

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Licepler 25 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Licepler 50 mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25 mg επλερενόνης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg επλερενόνης.

### Έκδοχο:

*Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Licepler 25 mg:* Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 35,08 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική λακτόζη).

*Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Licepler 50 mg:* Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 70,16 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική λακτόζη).

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

*Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Licepler 25 mg:* λευκό ή σχεδόν λευκό, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. Εγχάραξη στη μία πλευρά: “CG3”, η άλλη πλευρά δεν φέρει εγχάραξη.

*Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Licepler 50 mg:* λευκό ή σχεδόν λευκό, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. Εγχάραξη στη μία πλευρά: “CG4”, η άλλη πλευρά δεν φέρει εγχάραξη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η επλερενόνη ενδείκνυται, επιπλέον της τυπικής θεραπείας συμπεριλαμβανομένων βήτα αναστολέων, για τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής θνησιμότητας και νοσηρότητας σε σταθερούς ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (LVEF  $\leq$  40 %) και κλινικές ενδείξεις καρδιακής ανεπάρκειας μετά από πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Για την προσαρμογή της δόσης σε κάθε ασθενή, διατίθενται οι περιεκτικότητες 25 mg και 50 mg.

Η συνιστώμενη δόση συντήρησης επλερενόνης είναι 50 mg μια φορά την ημέρα (OD). Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά στα 25 mg μια φορά την ημέρα και να τιτλοδοτείται στη δόση-στόχο των 50 mg μια φορά την ημέρα κατά προτίμηση εντός 4 εβδομάδων, λαμβάνοντας υπόψη τα επίπεδα καλίου στον ορό (βλ. Πίνακα 1). Η θεραπεία με επλερενόνη πρέπει συνήθως να ξεκινά εντός 3-14 ημερών από το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Οι ασθενείς με επίπεδα καλίου στον ορό  $>$  5,0 mmol/L δεν θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με επλερενόνη (βλ. παράγραφο 4.3). Τα επίπεδα καλίου στον ορό θα πρέπει να μετρώνται πριν την έναρξη της θεραπείας με επλερενόνη, εντός της πρώτης εβδομάδας και στον ένα μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας ή μετά από προσαρμογή της δόσης. Τα επίπεδα καλίου στον ορό θα πρέπει να αξιολογούνται ως ενδείκνυται από εκεί και έπειτα.

Μετά την έναρξη, η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τα επίπεδα καλίου στον ορό, σύμφωνα με τον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Πίνακας προσαρμογής της δόσης μετά την έναρξη

Επίπεδα καλίου στον ορό (mmol/L)	Ενέργεια	Προσαρμογή δόσης
< 5,0	Αύξηση	25 mg EOD* έως 25 mg μια φορά την ημέρα (OD) 25 mg μια φορά την ημέρα (OD) έως 50 mg μια φορά την ημέρα (OD)
5,0 – 5,4	Διατήρηση	Καμία προσαρμογή δόσης
5,5 – 5,9	Μείωση	50 mg μια φορά την ημέρα (OD) έως 25 mg μια φορά την ημέρα (OD) 25 mg μια φορά την ημέρα (OD) έως 25 mg EOD* 25 mg EOD* έως παύση χορήγησης
≥ 6,0	Παύση χορήγησης	M/Δ

\* EOD: Κάθε δεύτερη ημέρα

Ακολουθώντας της παύσης χορήγησης επλερενόνης εξαιτίας επιπέδου καλίου στον ορό  $\geq 6,0$  mmol/L, η χορήγηση της επλερενόνης μπορεί να επανεκκινηθεί σε δόση 25 mg κάθε δεύτερη ημέρα όταν το επίπεδο καλίου στον ορό πέσει κάτω από 5,0 mmol/L.

### Παιδιά και έφηβοι

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποδεικνύουν τη χρήση της επλερενόνης στον παιδιατρικό πληθυσμό και, επομένως, η χρήση σε αυτή την ηλικιακή ομάδα δεν συνιστάται.

### Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται αρχική προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς. Εξαιτίας της σχετιζόμενης με το γήρας επιβάρυνσης της νεφρικής λειτουργίας, ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας είναι αυξημένος στους ηλικιωμένους ασθενείς. Αυτός ο κίνδυνος ενδέχεται να αυξηθεί ακόμα περισσότερο εάν υπάρχει και συννοσηρότητα που σχετίζεται με αυξημένη συστηματική έκθεση, συγκεκριμένα ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στον ορό (βλ. παράγραφο 4.4).

### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αρχική προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στον ορό (βλ. παράγραφο 4.4). Η επλερενόνη δεν είναι διαλυτή.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αρχική προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Εξαιτίας της αυξημένης συστηματικής έκθεσης στην επλερενόνη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται συχνή και τακτική παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στον ορό των εν λόγω ασθενών, ειδικά εάν είναι ηλικιωμένοι (βλ. παράγραφο 4.4).

### Συγχορηγούμενες αγωγές

Σε περίπτωση συγχορηγούμενης αγωγής με ήπιους έως μέτριους αναστολείς CYP3A4, π.χ. αμιοδιαρόνη, διλτιαζέμη και βεραπαμίλη, μπορεί να χορηγηθεί δόση έναρξης 25 mg μια φορά την ημέρα (OD). Η δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 25 mg μια φορά την ημέρα (OD) (βλ. παράγραφο 4.5). Η επλερενόνη μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφές (βλ. παράγραφο 5.2).

## 4.3 Αντενδείξεις

- <sup>35</sup>/<sub>17</sub> Υπερευαισθησία στην επλερενόνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα (βλ. παράγραφο 6.1).
- <sup>35</sup>/<sub>17</sub> Ασθενείς με επίπεδα καλίου στον ορό > 5,0 mmol/L κατά την έναρξη
- <sup>35</sup>/<sub>17</sub> Ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 50 mL/λεπτό)
- <sup>35</sup>/<sub>17</sub> Ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Κατηγορία Child-Pugh C)
- <sup>35</sup>/<sub>17</sub> Οι ασθενείς που λαμβάνουν καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή ισχυρούς αναστολείς CYP 3A4 (π.χ. ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ριτοναβίρη, νελφίναβίρη, κλαριθρομικίνη, τελιθρομικίνη και νεφαζοδόνη) (βλ. παράγραφο 4.5).

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

*Υπερκαλιαιμία:* Η υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανιστεί με την επλερενόνη, γεγονός που συνάδει με το μηχανισμό δράσης της. Τα επίπεδα καλίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας και μετά από αλλαγή της δόσης. Επομένως, συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση ειδικά σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης υπερκαλιαιμίας, όπως οι (ηλικιωμένοι) ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.2) και ασθενείς με διαβήτη. Η χρήση συμπληρωμάτων καλίου μετά από την έναρξη της θεραπείας με επλερενόνη δεν συνιστάται, εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου υπερκαλιαιμίας. Η μείωση της δόσης επλερενόνης έχει δείξει ότι επιφέρει μείωση στα επίπεδα καλίου στον ορό. Σε μία μελέτη, η προσθήκη υδροχλωροθειαζιδίου στη θεραπεία με επλερενόνη έδειξε ότι αντισταθμίζει την αύξηση των επιπέδων καλίου στον ορό.

*Νεφρική δυσλειτουργία:* Τα επίπεδα καλίου θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής μικρολευκωματινουρίας. Ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας αυξάνεται με την επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας. Παρόλο που τα δεδομένα από τη μελέτη EPHEBUS σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και μικρολευκωματινουρία είναι περιορισμένα, παρατηρήθηκε ωστόσο αυξημένη επίπτωση της υπερκαλιαιμίας σε αυτόν το μικρό αριθμό ασθενών. Επομένως, η χορήγηση θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Η επλερενόνη δεν απομακρύνεται μέσω αιμοδιάλυσης.

*Ηπατική δυσλειτουργία:* Δεν παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων καλίου στον ορό πάνω από τα 5,5 mmol/L σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία Child Pugh A και B). Τα επίπεδα ηλεκτρολυτών θα πρέπει να παρακολουθούνται στους ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η χρήση της επλερενόνης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει αξιολογηθεί και, επομένως, αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). *Επαγωγείς CYP3A4:* Η συγχορήγηση της επλερενόνης με ισχυρούς επαγωγείς CYP3A4 δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

*Το λίθιο, η κυκλοσπορίνη και το τακρόλιμους* θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με επλερενόνη (βλ. παράγραφο 4.5).

