

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

EVADIL25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 25 mg επλερενόνης.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε δισκίο των 25 mg περιέχει 36,623 mg μονοϋδρικής λακτόζης (βλ. παράγραφο 4.4).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Στρογγυλά, κίτρινα και κυρτά επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η επλερενόνη ενδείκνυται, επιπλέον της καθιερωμένης θεραπείας που περιλαμβάνει β-αποκλειστές, 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 προσαρμογή της δόσης, είναι διαθέσιμες οι περιεκτικότητες των 25 mg και 50 mg.

Η συνιστώμενη δόση συντήρησης της επλερενόνης είναι 50 mg άπαξ ημερησίως (OD). Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει με 25 mg άπαξ ημερησίως και να τιτλοποιείται έως τη δόση-στόχο των 50 mg άπαξ ημερησίως, κατά προτίμηση εντός 4 εβδομάδων, λαμβάνοντας υπόψη τα επίπεδα καλίου του ορού (βλ. Πίνακα 1). Η θεραπεία με επλερενόνη πρέπει να ξεκινά 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 (βλ. παράγραφο 4.3).

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

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

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

Κάλιο ορού (mmol/l)	Δράση	Προσαρμογή της δόσης
< 5,0	Αύξηση	25 mg EOD* έως 25 mg OD 25 mg OD έως 50 mg OD
5,0 – 5,4	Σταθεροποίηση	Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης
5,5 – 5,9	Μείωση	50 mg OD έως 25 mg OD 25 mg OD έως 25 mg EOD* 25 mg EOD* έως τη διακοπή της θεραπείας
≥ 6,0	Διακοπή	Δεν εφαρμόζεται

*EOD: Κάθε δεύτερη ημέρα

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα, ώστε να συνιστάται η χρήση της επλερενόνης σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών και, επομένως, δεν συνιστάται η χρήση σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται αρχική προσαρμογή της δόσης 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 περαιτέρω, όταν είναι επίσης παρούσα συν-νοσηρότητα, που έχει συσχετιστεί με αυξημένη συστηματική έκθεση, και συγκεκριμένα ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Συνιστάται περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου του ορού (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αρχική προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Συνιστάται περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου του ορού (βλ. παράγραφο 4.4). Η επλερενόνη δεν είναι διαλυτή.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

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

Συγχορηγούμενη θεραπεία

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

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

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία 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 <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, νελφίναβίρη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη και νεφαζοδόνη) (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και 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 (βλ. 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.

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 αυξάνεται, 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 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 (βλ. παράγραφο 4.3).

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

Λίθιο, κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια θεραπείας με επλερενόνη (βλ. 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 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 επλερενόνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά προστατευτικά της απώλειας καλίου και συμπληρώματα καλίου (βλ. παράγραφο 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 επλερενόνη και λίθιο. Ωστόσο, έχει αναφερθεί τοξικότητα λιθίου σε ασθενείς που ελάμβαναν λίθιο, συγχορηγούμενο με διουρητικά και αναστολείς ΜΕΑ (βλ. παράγραφο 4.4). Η συγχορήγηση επλερενόνης και λιθίου πρέπει να αποφεύγεται. Αν αυτός ο συνδυασμός κρίνεται απαραίτητος, θα πρέπει να παρακολουθούνται οι συγκεντρώσεις του λιθίου στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.4).

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

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦς): Θεραπεία με ΜΣΑΦς μπορεί να οδηγήσει σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια, δρώντας απευθείας στην πειραματική διήθηση, κυρίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου (ηλικιωμένους και/ή αφυδατωμένους ασθενείς). Οι ασθενείς που λαμβάνουν επλερενόνη και ΜΣΑΦς πρέπει να ενυδατώνονται 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 (ΑΙΑ): Η επλερενόνη και οι αναστολείς ΜΕΑ ή οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II πρέπει να συγχωρηγούνται 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 και CYP3A4. Η επλερενόνη δεν είναι υπόστρωμα ή αναστολέας της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης.

Διγοξίνη: Η συστηματική έκθεση (AUC) στη διγοξίνη αυξάνει κατά 16% (90% CI: 4% - 30%), όταν συγχωρηγείται 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 (κετοκοναζόλη 200 mg BID) οδήγησε σε 441% αύξηση στην AUC της

επλερενόνης (βλ. παράγραφο 4.3). Η ταυτόχρονη χρήση της επλερενόνης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη, νελφίναβιρη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη και νεφαζοδόνη αντενδείκνυται (βλ. 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 (βλ. 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, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη και St John's Wort) με επλερενόνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη: 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 (βλ. παράγραφο 5.3). Προσοχή συνιστάται κατά τη συνταγογράφηση της επλερενόνης σε έγκυες γυναίκες.

