**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

VANER 25mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

VANER 50mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε δισκίο περιέχει 25 mg επλερενόνης.

Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg επλερενόνης.

Έκδοχα:

Κάθε 25 mg δισκίο περιέχει 35.7 mg λακτόζη μονοϋδρική (βλ. παράγραφο 4.4)

Κάθε 50 mg δισκίο περιέχει 71.4 mg λακτόζη μονοϋδρική (βλ. παράγραφο 4.4)

Για τα έκδοχα, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Δισκίο των 25 mg: κίτρινα, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία, με διάμετρο 6.1 mm και πάχος 2.6 mm και χαραγμένα με ‘’Ε25’’ στη μια πλευρά.

Δισκίο των 50 mg: κίτρινα, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία, με διάμετρο 8.1 mm και πάχος 3.3 mm και χαραγμένα με ‘’Ε50’’ στη μια πλευρά.

**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  40 %) και κλινικά αποδεδειγμένη καρδιακή ανεπάρκεια, μετά από πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου.
* επιπλέον της καθιερωμένης βέλτιστης θεραπείας, για να μειωθεί ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ενήλικες ασθενείς με NYHA class II (χρόνια) καρδιακή ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας και συστολικής δυσλειτουργίας (LVEF ≤ 30%) (βλέπε παράγραφο 5.1).

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Για την εξατομικευμένη ρύθμιση της δόσης, είναι διαθέσιμες οι περιεκτικότητες των25 mg και 50 mg. Η μέγιστη δόση 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 NYHA class II (χρόνια) καρδιακή ανεπάρκεια*

Για τους ασθενείς με NYHA class II χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, 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 και παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με επίπεδα καλίου ορού > 5,0 mmol/L δεν πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με

επλερενόνη (βλέπε 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\* έως 25 mg OD25 mg OD έως 50mg OD |
| 5,0-5,4 | Σταθεροποίηση | Δεν χρειάζεται ρύθμιση τηςδοσολογίας |
| 5,5-5,9 | Μείωση | 50 mg OD έως 25 mg OD 25mg OD έως 25 mg EOD25 mg EOD έως διακοπή τηςθεραπείας |
| >6,0 | Διακοπή | Δεν εφαρμόζεται |

\* EOD: κάθε δεύτερη ημέρα

OD: μια φορά ημερησίως

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 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 (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 30-60 ml/min) πρέπει να αρχίζει με 25 mg κάθε δεύτερη ημέρα και η δοσολογία πρέπει να ρυθμίζεται με βάση τα επίπεδα καλίου του ορού (βλ. Πίνακα 1). Συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων 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 σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Δόσεις πάνω από 25 mg ημερησίως δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με CrCl <50 ml/min. Αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl <30 ml/min) (βλ. παράγραφο 4.3)

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 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 θα πρέπει να ξεκινάει με αρχική δόση τα 25 mg OD. Η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 25 mg OD (βλέπε παράγραφο 4.5).

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

**4.3 Αντενδείξεις**

* Υπερευαισθησία στην επλερενόνη 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 μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/min ανά 1.73 m2)
* 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, νελφιναβίρη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη και νεφαζοδόνη) (βλέπε παράγραφο 4.5).
* Ο συνδυασμός επλερενόνης με αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-ΜΕΑ) και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ΑΥΑ).

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

*Υπερκαλιαιμία:* Μπορεί να παρουσιαστεί υπερκαλιαμία 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 παράγραφο 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.

Ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας μπορεί να αυξηθεί όταν η επλερενόνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-ΜΕΑ) ή / και με έναν αναστολέα των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ΑΥΑ). Ο συνδυασμός επλερενόνης και ενός αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-ΜΕΑ) ή / και ενός αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ΑΥΑ) 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 την μελέτη EPHESUS 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 επλερενόνη 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 επλερενόνης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, δεν έχει αξιολογηθεί και για αυτό το λόγο αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

*Επαγωγείς του CYP3A4:* Συγχορήγηση επλερενόνης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

*Λίθιο, κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους* πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια θεραπείας με επλερενόνη (βλέπε παράγραφο 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 δυσαπορρόφηση 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 επλερενόνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά προστατευτικά της απώλειας καλίου και συμπληρώματα καλίου (βλέπε παράγραφο 4.3). Τα διουρητικά προστατευτικά της απώλειας καλίου μπορεί να ενισχύσουν την δράση των αντιυπερτασικών παραγόντων και άλλων διουρητικών.