*Λακτόζη:* Τα δισκία περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, όπως ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν το παρόν φάρμακο.

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

##### Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

*Καλιοσυντηρητικά διουρητικά και συμπληρώματα καλίου:* Εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου υπερκαλιαιμίας, η επλερενόνη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν καλιοσυντηρητικά διουρητικά και συμπληρώματα καλίου (βλ. παράγραφο 4.3). Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά ενδέχεται να ενισχύσουν τη δράση των αντιυπερτασικών παραγόντων και άλλων διουρητικών.

*Λίθιο:* Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης της επλερενόνης με το λίθιο. Ωστόσο, έχει αναφερθεί τοξικότητα από λίθιο σε ασθενείς που λαμβάνουν λίθιο ταυτόχρονα με διουρητικά και αναστολείς AMEA (βλ. παράγραφο 4.4). Η συγχορήγηση επλερενόνης και λιθίου θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν αυτός ο συνδυασμός είναι απαραίτητος, θα πρέπει να παρακολουθείται η συγκέντρωση του λιθίου στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.4).

*Κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους*: Η κυκλοσπορίνη και το τακρόλιμους μπορούν να προκαλέσουν διατάραξη της νεφρικής λειτουργίας και αύξηση του κινδύνου υπερκαλιαιμίας. Η ταυτόχρονη χρήση επλερενόνης και κυκλοσπορίνης ή τακρόλιμους θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν ωστόσο είναι απαραίτητη, συνιστάται η στενή παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στον ορό και της νεφρικής λειτουργίας, όταν η κυκλοσπορίνη και το τακρόλιμους πρόκειται να χορηγηθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με επλερενόνη (βλ. παράγραφο 4.4).

*Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)*: Η θεραπεία με ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια μέσω δράσης απευθείας στη σπειραματική διήθηση, ειδικά στους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο (ηλικιωμένοι ή/και αφυδατωμένοι ασθενείς). Οι ασθενείς που λαμβάνουν επλερενόνη και ΜΣΑΦ θα πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και να παρακολουθούνται ως προς τη νεφρική τους λειτουργία, πριν την έναρξη της θεραπείας.

*Τριμεθοπρίμη*: Η ταυτόχρονη χορήγηση τριμεθοπρίμης με επλερενόνη αυξάνει τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας. Θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα καλίου στον ορό και η νεφρική λειτουργία, ειδικά σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και ηλικιωμένους ασθενείς.

*Αναστολείς ΑΜΕΑ, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (ΑΙΙΑ)*: Η συγχορήγηση της επλερενόνης με αναστολείς ΑΜΕΑ ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Ο συνδυασμός της επλερενόνης με αυτά τα φάρμακα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας, π.χ. ηλικιωμένοι. Συνιστάται η στενή παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στον ορό και της νεφρικής λειτουργίας.

*Άλφα 1 αποκλειστές (π.χ. πραζοσίνη, αλφουζοσίνη)*: Όταν οι άλφα 1 αποκλειστές συνδυάζονται με την επλερενόνη, υπάρχει η πιθανότητα αυξημένης υποτασικής δράσης ή/και ορθοστατικής υπότασης. Κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης με άλφα 1 αποκλειστές, συνιστάται στενή παρακολούθηση για ορθοστατική υπόταση.

*Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, νευροληπτικά, αμιφοσίνη, βακλοφαίνη*: Η συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων με την επλερενόνη μπορεί δυνητικά να αυξήσει την αντιυπερτασική δράση και τον κίνδυνο ορθοστατικής υπότασης.

*Γλυκοκορτικοειδή, τετρακοσακτίδη*: Η συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων με την επλερενόνη μπορεί δυνητικά να αυξήσει την αντιυπερτασική δράση (συγκράτηση νατρίου και υγρών).