Θηλασμός: 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 ανεπιθύμητων 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, αλλά κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη 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 εικονικού φαρμάκου (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 εικονικό φάρμακο.

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 εικονικό φάρμακο, ή είναι σοβαρές και σημαντικά περισσότερες από εκείνες που εμφανίζονται με το εικονικό φάρμακο, ή έχουν παρατηρηθεί κατά την διάρκεια της παρακολούθησης του προϊόντος μετά την κυκλοφορία του στην αγορά. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται κατά οργανικό σύστημα και κατά απόλυτη συχνότητα. Η

συχνότητα ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

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: υπονατρία, αφυδάτωση, υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαίμια

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: εξασθένηση, αίσθημα κακουχίας

Παρακλινικές εξετάσεις

Όχι συχνές: αυξημένο άζωτο ουρίας αίματος (BUN), αυξημένη κρεατινίνη

Στην μελέτη EPHECUS, υπήρξαν αριθμητικά περισσότερες περιπτώσεις εγκεφαλικών επεισοδίων στην ομάδα των ηλικιωμένων (ηλικίας ≥ 75 χρόνων). Ωστόσο, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της εμφάνισης εγκεφαλικών επεισοδίων στην ομάδα που ελάμβανε επλερενόνη (30), έναντι της ομάδας που ελάμβανε εικονικό φάρμακο (22).

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 υπερκαλσιαιμία. Η επλερενόνη δεν μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύληση. Έχει αποδειχθεί ότι η επλερενόνη δεσμεύεται εκτεταμένα από τον ενεργό άνθρακα. Εάν εμφανιστεί συμπτωματική υπόταση, πρέπει να ξεκινά η παροχή υποστηρικτικής αγωγής. Εάν παρουσιαστεί υπερκαλσιαιμία, 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 ανασυνδυσμένους ανθρώπινους υποδοχείς των αλατοκορτικοειδών, σε σύγκριση με τους ανασυνδυσμένους ανθρώπινους υποδοχείς των γλυκοκορτικοειδών, της προγεστερόνης και των ανδρογόνων. Η επλερενόνη παρεμποδίζει τη σύνδεση της αλδοστερόνης, μιας βασικής ορμόνης 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, δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις της αλδοστερόνης. Παρομοίως, σε μια υπομελέτη της EPHECUS 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 EPHECUS. Η EPHECUS ήταν μια διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη έναντι εικονικού φαρμάκου 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 εικονικό φάρμακο 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 HMG CoA (60 %).

Στην μελέτη EPHECUS τα συμπτωτεύοντα 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 εικονικό φάρμακο απεβίωσαν (θάνατος από όλες τις αιτίες), ενώ το 26,7% των ασθενών που ελάμβαναν επλερενόνη και το 30,0 % των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο πέτυχαν το σύνθετο τελικό σημείο καρδιαγγειακού θανάτου ή καρδιαγγειακής νοσηλείας. Συνεπώς, 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 εικονικό φάρμακο, 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 εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα εμφάνισης της υπερκαλιαιμίας ήταν 3,4% στην ομάδα που ελάμβανε επλερενόνη, έναντι 2,0 % στην ομάδα που ελάμβανε εικονικό φάρμακο (p < 0,001). Η συχνότητα εμφάνισης της υποκαλιαιμίας ήταν 0,5% στην ομάδα που ελάμβανε επλερενόνη, έναντι 1,5 % στην ομάδα που ελάμβανε εικονικό φάρμακο (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 α1-όξιμες 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 Αποβολή:

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 αύξεις 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 (βλ. 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 C_{max} αυξήθηκαν κατά 38% και 24%, αντιστοίχως, σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και μειώθηκαν κατά 26% και 3%, αντιστοίχως, σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στην κάθαρση της επλερενόνης στο πλάσμα και την κάθαρση της κρεατινίνης. Η επλερενόνη δεν απομακρύνεται με αιμοδιύλιση (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική ανεπάρκεια: Η φαρμακοκινητική της επλερενόνης 400 mg μελετήθηκε σε ασθενείς με μετρίου βαθμού (Child-Pugh Κατηγορία 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 (βλ. παράγραφο 4.2). Εφόσον η χρήση της επλερενόνης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η επλερενόνη αντενδείκνυται σε αυτή την κατηγορία των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.3).

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

Λακτόζη μονοϋδρική
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Υπρομελλόζη
Νάτριο λαουρυλοθειικό
Τάλκης
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίων:

Opadry yellow:
Υπρομελλόζη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Πολυσορβικό 80
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα EVADILδισκία συσκευάζονται σε λευκή PVC/PVDC κυψέλη αλουμινίου σε συσκευασίες των 20 και 30 δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