

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eleveon 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Eleveon 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 25 mg επλερενόνης.

Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg επλερενόνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Δισκίο των 25 mg: Κάθε δισκίο περιέχει 34,5 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Δισκίο των 50 mg: Κάθε δισκίο περιέχει 69,0 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Δισκίο των 25 mg: Κίτρινου χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με διάμετρο περίπου 6 mm και πάχος περίπου 3,0 mm.

Δισκίο των 50 mg: Κίτρινου χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με διάμετρο περίπου 7,5 mm και πάχος περίπου 3,7 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η επλερενόνη ενδείκνυται:

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Για την εξατομικευμένη ρύθμιση της δόσης, διατίθενται οι περιεκτικότητες των 25 mg και 50 mg. Η μέγιστη δόση είναι 50 mg ημερησίως.

Για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μετά από ΜΙ:

Η συνιστώμενη δόση συντήρησης της επλερενόνης είναι 50 mg άπαξ ημερησίως (OD). Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει με 25 mg μία φορά ημερησίως και να τιτλοποιείται έως τη δόση-στόχο των 50 mg μία φορά ημερησίως, κατά προτίμηση εντός διαστήματος 4 εβδομάδων, λαμβάνοντας υπόψη τα επίπεδα καλίου του ορού (βλ. πίνακα 1). Η θεραπεία με επλερενόνη πρέπει να αρχίζει συνήθως μέσα σε 3 – 14 ημέρες, μετά από οξύ ΜΙ.

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

Για τους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας II κατά NYHA, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει με τη δόση των 25 mg μία φορά ημερησίως και να τιτλοποιείται στη δόση-στόχο των 50 mg μία φορά ημερησίως, κατά προτίμηση εντός 4 εβδομάδων, λαμβάνοντας υπόψη τα επίπεδα καλίου του ορού (βλ. πίνακα 1 και παράγραφο 4.4).

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

Τα επίπεδα καλίου στον ορό πρέπει να μετρούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με επλερενόνη, κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας και ένα μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας ή τη ρύθμιση της δοσολογίας. Στη συνέχεια, τα επίπεδα καλίου του ορού πρέπει να αξιολογούνται περιοδικά, ανάλογα με τις ανάγκες.

Μετά την έναρξη, η δόση πρέπει να ρυθμίζεται σύμφωνα με τα επίπεδα καλίου στον ορό, όπως φαίνεται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Πίνακας ρύθμισης της δοσολογίας μετά από την έναρξη της αγωγής

Κάλιο ορού (mmol/l)	Δράση	Ρύθμιση της δόσης
< 5,0	Αύξηση	25 mg EOD* έως 25 mg μία φορά ημερησίως (OD) 25 mg OD έως 50 mg OD
5,0–5,4	Σταθεροποίηση	Δεν απαιτείται ρύθμιση 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 αγωγής
≥ 6,0	Διακοπή	Δεν εφαρμόζεται

*EOD: Κάθε δεύτερη ημέρα.

Μετά τη διακοπή της επλερενόνης, εξαιτίας επιπέδων καλίου ορού ≥ 6 mmol/l, η επλερενόνη μπορεί να χορηγηθεί και πάλι σε δόση των 25 mg, κάθε δεύτερη ημέρα, όταν τα επίπεδα καλίου στον ορό μειωθούν κάτω από 5,0 mmol/l.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Ηλικιωμένοι

Στους ηλικιωμένους δεν απαιτείται αρχική ρύθμιση της δόσης. Λόγω έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας που σχετίζεται με την ηλικία, ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας είναι αυξημένος στους ηλικιωμένους ασθενείς. Ο κίνδυνος αυτός ενδέχεται να αυξηθεί περαιτέρω, όταν συν-νοσηρότητα, που σχετίζεται με αυξημένη συστηματική έκθεση είναι επίσης παρούσα, ειδικότερα ήπια έως μέτρια

ηπατική δυσλειτουργία. Συνιστάται περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων καλίου του ορού (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αρχική ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Συνιστάται περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στον ορό με προσαρμογή της δόσης σύμφωνα με τον πίνακα 1.

Ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης Cr_{Cl} 30 – 60 ml/min) πρέπει να αρχίζουν με 25 mg κάθε δεύτερη ημέρα και η δόση πρέπει να προσαρμόζεται με βάση τα επίπεδα καλίου (βλ. πίνακα 1).

Συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του καλίου ορού (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με $Cr_{Cl} < 50$ ml/min, με καρδιακή ανεπάρκεια μετά από MI. Η επλερενόνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Δόσεις μεγαλύτερες των 25 mg ημερησίως δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με $Cr_{Cl} < 50$ ml/min.

Χρήση σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ($Cr_{Cl} < 30$ ml/min) αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Η επλερενόνη δεν απομακρύνεται με αιμοδιύλιση.

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Συγχορηγούμενη θεραπεία

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

Τρόπος χορήγησης

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

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ασθενείς με επίπεδα καλίου ορού $> 5,0$ mmol/l κατά την έναρξη της θεραπείας.
- Ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης eGFR < 30 ml ανά λεπτό ανά $1,73$ m²).
- Ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Κατηγορία C κατά Child-Pugh).
- Ασθενείς που λαμβάνουν καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ριτοναβίρη, νελφίναβιρη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη και νεφαζοδόνη) (βλ. παράγραφο 4.5).
- Ο συνδυασμός ενός αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACE) και ενός αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης (ARB) με επλερενόνη.

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 δοσολογίας. Στη συνέχεια, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση κυρίως των ασθενών που βρίσκονται σε κίνδυνο να αναπτύξουν υπερκαλιαιμία, όπως οι ηλικιωμένοι ασθενείς, ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.2) και ασθενείς με διαβήτη. Η χρήση συμπληρωμάτων καλίου, μετά την έναρξη της θεραπείας με επλερενόνη δεν συνιστάται, λόγω του αυξημένου κινδύνου υπερκαλιαιμίας. Η ελάττωση της δόσης της επλερενόνης έδειξε να προκαλεί μείωση των επιπέδων καλίου του ορού. Σε μία μελέτη, η προσθήκη υδροχλωροθειαζίδης στην αγωγή με επλερενόνη έδειξε ότι αντιστάθμιζε την αύξηση των επιπέδων καλίου στον ορό.

Ο κίνδυνος της υπερκαλιαιμίας ενδέχεται να αυξηθεί όταν η επλερενόνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με έναν αναστολέα ACE και/ή έναν ARB. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ο συνδυασμός ενός αναστολέα ACE και ενός ARB με επλερενόνη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Νεφρική δυσλειτουργία

Τα επίπεδα του καλίου πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης της διαβητικής μικρολευκωματινουρίας. Ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας αυξάνει με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Μολονότι τα δεδομένα από τη μελέτη Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και μικρολευκωματινουρία είναι περιορισμένα, παρατηρήθηκε αυξημένη εμφάνιση υπερκαλιαιμίας σε αυτόν τον μικρό αριθμό ασθενών. Επομένως, οι συγκεκριμένοι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή. Η επλερενόνη δεν απομακρύνεται με αιμοδιύλιση.

Ηπατική λειτουργία

Δεν παρατηρήθηκε αύξηση καλίου του ορού άνω των 5,5 mmol/l σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία A και B κατά Child-Pugh). 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 γι' αυτό αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

Επαγωγείς του CYP3A4

Δεν συνιστάται η συγχρόνηση επλερενόνης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Λίθιο, κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους

Τα φάρμακα αυτά πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της αγωγής με επλερενόνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Μονοϋδρική λακτόζη και νάτριο

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσασπορόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά και συμπληρώματα καλίου

Λόγω αυξημένου κινδύνου υπερκαλιαιμίας, η επλερενόνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλα καλιοσυντηρητικά διουρητικά και συμπληρώματα καλίου (βλ. παράγραφο 4.3). Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά ενδέχεται, επίσης, να ενισχύσουν τη δράση των αντιυπερτασικών παραγόντων και των άλλων διουρητικών.