### **Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις**

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι 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 αυξάνεται κατά 16% (90% CI: 4%-30%) όταν συγχορηγείται με την επλερενόνη. Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση δόσεων διγοξίνης κοντά στο ανώτερο όριο του θεραπευτικού εύρους.

*Βαρφαρίνη*: Δεν έχουν παρατηρηθεί σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με τη βαρφαρίνη. Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση δόσεων βαρφαρίνης κοντά στο ανώτερο όριο του θεραπευτικού εύρους. *Υποστρώματα CYP3A4*: Τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικών μελετών με υποστρώματα-ιχνηθέτες CYP3A4, δηλ. μιδαζολάμη και σισαπρίδη, δεν καταδεικνύουν σημαντικές αλληλεπιδράσεις κατά τη συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων με επλερενόνη.

*Αναστολείς CYP3A4*: - Ισχυροί αναστολείς CYP3A4: Ενδέχεται να σημειωθούν σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις κατά τη συγχορήγηση της επλερενόνης με φάρμακα που αναστέλλουν το ένζυμο CYP3A4. Ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 (κετοκοναζόλη 200 mg δύο φορές την ημέρα [BID]) οδήγησε σε αύξηση 441% της AUC της επλερενόνης (βλ. παράγραφο

4.3). Η ταυτόχρονη χρήση της επλερενόνης με ισχυρούς αναστολείς CYP3A4, όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη, νελφίναβιρη, κλαριθρομικίνη, τελοθρομικίνη και νεφαζοδόνη, αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

- Ήπιοι έως μέτριοι αναστολείς CYP3A4: Η συγχορήγηση με ερυθρομυκίνη, σακιναβίρη, αμιοδαρόνη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη και φλουκοναζόλη, έχει οδηγήσει σε σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με κλιμακωτές αυξήσεις στην AUC που κυμαίνονται από 98% έως 187%. Συνεπώς, η δόση της επλερενόνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 25 mg όταν συγχορηγείται με ήπιους έως μέτριους αναστολείς CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.2).

*Επαγωγείς CYP3A4:* Η συγχορήγηση του βαλσαμόχορτου (ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4) με την επλερενόνη, προκάλεσε μείωση κατά 30% στην AUC της επλερενόνης. Με ισχυρότερους επαγωγείς του CYP3A4, όπως η ριφαμπικίνη, μπορεί να σημειωθεί μεγαλύτερη μείωση στην AUC της επλερενόνης. Εξαιτίας του κινδύνου μειωμένης αποτελεσματικότητας της επλερενόνης, η συγχορηγούμενη χρήση ισχυρών επαγωγέων CYP3A4 (ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, βαλσαμόχορτο) με την επλερενόνη, δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

*Αντιόξινα:* Με βάση τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικής κλινικής μελέτης, δεν αναμένονται σημαντικές αλληλεπιδράσεις κατά τη συγχορήγηση αντιόξινων με την επλερενόνη.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

*Κύηση:* Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση επλερενόνης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα δεν καταδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην εμβρυϊκή/νεογνική ανάπτυξη, στον τοκετό και στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Η συνταγογράφηση της επλερενόνης σε εγκύους θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

*Γαλουχία:* Δεν είναι γνωστό εάν η επλερενόνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα μετά από χορήγηση από το στόμα. Ωστόσο, προκλινικά δεδομένα δείχνουν ότι στο μητρικό γάλα των αρουραίων υπάρχει επλερενόνη ή/και μεταβολίτες και ότι τα νεογνά αρουραίων που εκτέθηκαν με αυτόν τον τρόπο, αναπτύχθηκαν κανονικά. Εξαιτίας των άγνωστων δυνητικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο θηλάζον νεογνό, θα πρέπει να αποφασιστεί εάν θα τερματιστεί ο θηλασμός ή η χορήγηση του φαρμάκου, λαμβάνοντας υπόψη τη σημασία του φαρμάκου για τη μητέρα.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με την επίδραση της επλερενόνης στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών. Η επλερενόνη δεν προκαλεί υπνηλία ή διατάραξη της νοητικής λειτουργίας, αλλά κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανών, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο πρόκλησης ζαλάδας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Στη μελέτη «Αποτελεσματικότητα και επιβίωση για την επλερενόνη έπειτα από καρδιακή ανεπάρκεια με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου» (EPHESUS), η συνολική επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με την επλερενόνη (78.9%) ήταν παρόμοια με αυτή του εικονικού φαρμάκου (79.5%). Το ποσοστό τερματισμού εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών σε αυτές τις μελέτες ήταν 4,4% για τους ασθενείς που ελάμβαναν επλερενόνη και 4,3% για τους ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες προέρχονται από την EPHESUS και είναι αυτές για τις οποίες υπάρχει υποψία ότι σχετίζονται με τη θεραπεία περισσότερο από ό,τι με το εικονικό φάρμακο ή είναι σοβαρές και σημαντικές περισσότερο από το εικονικό φάρμακο. Παρακάτω παρατίθενται οι ανεπιθύμητες ενέργειες ανά σύστημα του οργανισμού και απόλυτη συχνότητα εκδήλωσης. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), ασυνήθιστες ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ).

