμβαναν επλερενόνη και το 30,0 % των ασθενών που ελάμβαναν placebo πέτυχαν το σύνθετο τελικό σημείο καρδιαγγειακού θανάτου ή καρδιαγγειακής νοσηλείας. Στην EPHEBUS, η επλερενόνη μείωσε τον κίνδυνο θανάτου από οποιαδήποτε αιτία κατά 15 % (RR 0,85, 95 % CI, 0,75-0,96, $p=0,008$) συγκριτικά με το placebo, προκαλώντας κατά κύριο λόγο μείωση στην καρδιαγγειακή θνητότητα. Ο κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου ή καρδιαγγειακής νοσηλείας μειώθηκε κατά 13 % με την επλερενόνη (RR 0,87, 95 % CI, 0,79-0,95, $p=0,002$). Οι απόλυτες μειώσεις κινδύνου των τελικών σημείων, αναφορικά με τη θνητότητα οποιασδήποτε αιτίας και την καρδιαγγειακή θνητότητα/νοσηλεία, ήταν 2,3% και 3,3%, αντίστοιχα. Κλινική αποτελεσματικότητα αποδείχθηκε κυρίως, όταν η θεραπεία με επλερενόνη άρχιζε σε άτομα ηλικίας < 75 ετών. Τα οφέλη από τη θεραπεία για τα άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 75 ετών δεν ήταν σαφή. Η λειτουργική ταξινόμηση κατά NYHA (New York Heart Association) βελτιώθηκε ή παρέμεινε σταθερή, για μια στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη αναλογία ατόμων που ελάμβαναν επλερενόνη, συγκριτικά με το placebo. Η συχνότητα εμφάνισης της υπερκαλιαιμίας ήταν 3,4 % στην ομάδα που ελάμβανε επλερενόνη, έναντι 2,0 % στην ομάδα που ελάμβανε placebo ($p < 0,001$). Η συχνότητα εμφάνισης της υποκαλιαιμίας ήταν 0,5% στην ομάδα που ελάμβανε επλερενόνη, έναντι 1,5 % στην ομάδα που ελάμβανε placebo ($p < 0,001$).

Δεν παρατηρήθηκαν συγκεκριμένες επιδράσεις της επλερενόνης στον καρδιακό ρυθμό, στη διάρκεια του διαστήματος QRS ή στο διάστημα PR ή QT σε 147 υγιή άτομα, που αξιολογήθηκαν για ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές, κατά τη διάρκεια των φαρμακοκινητικών μελετών.

Στη μελέτη EMPHASIS-HF, διερευνήθηκε η επίδραση της επλερενόνης όταν προστέθηκε στην καθιερωμένη θεραπεία στις κλινικές εκβάσεις ατόμων με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια και ήπια συμπτώματα (λειτουργικής κατηγορίας II κατά NYHA).

Τα άτομα που συμμετείχαν ήταν τουλάχιστον 55 ετών, είχαν LVEF $\leq 30\%$ ή LVEF $\leq 35\%$ και διάρκεια διαστήματος QRS > 130 msec και είτε είχαν νοσηλευθεί λόγω καρδιαγγειακών

προβλημάτων 6 μήνες πριν την ένταξή τους στη μελέτη, είτε είχαν επίπεδα Β-τύπου νατριουρητικού πεπτιδίου στο πλάσμα (BNP) τουλάχιστον 250 pg/mL ή επίπεδα του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (N-terminal pro-BNP) στο πλάσμα τουλάχιστον 500 pg/mL στους άνδρες (750 pg/mL στις γυναίκες). Η χορήγηση της επλερενόνης ξεκίνησε σε δόση 25 mg άπαξ ημερησίως και αυξήθηκε μετά από 4 εβδομάδες σε 50 mg άπαξ ημερησίως, εφόσον τα επίπεδα καλίου του ορού ήταν <5,0 mmol/L. Εναλλακτικά, εάν ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) ήταν 30-49 mL/min/1,73 m², η χορήγηση της επλερενόνης, ξεκινούσε στα 25 mg κάθε δεύτερη ημέρα και αυξανόταν σε 25 mg άπαξ ημερησίως.

