

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

INSPRA 25mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
INSPRA 50mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 25 mg επλερενόνης.
Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg επλερενόνης.

Για τα έκδοχα, βλ. λήμμα 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Δισκίο των 25mg: κίτρινο δισκίο, όπου τυπώνεται “Pfizer” στην μια πλευρά του δισκίου και “NSR” πάνω από το “25” στην άλλη πλευρά του δισκίου.
Δισκίο των 50mg: κίτρινο δισκίο, όπου τυπώνεται “Pfizer” 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.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Για την εξατομικευμένη ρύθμιση της δόσης, είναι διαθέσιμες οι περιεκτικότητες των 25 mg και 50 mg.

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 υπόψιν 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.

Ασθενείς με επίπεδα καλίου ορού $> 5,0$ mmol/L δεν πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με επλερενόνη (βλέπε λήμμα 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* έως 25 mg OD 25 mg OD έως 50mg OD
5,0-5,4	Σταθεροποίηση	Δεν χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας
5,5-5,9	Μείωση	50 mg OD έως 25 mg OD 25 mg OD έως 25 mg EOD 25 mg EOD έως διακοπή της θεραπείας
$\geq 6,0$	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.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα, ώστε να συνιστάται η χρήση της επλερενόνης σε παιδιατρικό πληθυσμό και, επομένως, δεν συνιστάται η χρήση σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

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 (βλέπε λήμμα 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 (βλέπε λήμμα 4.4).
Η επλερενόνη δεν είναι διαλυτή.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αρχική ρύθμιση της δοσολογίας 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 (βλέπε λήμμα 4.4).

Συγχορηγούμενη θεραπεία

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

Η επλερενόνη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή (βλέπε λήμμα 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στην επλερενόνη σε κάποιο από τα έκδοχα (βλέπε λήμμα 6.1)
- Ασθενείς με επίπεδα καλίου ορού > 5,0 mmol/L κατά την έναρξη της θεραπείας
- Ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <50 mL/min)
- Ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh Κατηγορία C)
- Ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά προστατευτικά της απώλειας καλίου ή ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ριτοναβίρη, νελφίναβιρη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη και νεφαζοδόνη) (βλέπε λήμμα 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπερκαλιαιμία: 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 με νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε λήμμα 4.2) και σε ασθενείς με διαβήτη. Η χρήση συμπληρωμάτων καλίου, μετά την έναρξη της θεραπείας με επλερενόνη, δεν συνιστάται, λόγω του αυξημένου κινδύνου υπερκαλιαιμίας. Η μείωση της δόσης της επλερενόνης, έδειξε να προκαλεί μείωση των επιπέδων του καλίου του ορού. Σε μία μελέτη, η προσθήκη υδροχλωροθειαζίδης στην αγωγή με επλερενόνη έδειξε ότι αντιστάθμιζε την αύξηση των επιπέδων του καλίου του ορού.

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 την μελέτη EPHEBUS 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 A και B). 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 (βλέπε λήμμα 4.3).

Επαγωγείς του CYP3A4: Συγχορήγηση επλερερόνης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 δεν συνιστάται (βλέπε λήμμα 4.5).

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

Λακτόζη: Τα δισκία περιέχουν λακτόζη και δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στην γαλακτόζη, σε έλλειψη λακτάσης Lapp ή σε δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης.

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 διουρητικά προστατευτικά της απώλειας καλίου και συμπληρώματα καλίου (βλέπε λήμμα 4.3). Τα διουρητικά προστατευτικά της απώλειας καλίου μπορεί να ενισχύσουν την δράση των αντιυπερτασικών παραγόντων και άλλων διουρητικών.

Λίθιο: Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με επλερερόνη και λίθιο. Ωστόσο, έχει αναφερθεί τοξικότητα λιθίου σε ασθενείς που ελάμβαναν λίθιο, συγχορηγούμενο με διουρητικά και αναστολείς MEA (βλέπε λήμμα 4.4). Η συγχορήγηση επλερερόνης και λιθίου πρέπει να αποφεύγεται. Αν αυτός ο συνδυασμός κρίνεται απαραίτητος, θα πρέπει να παρακολουθούνται οι συγκεντρώσεις του λιθίου στο πλάσμα (βλέπε λήμμα 4.4).

Κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους: Η κυκλοσπορίνη και το τακρόλιμους μπορεί να οδηγήσουν σε νεφρική δυσλειτουργία και να αυξήσουν τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας. Η συγχορήγηση επλερερόνης 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 επλερερόνη (βλέπε λήμμα 4.4).

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦς): Θεραπεία με ΜΣΑΦς μπορεί να οδηγήσει σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια, δρώντας απευθείας στην πειραματική

δήθηση, κυρίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου (ηλικιωμένους και/ή αφυδατωμένους ασθενείς). Οι ασθενείς που λαμβάνουν επλερενόνη και ΜΣΑΦς πρέπει να εφυδατώνονται επαρκώς και να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία τους, πριν την έναρξη της θεραπείας.