#### **Λοιμώξεις και μολύνσεις**

*Ασυνήθιστες:* πυελονεφρίτιδα

### **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος**

*Ασνήθιστες:* ηωσινοφιλία

### **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης**

*Συχνές:* υπερκαλιαιμία

*Ασνήθιστες:* αφυδάτωση, υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, υπονατριαίμια

### **Ψυχιατρικές διαταραχές**

*Ασνήθιστες:* αϋπνία

### **Διαταραχές του νευρικού συστήματος**

*Συχνές:* ζαλάδα

*Ασνήθιστες:* πονοκέφαλος

### **Καρδιακές διαταραχές**

*Ασνήθιστες:* κολπική μαρμαρυγή, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια

### **Αγγειακές διαταραχές**

*Συχνές:* υπόταση

*Ασνήθιστες:* ορθοστατική υπόταση, αρτηριακή θρόμβωση στα κάτω άκρα

### **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου**

*Ασνήθιστες:* φαρυγγίτιδα

### **Γαστρεντερικές διαταραχές**

*Συχνές:* διάρροια, ναυτία

*Ασνήθιστες:* μετεωρισμός, έμετος

### **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού**

*Συχνές:* πομποί

*Ασνήθιστες:* κνησμός, αυξημένη εφίδρωση

*Άγνωστο:* αγγειονευρωτικό οίδημα

### **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού**

*Ασνήθιστες:* πόνος στην πλάτη, κράμπες στα κάτω άκρα

### **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών**

*Συχνές:* μη κανονική νεφρική λειτουργία

### **Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού**

*Ασνήθιστες:* γυναικομαστία

### **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης**

*Ασνήθιστες:* αδυναμία, δυσφορία

### **Έρευνες**

*Ασνήθιστες:* αυξημένο άζωτο ουρίας αίματος(BUN), αύξηση κρεατινίνης

Στην EPHEBUS, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός εγκεφαλικών επεισοδίων στην ομάδα των ηλικιωμένων ασθενών (ηλικία > 75 ετών). Ωστόσο, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην επίπτωση των εγκεφαλικών επεισοδίων στις ομάδες επλερενόνης (30) και εικονικού φαρμάκου (22).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας με επλερερόνη στον άνθρωπο. Η πιθανότερη έκφραση της υπερδοσολογίας στον άνθρωπο αναμένεται να είναι η υπόταση ή η υπερκαλιαιμία. Η επλερερόνη δεν απομακρύνεται μέσω αιμοδιάλυσης. Η επλερερόνη έχει δείξει ότι συνδέεται εκτεταμένα με τον άνθρακα. Σε περίπτωση που προκύψει συμπτωματική υπόταση, θα πρέπει να χορηγηθεί υποστηρικτική θεραπεία. Εάν αναπτυχθεί υπερκαλιαιμία, θα πρέπει να χορηγηθεί τυπική θεραπεία.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: διουρητικά, ανταγωνιστές αλδοστερόνης  
Κωδικός ATC: C03DA04

Η επλερερόνη έχει σχετική εκλεκτικότητα στη σύνδεσή της με υποδοχείς ανασυνδυασμένων ανθρώπινων μεταλλοκορτικοειδών σε σύγκριση με τη σύνδεση με υποδοχείς ανασυνδυασμένων ανθρώπινων γλυκοκορτικοειδών, προγεστερόνης και ανδρογόνων. Η επλερερόνη αποτρέπει τη σύνδεση της αλδοστερόνης, μιας βασικής ορμόνης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS), η οποία ενέχεται στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και την παθοφυσιολογία της καρδιαγγειακής νόσου.