*Αναστολείς ΜΕΑ,* [*αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ΙΙ*](http://www.google.gr/url?sa=t&rct=j&q=%CE%B1%CF%80%CE%BF%CE%BA%CE%BB%CE%B5%CE%B9%CF%83%CF%84%CE%AE%20%CF%84%CF%89%CE%BD%20%CF%85%CF%80%CE%BF%CE%B4%CE%BF%CF%87%CE%AD%CF%89%CE%BD%20%CE%B1%CE%B3%CE%B3%CE%B5%CE%B9%CE%BF%CF%84%CE%B1%CF%83%CE%AF%CE%BD%CE%B7%CF%82&source=web&cd=1&cad=rja&ved=0CCsQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.galinos.gr%2Fweb%2Fdrugs%2Fmain%2Fnomcodes%2F02.05.02&ei=VLtiUaGWA8WOtAapmYGwAg&usg=AFQjCNGMBuK39vGGV_txqHXbxIjC_LZ65Q) *(ΑΥΑ)*: Ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας μπορεί να αυξηθεί όταν η επλερενόνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-ΜΕΑ) και / ή έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ΑΥΑ). Συνίσταται η στενή παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου και της νεφρικής λειτουργίας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με κίνδυνο διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας, π.χ., οι ηλικιωμένοι. Ο τριπλός συνδυασμός επλερενόνης, ενός αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-ΜΕΑ) και ενός αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ΑΥΑ) δεν πρέπει να χρησιμοποιείται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

*Λίθιο:* Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με επλερενόνη και λίθιο. Ωστόσο, έχει αναφερθεί τοξικότητα λιθίου σε ασθενείς που ελάμβαναν λίθιο, συγχορηγούμενο με διουρητικά και αναστολείς ΜΕΑ (βλέπε 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 (βλέπε παράγραφο 4.4).

*Κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους:* Η κυκλοσπορίνη και το τακρόλιμους μπορεί να οδηγήσουν σε νεφρική δυσλειτουργία και να αυξήσουν τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας. 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 (βλέπε παράγραφο 4.4).

*Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)*: Θεραπεία με ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια, δρώντας απευθείας στην σπειραματική διήθηση, κυρίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου (ηλικιωμένους και/ή αφυδατωμένους ασθενείς). Οι ασθενείς που λαμβάνουν επλερενόνη και ΜΣΑΦ πρέπει να εφυδατώνονται επαρκώς και να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία τους, πριν την έναρξη της θεραπείας.

*Τριμεθροπρίμη:* Η συγχορήγηση τριμεθροπρίμης 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.

*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, αμιφοστίνη, 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*: Σε φαρμακοκινητική μελέτη σε υγιείς εθελοντές παρατηρήθηκε αύξηση κατά 16% της συστηματικής έκθεσης (AUC0-24) στη διγοξίνη 200 mcg όταν συγχορηγήθηκε με επλερενόνη 100 mg μία φορά ημερησίως και δεν συνοδεύθηκε από κλινικές ενδείξεις τοξικότητας της διγοξίνης. 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.

Μελέτες in vitro δείχνουν ότι η επλερενόνη, δεν είναι αναστολέας των ισοενζύμων CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 και CYP3A4. Η επλερενόνη δεν είναι υπόστρωμα ή αναστολέας της PGlycoprotein.

*Υποστρώματα CYP3A4*: Αποτελέσματα φαρμακοκινητικών μελετών με CYP3A4 υποστρώματα, όπως π.χ. μιδαζολάμη και σισαπρίδη, δεν έδειξαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις, όταν αυτά τα φάρμακα συγχορηγήθηκαν με την επλερενόνη.

*Αναστολείς του CYP3A4:*

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

- Ήπιοι έως μέτριοι αναστολείς του CYP3A4: Συγχορήγηση 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 συγχορηγούνται με την επλερενόνη (βλέπε παράγραφο 4.2).

*Επαγωγείς του CYP3A4*: Συγχορήγηση του υπερικού 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, υπερικό το διάτρητο- St John’s Wort-) με επλερενόνη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).

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

**4.6 Γονιμότητα, 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 παράγραφο 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 ανεπιθυμήτων ενεργειών στο βρέφος που θηλάζει, πρέπει να αποφασίζεται αν θα διακόπτεται ο θηλασμός ή το φάρμακο, λαμβάνοντας υπόψιν 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 υπόψη κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανών ότι μπορεί να εμφανιστεί ζάλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σε δύο μελέτες (μελέτη αποτελεσματικότητας της Επλερενόνης στην καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και στην συνολική επιβίωση αυτών [EPHESUS] καθώς και μελέτη αποτελεσματικότητας της Επλερενόνης σε ασθενείς με ήπια Ήπια Καρδιακή Ανεπάρκεια που νοσηλεύονται και στην συνολική επιβιώση αυτών [ΕΜΦΑΣΙΣ-HF]), η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν για την επλερενόνη, ήταν παρόμοια με αυτήν του placebo. Η ανεπιθύμητη ενέργεια της μελέτης EMPHASIS-HF με τη μεγαλύτερη συχνότητα ήταν η υπερκαλιαιμία, με συχνότητα 8,7% και 4% για τους ασθενείς που ελάμβαναν επλερενόνη και placebo αντίστοιχα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στη συνέχεια 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**