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

Αναστολείς ΜΕΑ, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II (ΑΙΙΑ): Η επλερενόνη και οι αναστολείς ΜΕΑ ή οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II πρέπει να συγχορηγούνται με προσοχή. Συνδυάζοντας την επλερενόνη με αυτά τα φάρμακα, μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, σε ασθενείς με κίνδυνο για διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, π.χ. τους ηλικιωμένους. Συνιστάται στενή παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου στον ορό και της νεφρικής λειτουργίας.

Alpha 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, αμιφοσίνη, 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 συγχορηγείται 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, όπως π.χ. μιδαζολάμη και σισαπρίδη, δεν έδειξαν κλινικά σημαντικές

φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις, όταν αυτά τα φάρμακα συγχωρηγήθηκαν με την επλερενόνη.

Αναστολείς του CYP3A4:

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

- Ήπιοι έως μέτριοι αναστολείς του CYP3A4: Συγχωρήγηση με ερυθρομυκίνη, σακουιναβίρη, αμιωδαρόνη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη και 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, όταν ήπιοι έως μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 συγχωρηγούνται με την επλερενόνη (βλέπε λήμμα 4.2).

Επαγωγείς του CYP3A4: Συγχωρήγηση 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 (βλέπε λήμμα 4.4).

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

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση: Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση της επλερενόνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν άμεσες ή έμμεσες ανεπιθύμητες ενέργειες στην κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό και την ανάπτυξη μετά τη γέννηση (βλέπε λήμμα 5.3). Προσοχή συνιστάται κατά τη συνταγογράφηση της επλερενόνης σε έγκυες γυναίκες.

Γαλουχία: Δεν είναι γνωστό αν η επλερενόνη εκκρίνεται στο 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 ανεπιθυμητών ενεργειών στο βρέφος που θηλάζει, πρέπει να αποφασίζεται αν θα διακόπτεται ο θηλασμός ή το φάρμακο, λαμβάνοντας υπόψη τη σημασία του φαρμάκου για τη μητέρα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις της επλερενόνης στην

ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Η επλερενόνη δεν προκαλεί υπνηλία ή έκπτωση της νοητικής λειτουργίας. Εντούτοις, πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανών ότι μπορεί να εμφανιστεί ζάλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Στην μελέτη της επλερενόνης για την αποτελεσματικότητά της και την επιβίωση στην καρδιακή ανεπάρκεια, μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (EPHESUS), η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν για την επλερενόνη (78,9 %), ήταν παρόμοια με αυτήν του placebo (79,5 %). Τα ποσοστά διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, σε αυτές τις μελέτες, ήταν 4,4 % για τους ασθενείς που ελάμβαναν επλερενόνη και 4,3 % για τους ασθενείς που ελάμβαναν placebo.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στη συνέχεια έχουν είτε ληφθεί από τη μελέτη EPHESUS και είναι εκείνες, για τις οποίες υπάρχουν υπόνοιες ότι σχετίζονται με τη θεραπεία και εμφανίζονται σε μεγαλύτερη αναλογία συγκριτικά με το placebo, ή είναι σοβαρές και σημαντικά περισσότερες από εκείνες που εμφανίζονται με το placebo, 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.

Η συχνότητα ορίζεται ως εξής: συχνές >1/100, <1/10, όχι συχνές > 1/1000, <1/100.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Όχι συχνές: πυελονεφρίτιδα

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Όχι συχνές: ηωσινοφιλία

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές: υπερκαλιαιμία

Όχι συχνές: υπονατριάιμία, αφυδάτωση, υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία

Ψυχιατρικές διαταραχές

Όχι συχνές: αϋπνία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: ζάλη

Όχι συχνές: κεφαλαλγία

Καρδιακές διαταραχές

Όχι συχνές: έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια της αριστεράς κοιλίας, κολπική μαρμαρυγή

Αγγειακές διαταραχές

Συχνές: υπόταση

Όχι συχνές: θρόμβωση αρτηρίας κάτω άκρου, ορθοστατική υπόταση

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Όχι συχνές: φαρυγγίτιδα

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Συχνές: διάρροια, ναυτία

Όχι συχνές: έμετος, μετεωρισμός,

Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού

Συχνές: Εξάνθημα

Όχι συχνές: κνησμός, αυξημένη εφίδρωση

Μη γνωστές: αγγειονευρωτικό οίδημα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Όχι συχνές: οσφυαλγία, κράμπες κάτω άκρων

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Συχνές: μη φυσιολογική νεφρική λειτουργία

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Όχι συχνές: γυναικομαστία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Όχι συχνές: εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας

Παρακλινικές εξετάσεις

Όχι συχνές: αυξημένη ουρία (BUN), αύξηση της κρεατινίνης

Στην μελέτη EPHEBUS, υπήρξαν αριθμητικά περισσότερες περιπτώσεις εγκεφαλικών επεισοδίων στην ομάδα των ηλικιωμένων (ηλικίας ≥ 75 χρόνων). Ωστόσο, δεν υπήρχε σημαντική στατιστική διαφορά μεταξύ της εμφάνισης εγκεφαλικών επεισοδίων στην ομάδα που ελάμβανε επλερερόνη (30), έναντι της ομάδας που ελάμβανε placebo (22).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχει αναφερθεί καμία περίπτωση υπερδοσολογίας στον άνθρωπο, με την επλερερόνη. Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις της υπερδοσολογίας στον άνθρωπο αναμένεται πως θα ήταν υπόταση ή υπερκαλιαιμία. Η επλερερόνη δεν μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύληση. Έχει αποδειχθεί ότι η επλερερόνη 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.