Συνολικά, 2.737 άτομα τυχαιοποιήθηκαν (διπλά-τυφλή τυχαιοποίηση) σε θεραπεία με επλερενόνη ή με εικονικό φάρμακο, συμπεριλαμβανομένης της αρχικής θεραπείας με διουρητικά (85%), αναστολείς MEA (78%), ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (19%), β-αποκλειστές (87%), αντιθρομβωτικά φάρμακα (88%), υπολιπιδαιμικούς παράγοντες (63%) και δακτυλίτιδα (27%). Η μέση τιμή του LVEF ήταν περίπου 26% και η μέση διάρκεια QRS ήταν 122 msec.

Τα περισσότερα άτομα (83,4%) είχαν προηγούμενη νοσηλεία λόγω καρδιαγγειακών προβλημάτων εντός 6 μηνών από την τυχαιοποίηση, με το περίπου 50% εξ' αυτών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Περίπου το 20% των ατόμων υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμφυτεύσιμους απινιδωτές ή σε θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού.

Το κύριο τελικό σημείο, θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια ή νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίστηκε σε 249 (18,3%) άτομα στην ομάδα της επλερενόνης και σε 356 (25,9%) άτομα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (RR 0,63, 95% CI: 0,54 - 0,74, p <0,001). Η επίδραση της επλερενόνης στις εκβάσεις του κύριου τελικού σημείου ήταν σταθερή σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες ασθενών.

Το δευτερεύον τελικό σημείο της θνησιμότητας από οποιαδήποτε αιτία εμφανίστηκε σε 171 (12,5%) άτομα στην ομάδα της επλερενόνης και 213 (15,5%) άτομα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (RR 0,76, 95% CI: 0,62 - 0,93, p = 0,008). Ο θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια αναφέρθηκε σε 147 (10,8%) άτομα στην ομάδα της επλερενόνης και σε 185 (13,5%) άτομα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (RR 0,76, 95% CI: 0,61 - 0,94, p = 0,01).

Κατά τη διάρκεια της μελέτης, αναφέρθηκε υπερκαλιαιμία (επίπεδα καλίου ορού > 5,5 mmol/L) σε 158 (11,8%) άτομα στην ομάδα της επλερενόνης και σε 96 (7,2%) άτομα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (p <0,001). Η υποκαλιαιμία, που ορίζεται ως επίπεδα καλίου ορού < 4,0 mmol/L, ήταν στατιστικά μικρότερη στην ομάδα της επλερενόνης, σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (38,9% για την επλερενόνη, σε σύγκριση με 48,4% για το εικονικό φάρμακο, p <0,0001).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η επλερενόνη δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικά άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε μια μελέτη παιδιατρικών ατόμων με υπέρταση, διάρκειας 10 εβδομάδων (ηλικιακό εύρος 4 έως 16 ετών, n=304), η επλερενόνη σε δόσεις (από 25 mg έως και 100 mg ανά ημέρα) στις οποίες η έκθεση ήταν παρόμοια με εκείνη σε ενήλικες, δε μείωσε αποτελεσματικά την αρτηριακή πίεση. Σε αυτήν τη μελέτη και σε μια παιδιατρική μελέτη ασφάλειας διάρκειας 1 έτους, σε 149 άτομα (ηλικιακό εύρος 5 έως 17 ετών), το προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο με εκείνο των ενηλίκων. Η επλερενόνη δεν έχει μελετηθεί σε υπερτασικά άτομα ηλικίας κάτω των 4 ετών, επειδή η μελέτη σε παιδιατρικά άτομα μεγαλύτερης ηλικίας έδειξε έλλειψη αποτελεσματικότητας (βλ. παράγραφο 4.2).

Τυχόν (μακροχρόνιες) επιδράσεις στην ορμονική κατάσταση σε παιδιατρικά άτομα δεν έχουν μελετηθεί.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της επλερενόνης είναι 69% κατόπιν χορήγησης από του στόματος δισκίου 100 mg. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, επιτυγχάνονται μετά από περίπου 1,5 έως 2 ώρες. Τόσο οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}), όσο και η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) είναι αναλογικές για τις δόσεις από 10 mg έως 100 mg και λιγότερο αναλογικές για δόσεις μεγαλύτερες των 100 mg. Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται μέσα σε διάστημα 2 ημερών. Η απορρόφηση δεν επηρεάζεται από την τροφή.