Αναστολείς ACE, ARBs:

Ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας ενδέχεται να αυξηθεί όταν η επλερενόνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με έναν αναστολέα ACE και/ή έναν ARB. Συνιστάται στενή παρακολούθηση του καλίου ορού και της νεφρικής λειτουργίας, ιδιαίτερα σε ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο για διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, π.χ. οι ηλικιωμένοι. Ο τριπλός συνδυασμός ενός αναστολέα ACE και ενός ARB με επλερενόνη 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 λάμβαναν λίθιο, συγχορηγούμενο με διουρητικά και αναστολείς ACE (βλ. παράγραφο 4.4). Η συγχορήγηση επλερενόνης και λιθίου πρέπει να αποφεύγεται. Αν αυτός ο συνδυασμός θεωρείται αναγκαίος, πρέπει να παρακολουθούνται οι συγκεντρώσεις λιθίου στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.4).

Κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους

Η κυκλοσπορίνη και το τακρόλιμους μπορεί να προκαλέσουν νεφρική δυσλειτουργία και να αυξήσουν τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας. Πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση επλερενόνης με κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους. Αν είναι αναγκαίο, συνιστάται στενή παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στον ορό και της νεφρικής λειτουργίας, όταν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με επλερενόνη πρόκειται να χορηγηθεί κυκλοσπορίνη και τακρόλιμους (βλ. παράγραφο 4.4).

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (non-steroidal anti-inflammatory drugs - NSAIDs)

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

Τριμεθοπρίμη

Η ταυτόχρονη χορήγηση τριμεθοπρίμης με επλερενόνη αυξάνει τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας. Πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα καλίου στον ορό και η νεφρική λειτουργία, ειδικότερα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και σε ηλικιωμένους.

A₁-αποκλειστές (π.χ. πραζοσίνη, αλφουζοσίνη)

Όταν οι α₁-αποκλειστές συνδυάζονται με επλερενόνη, υπάρχει πιθανότητα αυξημένης υποτασικής δράσης και/ή ορθοστατικής υπότασης. Συνιστάται κλινική παρακολούθηση για ορθοστατική υπόταση, κατά τη συγχορήγηση α₁-αποκλειστών.

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, νευροληπτικά, αμιφοσίνη, βακλοφαίνη

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

Γλυκοκορτικοειδή, τετρακοσακτίδη

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

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

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

Διγοξίνη

Η συστηματική έκθεση (AUC) στη διγοξίνη αυξάνεται κατά 16% (90% CI: 4% - 30%) όταν συγχορηγείται με την 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 τη βαρφαρίνη. Απαιτείται προσοχή όταν η βαρφαρίνη χορηγείται σε δόσεις που είναι κοντά στο ανώτατο όριο του εύρους των θεραπευτικών δόσεων.

Υποστρώματα του CYP3A4

Αποτελέσματα φαρμακοκινητικών μελετών με υποστρώματα του CYP3A4, όπως π.χ. μιδαζολάμη και σισαπρίδη, δεν έδειξαν σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις, όταν τα φάρμακα αυτά χορηγήθηκαν ταυτόχρονα με την επλερενόνη.

Αναστολείς του CYP3A4

- Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4: Ενδέχεται να παρουσιαστούν σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν η επλερενόνη συγχορηγείται με φάρμακα που αναστέλλουν το ένζυμο CYP3A4. Ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 (200 mg κετοκοναζόλη δύο φορές ημερησίως BID) οδήγησε σε αύξηση 441% στην AUC της επλερενόνης (βλ. παράγραφο 4.3). Η ταυτόχρονη χρήση της επλερενόνης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, όπως κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη, νελφίναβιρη, κλαριθρομυκίνη, τεληθρομυκίνη και νεφαζοδόνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
- Ήπιοι έως μέτριοι αναστολείς του CYP3A4: Η συγχορήγηση με ερυθρομυκίνη, σακουϊναβίρη, αμιωδαρόνη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη ή φλουκοναζόλη έχει οδηγήσει σε σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με κλιμακούμενες αυξήσεις της AUC, οι οποίες κυμαίνονται από 98 έως 187%. Συνεπώς, η δόση της επλερενόνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 25 mg ημερησίως όταν συγχορηγούνται ήπιοι έως μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 με την επλερενόνη (βλ. παράγραφο 4.2).