Συχνές: λοιμώξεις

Όχι συχνές: πυελονεφρίτιδα, φαρυγγίτιδα

**Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος**

Όχι συχνές: ηωσινοφιλία

**Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος**

Όχι συχνές: υποθυρεοειδισμός

**Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης**

Συχνές: υπερκαλιαιμία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4)

Όχι συχνές: υπονατριαιμία, αφυδάτωση, υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία

**Ψυχιατρικές διαταραχές**

Όχι συχνές: αϋπνία

**Διαταραχές του νευρικού συστήματος**

Συχνές: ζάλη, λιποθυμία

Όχι συχνές: κεφαλαλγία, υπαισθησία

**Καρδιακές διαταραχές**

Συχνές: έμφραγμα του μυοκαρδίου

Όχι συχνές: καρδιακή ανεπάρκεια της αριστεράς κοιλίας, κολπική μαρμαρυγή, ταχυκαρδία

**Αγγειακές διαταραχές**

Συχνές: υπόταση

Όχι συχνές: θρόμβωση αρτηρίας κάτω άκρου, ορθοστατική υπόταση

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

Συχνές: βήχας

**Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος**

Συχνές: διάρροια, ναυτία, δυσκοιλιότητα

Όχι συχνές: έμετος, μετεωρισμός,

**Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού**

Συχνές: Εξάνθημα, κνησμός

Όχι συχνές: αυξημένη εφίδρωση

Μη γνωστές: αγγειονευρωτικό οίδημα

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

Συχνές: μυϊκοί σπασμοί, μυοσκελετικοί πόνοι

Όχι συχνές: οσφυαλγία,

**Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών**

Συχνές: μη φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4)

**Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων οδών**

Όχι συχνές: χολοκυστίτιδα

**Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού**

Όχι συχνές: γυναικομαστία

**Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης**

Όχι συχνές: εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας

**Παρακλινικές εξετάσεις**

Συχνές: αυξημένη ουρία

Όχι συχνές: αύξηση της κρεατινίνης, μείωση του υποδοχέα του παράγοντα ανάπτυξης της επιδερμίδας, αύξηση της γλυκόζης του αίματος

Στην μελέτη EPHESUS, 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 επλερενόνη (30), έναντι της ομάδας που ελάμβανε placebo (22). Στη μελέτη EMPHASIS-HF οι περιπτώσεις εγκεφαλικών επεισοδίων στην ομάδα των ηλικιωμένων (ηλικίας > 75 χρόνων) που ελάμβανε επλερενόνη ήταν 9 και στην ομάδα που ελάμβανε placebo ήταν 8.

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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων

Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα.

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

**4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν έχει αναφερθεί καμία περίπτωση υπερδοσολογίας στον άνθρωπο, με την επλερενόνη. Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις της υπερδοσολογίας στον άνθρωπο αναμένεται πως θα ήταν υπόταση ή/και υπερκαλιαιμία. Εάν παρουσιαστεί υπερκαλιαιμία, πρέπει να ξεκινά η καθιερωμένη θεραπεία για την αντιμετώπισή της. 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.

**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 δραστικότητας 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 EPHESUS 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 EPHESUS. Η EPHESUS 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] < 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 ΜΕΑ (90 %), β-αποκλειστές (83 %), νιτρώδη (72 %), διουρητικά της αγκύλης (66%), ή αναστολείς της αναγωγάσης HMG CoA (60 %).

Στην μελέτη EPHESUS 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 EPHESUS, 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 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 ματαβολές, κατά τη διάρκεια των φαρμακοκινητικών μελετών.

Στην μελέτη EMPHASIS-HF (χορήγησης Επλερενόνης σε ασθενείς με Ήπια Καρδιακή Ανεπάρκεια που νοσηλεύονται και στην συνολική επιβίωση αυτών), διερευνήθηκε η επίδραση της επλερενόνης όταν χορηγήθηκε μαζί με την ενδεδειγμένη θεραπείασε ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια και ήπια συμπτώματα (κατά NYHA class II).