Κατανομή

Η πρωτεϊνική σύνδεση της επλερενόνης στο πλάσμα, είναι περίπου 50% και συνδέεται κυρίως με τις α1-όξινες γλυκοπρωτεΐνες. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση εκτιμάται ότι είναι 42-90 L. Η επλερενόνη δεν συνδέεται κατά προτίμηση με τα ερυθρά αιμοσφαίρια του αίματος.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της επλερενόνης γίνεται κυρίως μέσω του CYP3A4. Δεν έχουν ταυτοποιηθεί δραστικοί μεταβολίτες της επλερενόνης στο ανθρώπινο πλάσμα.

Αποβολή

Λιγότερο από το 5 % μιας δόσης της επλερενόνης, επανακτάται ως αναλλοίωτο φάρμακο στα ούρα και στα κόπρανα. Μετά από εφάπαξ χορήγηση από του στόματος μιας ραδιοσημασμένης δόσης του φαρμάκου, περίπου το 32 % της δόσης απεκκρίθηκε στα κόπρανα και περίπου το 67 % στα ούρα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης της επλερενόνης είναι περίπου 3 έως 6 ώρες. Η φαινόμενη κάθαρση στο πλάσμα, είναι περίπου 10 L/ώρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία, φύλο και φυλή

Η φαρμακοκινητική της επλερενόνης στη δόση των 100 mg μια φορά ημερησίως μελετήθηκε σε ηλικιωμένους (≥ 65 ετών), σε άντρες και γυναίκες και στη μαύρη φυλή. Η φαρμακοκινητική της επλερενόνης δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα σε άντρες και γυναίκες. Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, τα ηλικιωμένα άτομα, είχαν αυξήσεις στη C_{max} (22%) και στην AUC (45%), συγκριτικά με νεώτερα άτομα (18 έως 45 ετών). Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, η C_{max} ήταν κατά 19% χαμηλότερη και η AUC κατά 26% χαμηλότερη στη μαύρη φυλή (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ένα μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού για συγκεντρώσεις επλερενόνης από δύο μελέτες σε 51 παιδιατρικά υπερτασικά άτομα ηλικίας 4 έως 16 ετών έδειξε ότι το σωματικό βάρος των ασθενών είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στον όγκο κατανομής της επλερενόνης, αλλά όχι στην κάθαρσή της. Ο όγκος κατανομής της επλερενόνης και η μέγιστη έκθεση σε έναν βαρύτερο παιδιατρικό ασθενή προβλέπεται ότι είναι παρόμοια με εκείνα ενός ενήλικα παρόμοιου σωματικού βάρους. Σε έναν ασθενή μικρότερου βάρους 45 kg, ο όγκος της κατανομής είναι περίπου 40% χαμηλότερος και η μέγιστη έκθεση προβλέπεται ότι θα είναι μεγαλύτερη από εκείνη των τυπικών ενηλίκων. Η θεραπεία με επλερενόνη ξεκίνησε με δόση 25 mg μία φορά ημερησίως στους παιδιατρικούς ασθενείς και αυξήθηκε σε 25 mg δύο φορές ημερησίως μετά από 2 εβδομάδες και, τελικά, σε 50 mg δύο φορές ημερησίως, εάν ενδείκνυτο κλινικά. Σε αυτές τις δόσεις, οι υψηλότερες παρατηρηθείσες συγκεντρώσεις επλερενόνης σε παιδιατρικά άτομα δεν ήταν σημαντικά υψηλότερες από εκείνες σε ενήλικες που ξεκίνησαν θεραπεία με δόση 50 mg μία φορά ημερησίως.