Επαγωγείς του CYP3A4

Η συγχορήγηση του St. John's Wort (βαλσαμόχορτο) (ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4) με επλερενόνη προκάλεσε 30 % μείωση στην AUC της επλερενόνης. Μπορεί να παρουσιαστεί πιο έντονη μείωση στην AUC της επλερενόνης με έναν ισχυρότερο επαγωγέα του CYP3A4, όπως η ριφαμπικίνη. Εξαιτίας του κινδύνου μειωμένης αποτελεσματικότητας της επλερενόνης, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 (ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, St. John's Wort) με επλερενόνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιόξινα

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας φαρμακοκινητικής κλινικής μελέτης, δεν αναμένεται σημαντική αλληλεπίδραση κατά τη συγχορήγηση αντιόξινων με επλερενόνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της επλερενόνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες ανεπιθύμητες ενέργειες στην κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό και την ανάπτυξη μετά τη γέννηση (βλ. παράγραφο 5.3). Προσοχή συνιστάται κατά τη συνταγογράφηση της επλερενόνης σε έγκυες γυναίκες.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η επλερενόνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα μετά την από του στόματος χορήγηση. Ωστόσο, προκλινικά δεδομένα δεικνύουν ότι η επλερενόνη και/ή οι μεταβολίτες της ανευρίσκονται στο μητρικό γάλα των επίμυων και ότι τα νεογνά των επίμυων 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.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη γονιμότητα στους ανθρώπους.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε δύο μελέτες (EPHESUS και Μελέτη της Επλερενόνης ως προς τις Νοσοκομειακές Εισαγωγές και την Επιβίωση σε ασθενείς με ήπια καρδιακή ανεπάρκεια (Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure [EMPHASIS-HF]), η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν για την επλερενόνη ήταν παρόμοια με αυτή του εικονικού φαρμάκου.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται πιο κάτω είναι εκείνες για τις οποίες υπάρχει υπόνοια ότι σχετίζονται με τη θεραπεία και εμφανίζονται σε μεγαλύτερη αναλογία συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ή είναι σοβαρές και σημαντικά περισσότερες έναντι εκείνων που παρουσιάζονται με το εικονικό φάρμακο ή έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια παρακολούθησης του προϊόντος μετά την κυκλοφορία του στην αγορά. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά οργανικό σύστημα και κατ' 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).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Όχι συχνές	Πνευμονοφρίτιδα, λοίμωξη, 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), υπερχοληστερολαιμία
	Όχι συχνές	Υπονατρίαμια, αφυδάτωση, υπερτριγλυκεριδαμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Αϋπνία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ζάλη, συγκοπή, κεφαλαλγία
	Όχι συχνές	Υπαισθησία
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, κολπική μαρμαρυγή
	Όχι συχνές	Ταχυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπόταση
	Όχι συχνές	Θρόμβωση αρτηρίας άκρου, ορθοστατική υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	Διάρροια, ναυτία, δυσκοιλιότητα, έμετος
	Όχι συχνές	Μετεωρισμός
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα, κνίδωση
	Όχι συχνές	Υπεριδρωσία, αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Μυϊκοί σπασμοί, οσφυαλγία
	Όχι συχνές	Μυοσκελετικός πόνος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Όχι συχνές	Χολοκυστίτιδα
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όχι συχνές	Γυναικομαστία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Εξασθένιση
	Όχι συχνές	Αίσθημα κακουχίας
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Ουρία αίματος αυξημένη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη
	Όχι συχνές	Υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα μειωμένος, γλυκόζη αίματος αυξημένη