Η επλερερόνη έχει δείξει ότι επάγει σταθερές αυξήσεις στη ρενίνη πλάσματος και την αλδοστερόνη ορού, κάτι που συνάδει με την αναστολή της ανταπόκρισης αρνητικής ρύθμισης της αλδοστερόνης στην έκκριση ρενίνης. Η προκύπτουσα αυξημένη δραστηριότητα ρενίνης στο πλάσμα και τα αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούσας αλδοστερόνης, δεν υπερκαλύπτουν τη δράση της επλερερόνης.

Σε μελέτες κυμαινόμενης δοσολογίας για τη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορία NYHA II-IV), η προσθήκη επλερερόνης στην τυπική θεραπεία επέφερε αναμενόμενες αυξήσεις στην αλδοστερόνη που σχετίζονται με τη δόση. Παρομοίως, σε μια καρδιονεφρική υπομελέτη της EPHESUS, η θεραπεία με επλερερόνη οδήγησε σε σημαντική αύξηση της αλδοστερόνης. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν τον αποκλεισμό του υποδοχέα μεταλλοκορτικοειδών σε αυτούς τους πληθυσμούς.

Η επλερερόνη διερευνήθηκε στη μελέτη «Αποτελεσματικότητα και επιβίωσης για την επλερερόνη έπειτα από καρδιακή ανεπάρκεια με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου» (EPHESUS). Η EPHESUS ήταν μια διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 3 ετών, σε 6632 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI), με δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (όπως μετράται από το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας [LVEF]  $\leq 40\%$ ) και με κλινικές ενδείξεις καρδιακής ανεπάρκειας. Εντός 3-14 ημερών (μέση τιμή 7 ημέρες) μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι ασθενείς έλαβαν επλερερόνη ή εικονικό φάρμακο επιπλέον την τυπικής θεραπείας σε αρχική δόση 25 mg μια φορά την ημέρα και τιτλοδοτήθηκαν στη δόση-στόχο των 50 mg μια φορά την ημέρα μετά από 4 εβδομάδες, με την προϋπόθεση ότι τα επίπεδα καλίου στον ορό ήταν  $< 5,0$  mmol/L. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, οι ασθενείς έλαβαν τυπική φροντίδα συμπεριλαμβανομένων των εξής: ακετυλοσαλικυλικό οξύ (92%), αναστολείς AMEA (90%), β-αποκλειστές (83%), νιτρικά (72%), διουρητικά της αγκύλης (66%) ή αναστολείς της HMG-CoA ρεδοκτάσης (60%).

Στην EPHESUS, τα δύο κύρια τελικά σημεία ήταν ο θάνατος πάσης αιτιολογίας και το συνδυαστικό τελικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου ή της καρδιαγγειακής νοσηλείας: 14,4 % των ασθενών στην ομάδα επλερερόνης και 16,7 % των ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου κατέληξαν (όλες οι αιτίες), ενώ 26,7 % των ασθενών στην ομάδα επλερερόνης και 30,0 % των ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, εκπλήρωσαν το συνδυαστικό τελικό σημείο καρδιαγγειακού θανάτου ή καρδιαγγειακής νοσηλείας. Επομένως, στην EPHESUS, η επλερερόνη μείωσε τον κίνδυνο θανάτου πάσης αιτιολογίας κατά 15% (RR 0,85, 95% CI, 0,75-0,96,  $p=0,008$ ) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, κυρίως μέσω της μείωσης της καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Ο κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου ή καρδιαγγειακής νοσηλείας μειώθηκε κατά 13% με την επλερερόνη (RR 0,87, 95% CI, 0,79-0,95,  $p=0,002$ ). Οι μειώσεις του απόλυτου κινδύνου για τα τελικά σημεία θνησιμότητας πάσης αιτιολογίας και καρδιαγγειακής θνησιμότητας/νοσηλείας, ήταν 2,3 και 3,3%, αντίστοιχα. Η κλινική