Νεφρική ανεπάρκεια

Η φαρμακοκινητική της επλερενόνης αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ποικίλου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση. Συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, στη σταθεροποιημένη κατάσταση η AUC και η C_{max} αυξήθηκαν κατά 38% και 24%, αντιστοίχως, σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και μειώθηκαν κατά 26% και 3%, αντιστοίχως, σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στην κάθαρση της επλερενόνης στο πλάσμα και την κάθαρση της κρεατινίνης. Η επλερενόνη δεν απομακρύνεται με αιμοδιύλιση (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική ανεπάρκεια

Η φαρμακοκινητική της επλερενόνης 400 mg μελετήθηκε σε ασθενείς με μετρίου βαθμού (Child-Pugh Κατηγορία Β) ηπατική δυσλειτουργία και συγκρίθηκε με υγιή άτομα. Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, η C_{max} και η AUC της επλερενόνης αυξήθηκαν κατά 3,6% και 42%, αντιστοίχως (βλ. παράγραφο 4.2). Εφόσον η χρήση της επλερενόνης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η επλερενόνη αντενδείκνυται σε αυτή την κατηγορία των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.3).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η φαρμακοκινητική της επλερενόνης 50 mg αξιολογήθηκε σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (ταξινομήση κατά NYHA: II-IV). Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, η AUC και η C_{max} σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ήταν υψηλότερες κατά 38 % και 30 % αντιστοίχως, συγκριτικά με υγιή άτομα, με παρόμοια χαρακτηριστικά όσον αφορά την ηλικία, βάρος και φύλο. Σύμφωνα με αυτά τα αποτελέσματα, μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση της επλερενόνης, που βασίστηκε σε μια υποομάδα ασθενών από την μελέτη EPHESUS, έδειξε ότι η κάθαρση της επλερενόνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ήταν παρόμοια με αυτή των υγιών ηλικιωμένων ατόμων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι προκλινικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, παρατηρήθηκε ατροφία του προστάτη, σε επίμυες και σκύλους, όταν εκτέθηκαν σε επίπεδα ελαφρώς υψηλότερα από τα κλινικά επίπεδα έκθεσης. Οι μεταβολές στον προστάτη δεν σχετίστηκαν με ανεπιθύμητες λειτουργικές συνέπειες. Η κλινική συσχέτιση αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**6.1 Κατάλογος εκδόχων***Πορήνας δισκίου:*

Λακτόζη μονοϋδρική
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468)
Υπρομελλόζη (E464)
Νάτριο λαουρυλοθειικό
Τάλκης (E553b)
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη δισκίου:

Opadry yellow:
Υπρομελλόζη (E464)

Τιτανίου διοξειδίο (E171)
 Πολυαιθυλενογλυκόλη 400
 Πολυσορβικό 80 (E433)
 Σιδήρου οξειδίο κίτρινο (E172)
 Σιδήρου οξειδίο ερυθρό (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

25mg δισκία

Αδιαφανής κυψέλη από PVC/Al, των 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 ή 200 δισκίων.
 Αδιαφανής διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης από PVC/Al, των 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1, 100 x 1 ή 200 x 1 (10 συσκευασίες των 20 x 1) δισκίων.
 Φιάλες HDPE που περιέχουν 100 δισκία.

50mg δισκία

Αδιαφανής κυψέλη από PVC/Al, των 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 ή 200 δισκίων.
 Αδιαφανής διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης από PVC/Al, των 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1, 100 x 1 ή 200 x 1 (10 συσκευασίες των 20 x 1) δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viatris Hellas Ltd,
 Λ. Μεσογείων 253-255,
 154 51 Ν. Ψυχικό,
 Αθήνα, Ελλάδα
 Τηλ.: +30 2100 100 002

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα:

INSPRA 25 mg: 3837/31-1-2013

INSPRA 50 mg: 3838/31-1-2013

Κύπρος:

INSPRA 25 mg: 20103

INSPRA 50 mg: 20104

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ /ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣΕλλάδα:

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Φεβρουαρίου 2005

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 31 Ιανουαρίου 2013

Κύπρος:

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Ιουλίου 2006

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Νοεμβρίου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

06/2025

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο:

Ελλάδα/Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (<http://www.eof.gr>, <http://www.kitrinikarta.gr>)

Κύπρος/Φαρμακευτικές Υπηρεσίες (www.moh.gov.cy/phs)