Στη μελέτη EPHEBUS, υπήρξαν αριθμητικά περισσότερες περιπτώσεις εγκεφαλικών επεισοδίων στην ομάδα των ηλικιωμένων (≥ 75 ετών). Ωστόσο, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της εμφάνισης εγκεφαλικών επεισοδίων στην ομάδα που λάμβανε επλερενόνη (30) έναντι της ομάδας που λάμβανε εικονικό φάρμακο (22). Στη μελέτη EMPHASIS-HF, ο αριθμός των ηλικιωμένων (≥ 75 ετών) που έπαθαν εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν 9 στην ομάδα της επλερενόνης και 8 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

Εθνικός Οργανισμός 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 έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ανεπιθύμητων ενεργειών στον άνθρωπο που να σχετίζονται με την υπερδοσολογία επλερενόνης. Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις της υπερδοσολογίας στον άνθρωπο αναμένεται ότι θα ήταν η υπόταση ή η υπερκαλιαιμία. Η επλερενόνη δεν μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση. Έχει αποδειχθεί ότι η επλερενόνη δεσμεύεται εκτεταμένα από τον ενεργό άνθρακα. Εάν εμφανιστεί συμπτωματική υπόταση, πρέπει να αρχίσει υποστηρικτική αγωγή. Εάν παρουσιαστεί υπερκαλιαιμία, πρέπει να αρχίσει η καθιερωμένη θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: διουρητικά, ανταγωνιστές της αλδοστερόνης

Κωδικός ATC: C03DA04.

Μηχανισμός δράσης

Η επλερενόνη έχει σχετική εκλεκτικότητα σύνδεσης με τους ανασυνδυσασμένους ανθρώπινους υποδοχείς των αλατοκορτικοειδών, σε σύγκριση με τη σύνδεσή της με τους ανασυνδυσασμένους ανθρώπινους υποδοχείς των γλυκοκορτικοειδών, της προγεστερόνης και των ανδρογόνων. Η επλερενόνη παρεμποδίζει τη σύνδεση της αλδοστερόνης, βασική ορμόνη του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (renin-angiotensin-aldosterone-system RAAS), η οποία εμπλέκεται στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και την παθοφυσιολογία της CV νόσου.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Έχει καταδειχθεί 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 αυξημένη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος και των κυκλοφορούντων επιπέδων της αλδοστερόνης δεν υπερκαλύπτουν τις επιδράσεις της επλερενόνης.

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

Η επλερενόνη μελετήθηκε στην EPHEBUS. Η EPHEBUS ήταν μια διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, διάρκειας 3 ετών, που εκπονήθηκε σε 6.632 άτομα με οξύ MI, δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας (όπως μετρήθηκε από το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας [LVEF] \leq 40%) και κλινικά σημεία καρδιακής ανεπάρκειας. Εντός 3 έως 14 ημερών (διάμεσος χρόνος 7 ημέρες) μετά από οξύ MI, οι συμμετέχοντες έλαβαν είτε επλερενόνη ή εικονικό φάρμακο επιπρόσθετα των καθιερωμένων θεραπειών, με δόση έναρξης 25 mg άπαξ ημερησίως, η οποία τιτλοποιήθηκε στη δόση-στόχο των 50 mg άπαξ ημερησίως, μετά από 4 εβδομάδες, εφόσον τα επίπεδα του καλίου του ορού ήταν $<$ 5,0 mmol/l. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, οι συμμετέχοντες έλαβαν την καθιερωμένη θεραπευτική αγωγή, η οποία περιλάμβανε ακετυλοσαλικυλικό οξύ (92%),

αναστολείς ACE (90%), β-αποκλειστές (83%), νιτρώδη (72%), διουρητικά της αγκύλης (66%) ή αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης (60%).