αποτελεσματικότητα εκδηλώθηκε κατά κύριο λόγο όταν ξεκίνησε η χορήγηση θεραπείας επλερενόνης σε ασθενείς ηλικίας < 75 ετών. Τα οφέλη της θεραπείας στους ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών, δεν είναι σαφή. Η λειτουργική ταξινόμηση κατά NYHA βελτιώθηκε ή παρέμεινε σταθερή για στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα επλερενόνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση της υπερκαλιαιμίας ήταν 3,4 % στην ομάδα επλερενόνης έναντι 2,0 % στην ομάδα εικονικού φαρμάκου ( $p < 0,001$ ). Η επίπτωση της υποκαλιαιμίας ήταν 0,5 % στην ομάδα επλερενόνης έναντι 1,5 % στην ομάδα εικονικού φαρμάκου ( $p < 0,001$ ).

Δεν παρατηρήθηκαν σταθερές επιδράσεις της επλερενόνης στον καρδιακό ρυθμό, τη διάρκεια του QRS ή το διάστημα PR ή QT, σε 147 φυσιολογικούς συμμετέχοντες που αξιολογήθηκαν ως προς τις ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές κατά τη διάρκεια 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 το μέγιστο επίπεδο στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) όσο και η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) είναι αναλογικές ως προς τη δόση, για δόσεις της τάξης των 10 έως 100 mg, και λιγότερο από αναλογικές σε δόσεις άνω των 100 mg. Η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται εντός 2 ημερών. Η απορρόφηση δεν επηρεάζεται από τις τροφές.

Η σύνδεση της επλερενόνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 50% και αφορά κυρίως τις άλφα 1-όξινες γλυκοπρωτεΐνες. Ο φαινόμενος όγκος της κατανομής σε σταθερή κατάσταση εκτιμάται στα 50 ( $\pm 7$ ) L. Η επλερενόνη δεν συνδέεται εκλεκτικά στα ερυθρά αιμοσφαίρια.

### *Μεταβολισμός και Απέκκριση:*

Ο μεταβολισμός της επλερενόνης μεσολαβείται κυρίως μέσω του CYP3A4. Δεν έχουν ταυτοποιηθεί ενεργοί μεταβολίτες της επλερενόνης στο πλάσμα του ανθρώπινου οργανισμού.

Λιγότερο από το 5% της δόσης της επλερενόνης ανακτάται ως αναλλοίωτο φάρμακο στα ούρα και τα κόπρανα. Ακολούθως μεμονωμένης από στόματος δόσης ραδιοσημασμένου φαρμάκου, περίπου 32% της δόσης απεκκρίθηκε στα κόπρανα και περίπου 67% απεκκρίθηκε στα ούρα. Η ημιζωή αποβολής της επλερενόνης είναι περίπου 3 έως 5 ώρες. Η φαινόμενη κάθαρση στο πλάσμα είναι περίπου 10 L/ώρα.

## Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

*Ηλικία, Φύλο και Φυλή:* Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της επλερενόνης σε δόση 100 mg άπαξ ημερησίως, έχει μελετηθεί σε ηλικιωμένους ( $\geq 65$  ετών), σε άνδρες και γυναίκες και σε άτομα της μαύρης φυλής. Δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική διαφορά στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της επλερενόνης ανάμεσα στους άνδρες και τις γυναίκες. Σε σταθερή κατάσταση, οι ηλικιωμένοι συμμετέχοντες εμφάνισαν αύξηση των  $C_{max}$  (22%) και AUC (45%) σε σύγκριση με τους νεότερους συμμετέχοντες (18 έως 45 ετών). Σε σταθερή κατάσταση, το  $C_{max}$  ήταν 19% χαμηλότερο και το AUC 26% χαμηλότερο στα άτομα της μαύρης φυλής. (βλ. παράγραφο 4.2.)