Οι ασθενείς εντάσσονταν στη μελέτη εάν ήταν τουλάχιστον 55 ετών, εμφάνιζαν εξώθηση αριστερής κοιλίας (LVEF) 30% ή εξώθηση μικρότερη του 35% επιπλέον του QRS διάρκειας μεγαλύτερη των 130 msec, και είτε νοσηλεύτηκαν για καρδιαγγειακούς λόγους (CV) 6 μήνες πριν από την ένταξη στη μελέτη ή εμφάνιζαν επίπεδα του Β-τύπου νατριουρητικού πεπτιδίου (ΒΝΡ) στο πλάσμα τουλάχιστον 250 pg / ml ή επίπεδα Ν-τελικό προ-ΒΝΡ πεπτιδίου στο πλάσμα τουλάχιστον 500 pg / ml για άντρες (750 pg / ml για γυναίκες). Αρχικά χορηγήθηκε μια εφάπαξ δόση επλερενόνης των 25 mg ημερησίως η οποία αυξήθηκε μετά από 4 εβδομάδες έως 50 mg μία φορά ημερησίως εάν τα επίπεδα καλίου του ορού ήταν μικρότερα των 5,0 mmol / L. Εναλλακτικά, εάν η εκτιμώμενη GFR ήταν 30-49 ml/min/1.73 m2, η αρχική δόση επλερενόνης ήταν 25 mg σε εναλλασσόμενες μέρες, και να αυξάνεται σε 25 mg μία φορά ημερησίως.

Συνολικά, 2.737 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (διπλή τυφλή) σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή επλερενόνη που περιλαμβάνει και τη θεραπεία πρώτης γραμμής με διουρητικά (85%), αναστολείς ACE (78%), αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (19%), β-αναστολείς (87% ), αντι θρομβωτικά φάρμάκα (88%), παράγοντες μείωσης λιπιδίων (63%), και γλυκοσίδες (27%). Η μέση LVEF ήταν ~ 26% και η μέση διάρκεια QRS ήταν ~ 122 msec. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς (83,4%) είχαν προηγουμένως νοσηλευτεί για καρδιαγγειακούς λόγους εντός 6 μηνών από την τυχαιοποίηση, με περίπου το 50% από αυτούς να οφείλονται σε καρδιακή ανεπάρκεια. Περίπου το 20% των ασθενών είχαν εμφυτεύσιμους απινιδωτές ή έλαβαν θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού.

Το πρωτεύον κριτήριο αξιολόγησης, θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια ή νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, παρατηρήθηκε σε 249 ασθενείς (18,3%) στην ομάδα της επλερενόνης και σε 356 ασθενείς (25,9%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (RR 0.63, 95% CI, 0,54 έως 0,74; P <0,001). Η επίδραση της επλερενόνης στο πρωτεύον κριτήριο αξιολόγησης ήταν σταθερή σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες.

Το δευτερεύον κριτήριο αξιολόγησης, η θνησιμότητα πάσης (ή οιασδήποτε) αιτιολογίας, παρατηρήθηκε σε 171 ασθενείς (12,5%) στην ομάδα επλερενόνης και 213 ασθενείς (15,5%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (RR 0.76; 95% CI, 0,62 έως 0,93; P = 0,008). Ο θάνατος από καρδιαγγειακές αιτίες παρατηρήθηκε σε 147 (10,8%) ασθενείς στην ομάδα της επλερενόνης και σε 185 (13,5%) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (RR 0,76; 95% CI, 0,61 έως 0,94; P = 0.01).

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

**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 (Cmax), 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. H 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 α1-όξινες γλυκοπρωτεϊνες. 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 Cmax (22 %) και στην AUC (45 %), συγκριτικά με νεώτερα άτομα (18 έως 45 ετών). Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, η Cmax ήταν κατά 19 % χαμηλότερη και η AUC κατά 26 % χαμηλότερη στη μαύρη φυλή (βλέπε παράγραφο 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 Cmax 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 αιμοδιύληση (βλέπε 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 Cmax και η AUC της επλερενόνης αυξήθηκαν κατά 3,6 % και 42 %, αντιστοίχως (βλέπε 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 (βλέπε παράγραφο 4.3.).

*Καρδιακή ανεπάρκεια:* Η φαρμακοκινητική της επλερενόνης 50 mg αξιολογήθηκε σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (ταξινόμηση κατά NYHA: ΙΙ-ΙV). Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, η AUC και η Cmax 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 (Ε460)

Νατριούχος καρμελλόζη (Τύπου Α)

Υπρομελλόζη (Benecel E3)

Τάλκης

Στεατικό μαγνήσιο

*Επικάλυψη δισκίου*

*Opadry κίτρινο:*

Μακρογόλη/ Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000

HPMC 2910/Υπρομελλόζη 5cP

Τάλκης (E553b)

Διοξείδιο τιτανίου (Ε171)

Οξείδιο σιδήρου κίτρινο (Ε172)

Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (Ε172)

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

30 μήνες.

**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**

Γαλακτόχρωμες κυψέλες από PVC/Aluminium, που περιέχουν 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 ή 200 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΦΑΡΜΑΤΕΝ ΕΛΛΑΣ ΑΕΒΕ

Λ. Μαραθώνος 144,15351 Παλλήνη Αττική

Ελλάδα

Τηλ.: +30 210 66 64 805/806

Φαξ: +30 210 66 64 804

E-Mail: info@pharmathen.com

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**