Στη μελέτη EPHEBUS, τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν θνητότητα από όλες τις αιτίες και το σύνθετο καταληκτικό σημείο ο καρδιαγγειακός θάνατος ή η νοσηλεία. Ποσοστό 14,4% των συμμετεχόντων που έλαβαν επλερερόνη και 16,7% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο απεβίωσαν (από όλες τις αιτίες), ενώ 26,7% των ατόμων που έλαβαν επλερερόνη και 30,0% των ατόμων που έλαβαν εικονικό φάρμακο πέτυχαν το σύνθετο καταληκτικό σημείο καρδιαγγειακού θανάτου ή καρδιαγγειακής νοσηλείας. Συνεπώς, στην EPHEBUS, η επλερερόνη 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 κυρίως μείωση στην καρδιαγγειακή θνητότητα. 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 απόλυτες μειώσεις κινδύνου για τα καταληκτικά σημεία θνητότητας οποιασδήποτε αιτίας και καρδιαγγειακής θνητότητας/νοσηλείας ήταν 2,3% και 3,3%, αντίστοιχα. Κλινική αποτελεσματικότητα αποδείχθηκε πρωτίστως, όταν η θεραπεία με επλερερόνη άρχιζε σε άτομα ηλικίας < 75 ετών. Τα οφέλη από τη θεραπεία για τους συμμετέχοντες, ηλικίας μεγαλύτερης των 75 ετών είναι ασαφή. Η λειτουργική ταξινόμηση κατά NYHA βελτιώθηκε ή παρέμεινε σταθερή, για μια στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη αναλογία συμμετεχόντων που έλαβαν επλερερόνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα εμφάνισης της υπερκαλιαιμίας ήταν 3,4% στην ομάδα που έλαβε επλερερόνη έναντι 2,0% στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$). Η συχνότητα εμφάνισης της υποκαλιαιμίας ήταν 0,5% στην ομάδα που έλαβε επλερερόνη έναντι 1,5% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου ($p < 0,001$).

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

Στη δοκιμή EMPHASIS-HF διερευνήθηκε η επίδραση της επλερερόνης όταν προστέθηκε στην καθιερωμένη θεραπεία ως προς την κλινική έκβαση συμμετεχόντων με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια και ήπια συμπτώματα (λειτουργική κατάταξη II κατά NYHA).

Τα άτομα συμμετείχαν, εφόσον ήταν ηλικίας τουλάχιστον 55 ετών, είχαν LVEF $\leq 30\%$ ή LVEF $\leq 35\%$, σε συνδυασμό με διάρκεια διαστήματος QRS > 130 msec και είτε είχαν νοσηλευτεί εξαιτίας καρδιαγγειακών αιτιών 6 μήνες πριν από την εισαγωγή στη μελέτη είτε το επίπεδο του νατριουρητικού πεπτιδίου τύπου B (B-type natriuretic peptide BNP) στο πλάσμα ήταν τουλάχιστον 250 pg/ml ή το επίπεδο του N-τελικού προ-BNP στο πλάσμα ήταν τουλάχιστον 500 pg/ml στους άνδρες (750 pg/ml στις γυναίκες). Η επλερερόνη χορηγήθηκε κατά την έναρξη σε δόση 25 mg άπαξ ημερησίως και αυξήθηκε μετά από 4 εβδομάδες σε 50 mg άπαξ ημερησίως στην περίπτωση που το επίπεδο καλίου ορού ήταν < 5 mmol/l. Εναλλακτικά, εφόσον ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) ήταν 30 – 49 ml/min/1,73 m², η επλερερόνη άρχιζε με 25 mg κάθε δεύτερη ημέρα και αυξανόταν σε 25 mg άπαξ ημερησίως.

Συνολικά, τυχαιοποιήθηκαν 2.737 άτομα (διπλά-τυφλή) στη θεραπεία με επλερερόνη ή εικονικό φάρμακο, περιλαμβανομένης της βασικής θεραπείας με διουρητικά (85%), αναστολείς ACE (78%), ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (19%), β-αναστολείς (87%), αντιθρομβωτικά φάρμακα (88%), αντιλιπιδαιμικά (63%) και γλυκοσίδες τύπου δακτυλίτιδας (27%). Το μέσο LVEF ήταν 26% περίπου ενώ η μέση διάρκεια QRS ήταν 122 msec περίπου. Οι περισσότεροι από τους συμμετέχοντες στην μελέτη (83,4%) είχαν νοσηλευτεί προηγουμένως για καρδιαγγειακά αίτια, εντός 6 μηνών από την τυχαιοποίηση, από τους οποίους ποσοστό 50% περίπου λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Περίπου 20% των συμμετεχόντων είχαν εμφυτευμένους απινιδωτές ή λάμβαναν θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού.