*Νεφρική ανεπάρκεια:* Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της επλερενόνης αξιολογήθηκαν σε ασθενείς με διάφορα επίπεδα νεφρικής ανεπάρκειας και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιάλυση. Σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες ελέγχου, τα AUC και  $C_{max}$  σταθερής κατάστασης αυξήθηκαν κατά 38% και 24%, αντίστοιχα, σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και μειώθηκαν κατά 26% και 3%, αντίστοιχα, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιάλυση. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στην κάθαρση της επλερενόνης και την κάθαρση της κρεατινίνης στο πλάσμα. Η επλερενόνη δεν απομακρύνεται μέσω αιμοδιάλυσης (βλ. παράγραφο 4.4.).

*Ηπατική ανεπάρκεια:* Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της επλερενόνης 400 mg έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια (Κατηγορία Child-Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία και σε σύγκριση με φυσιολογικούς συμμετέχοντες. Τα AUC και  $C_{max}$  σταθερής κατάστασης αυξήθηκαν κατά 3,6% και 42%, αντίστοιχως (βλ. παράγραφο 4.2). Λαμβάνοντας υπόψη ότι η χρήση της επλερενόνης δεν έχει



αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η χρήση της επλερενόνης αντενδείκνυται σε αυτή την ομάδα ασθενών (βλ. παράγραφο 4.3).

*Καρδιακή ανεπάρκεια:* Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της επλερενόνης 50 mg έχουν αξιολογηθεί σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορία NYHA II-IV). Σε σύγκριση με τους υγιείς συμμετέχοντες με αντίστοιχη ηλικία, βάρος και φύλο, τα AUC και C<sub>max</sub> σταθερής κατάστασης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ήταν 38% και 30% υψηλότερα, αντιστοίχως. Σε συμφωνία με αυτά τα αποτελέσματα, μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού της επλερενόνης με βάση ένα υποσύνολο των ασθενών της EPHESUS, υποδεικνύει ότι η κάθαρση της επλερενόνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ήταν παρόμοια με αυτή στους υγιείς ηλικιωμένους συμμετέχοντες.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφαλείας**

Οι προκλινικές μελέτες για τη φαρμακολογική ασφάλεια, τη γεντοξικότητα, την ικανότητα καρκινογένεσης και την τοξικότητα, δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο. Σε επαναλαμβανόμενες μελέτες τοξικότητας δόσεων, παρατηρήθηκε ατροφία του προστάτη σε αρουραίους και σκύλους σε επίπεδα έκθεσης ελαφρώς υψηλότερα από τα επίπεδα κλινικής έκθεσης. Οι αλλαγές στον προστάτη δεν σχετίστηκαν με δυσμενείς λειτουργικές επιπτώσεις. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων παραμένει άγνωστη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

*Πυρήνας δισκίου:*

Μονοϋδρική λακτόζη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (τύπου 101)

Νατριούχος κροσκαρμελόζη

Υπρομελλόζη (τύπου 2910)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (τύπου 102)

Λαουρυλοθειικό νάτριο

Τάλκη

Στεατικό μαγνήσιο

*Επικάλυψη δισκίου:*

Μονοϋδρική λακτόζη

Υπρομελλόζη (τύπου 2910)

Διοξειδίο τιτανίου (E171)

Μακρογόλη 4000

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής στο ράφι**

2 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το αυτό το ιατρικό προϊόν.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Licepler συσκευάζονται σε συσκευασίες κυψελών PVC / αλουμινίου.

Οι κυψέλες συσκευάζονται σε χαρτονένια κουτιά και σε κάθε κουτί εσωκλείεται ένα φύλλο οδηγιών χρήσης.

Συσκευασίες που εγκρίθηκαν κατά την αποκεντρωμένη διαδικασία:

Μέγεθος συσκευασίας: 30, 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

Συσκευασίες που θα κυκλοφορήσουν στην ελληνική αγορά:

Μέγεθος συσκευασίας: 30, 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## **6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού**

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή μη χρησιμοποιηθέντα υπολείμματα του πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις ισχύουσες τοπικές απαιτήσεις

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Laboratorios LICONSA S.A.

Avenida Miralcampo, 7 Polígono Industrial Miralcampo

19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara

Ισπανία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**