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.

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 καρδιονεφρική 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 για την αποτελεσματικότητά της και για την επιβίωση στην καρδιακή ανεπάρκεια, μετά από πρόσφατο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου στην μελέτη EPHEBUS. Η EPHEBUS ήταν μια διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη έναντι placebo μελέτη, διάρκειας 3 ετών, 6632 ασθενών 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 3-14 ημερών (μέσος όρος 7 ημέρες) μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι ασθενείς 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 κάλιου του ορού ήταν $< 5,0$ mmol/L. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, οι ασθενείς 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 της HMG CoA (60 %).

Στην μελέτη EPHEBUS τα συμπρωτεύοντα τελικά σημεία ήταν θνητότητα από όλες τις αιτίες και το σύνθετο τελικό σημείο ο καρδιαγγειακός θάνατος ή καρδιαγγειακή νοσηλεία. Το 14,4 % των ασθενών που ελάμβαναν επλερενόνη και το 16,7 % των ασθενών που ελάμβαναν placebo απεβίωσαν (θάνατος από όλες τις αιτίες), ενώ το 26,7 % των ασθενών 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 ασθενείς ηλικίας < 75 ετών. Τα οφέλη από τη θεραπεία για τους ασθενείς 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 ασθενών που ελάμβαναν επλερενόνη, συγκριτικά με το placebo. Η συχνότητα εμφάνισης της υπερκαλιαμίας ήταν 3,4 % στην ομάδα που ελάμβανε επλερενόνη, έναντι 2,0 % στην ομάδα που ελάμβανε placebo ($p < 0,001$). Η συχνότητα εμφάνισης της υποκαλιαμίας 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.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και Κατανομή:

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της επλερενόνης είναι άγνωστη. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, επιτυγχάνονται μετά από περίπου 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 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.

Η πρωτεϊνική σύνδεση της επλερενόνης στο πλάσμα, είναι περίπου 50 % και συνδέεται κυρίως με τις $\alpha 1$ -όξινες γλυκοπρωτεΐνες. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση εκτιμάται ότι είναι 50 (± 7) L. Η επλερενόνη δεν συνδέεται κατά προτίμηση με τα ερυθρά αιμοσφαίρια του αίματος.

Μεταβολισμός και απέκκριση

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

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 ραδιοεπισημασμένης δόσης του φαρμάκου, περίπου το 32 % της δόσης απεκκρίνεται με τα κόπρανα και περίπου το 67 % με τα ούρα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης της επλερενόνης είναι περίπου 3 έως 5 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 αύξησεις στη C_{max} (22 %) και στην AUC (45 %), συγκριτικά με νεότερα άτομα (18 έως 45 ετών). Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, η C_{max} ήταν κατά 19 % χαμηλότερη και η AUC κατά 26 % χαμηλότερη στη μαύρη φυλή (βλέπε λήμμα 4.2.).

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 (βλέπε λήμμα 4.4.).

Ηπατική ανεπάρκεια: Η φαρμακοκινητική της επλερενόνης 400 mg μελετήθηκε σε ασθενείς με μετρίου βαθμού (Child-Pugh Κατηγορία B) 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 (βλέπε λήμμα 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 (βλέπε λήμμα 4.3.).

Καρδιακή ανεπάρκεια: Η φαρμακοκινητική της επλερενόνης 50 mg αξιολογήθηκε σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (ταξινόμηση 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

Τα προκλινικά δεδομένα φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγή, 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

Πυρήνας δισκίου:

Μονοϋδρική λακτόζη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)
Νατριούχος καρμελλόζη διασταυρούμενη (E468)
Υπρομελλόζη (E464)
Λαουρυλοθειικό νάτριο
Τάλκης (E553b)
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη δισκίου:

Υπρομελλόζη (E464)
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400
Πολυσορβικό 80 (E433)
Οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172)
Οξείδιο σιδήρου 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

Γαλακτόχρωα blister από PVC/Al, των 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 ή 200 δισκίων.

Γαλακτόχρωα διάτρητα blister μονάδων δόσης από PVC/Al, των 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 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Hellas A.E.,
Λ, Μεσογείων 243,
154 51 Ν. Ψυχικό

8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

INSPRA 25 mg: 11756/22-2-2005

INSPRA 50 mg: 11757/22-2-2005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ /ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

22 Φεβρουαρίου 2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

20 Νοεμβρίου 2007