Το κύριο καταληκτικό σημείο, θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια ή νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρήθηκε σε 249 (18,3%) άτομα στην ομάδα της επλερερόνης και σε 356 (25,9%) άτομα στην ομάδα εικονικό φάρμακο (RR 0,63, 95% CI: 0,54 – 0,74, $p < 0,001$). Η επίδραση της επλερερόνης όσον αφορά στην έκβαση του κύριου καταληκτικού σημείου ήταν σταθερή σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες.

Το δευτερεύον καταληκτικό σημείο θνητότητας από οποιαδήποτε αιτία εντοπίστηκε σε 171 (12,5%) άτομα στην ομάδα της επλερενόνης και σε 213 (15,5%) άτομα στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (RR 0,76, 95% CI: 0,62 – 0,93, $p = 0,008$). Θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια αναφέρθηκε σε 147 (10,8%) άτομα στην ομάδα της επλερενόνης και σε 185 (13,5%) άτομα στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (RR 0,76, 95% CI: 0,61 – 0,94, $p = 0,01$).

Κατά τη διάρκεια της μελέτης, υπερκαλιαιμία (επίπεδο καλίου στον ορό $> 5,5$ mmol/l) αναφέρθηκε σε 158 (11,8%) άτομα στην ομάδα της επλερενόνης και σε 96 (7,2%) άτομα στην ομάδα εικονικού φαρμάκου ($p < 0,001$). Η υποκαλιαιμία, η οποία ορίζεται όταν τα επίπεδα καλίου ορού είναι < 4 mmol/l, ήταν στατιστικά μικρότερη με την επλερενόνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (38,9% για την επλερενόνη έναντι 48,4% για το εικονικό φάρμακο, $p < 0,0001$).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η επλερενόνη δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε μια μελέτη παιδιατρικών ασθενών με υπέρταση, διάρκειας 10 εβδομάδων, (ηλικιακό εύρος 4 έως 17 χρόνια, $n = 304$), η επλερενόνη, σε δόσεις (από 25 mg μέχρι 100 mg ανά ημέρα) που παρήγαγαν έκθεση παρόμοια με εκείνη στους ενήλικες, δεν μείωσε την αρτηριακή πίεση αποτελεσματικά. Σε αυτή τη μελέτη και σε μια παιδιατρική μελέτη ασφάλειας 1 έτους σε 149 ασθενείς το προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο με εκείνο των ενηλίκων. Η επλερενόνη δεν έχει μελετηθεί σε υπέρτασικούς ασθενείς με ηλικία μικρότερη των 4 ετών επειδή η μελέτη σε μεγαλύτερους παιδιατρικούς ασθενείς έδειξε έλλειψη αποτελεσματικότητας (Βλ. παράγραφο 4.2).

Οποιαδήποτε (μακροχρόνια) επίδραση στην ορμονική κατάσταση των παιδιατρικών ασθενών δεν έχει μελετηθεί.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση:

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

Κατανομή

Η δέσμευση της επλερενόνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 50% περίπου και συνδέεται κυρίως με τις α1-όξιμες γλυκοπρωτεΐνες. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση εκτιμάται ότι είναι 42-90 l. Η επλερενόνη δεν συνδέεται κατά προτίμηση με τα ερυθρά αιμοσφαίρια του αίματος.

Βιομετασχηματισμός

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

Αποβολή

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία, φύλο και φυλή

Η φαρμακοκινητική της επλερενόνης στη δόση των 100 mg μία φορά ημερησίως μελετήθηκε σε ηλικιωμένους (≥ 65 ετών), σε άνδρες και γυναίκες και στη μαύρη φυλή. Η φαρμακοκινητική της επλερενόνης δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ ανδρών και γυναικών. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, στα ηλικιωμένα άτομα παρουσιάστηκε αύξηση στη C_{max} (22%) και στην AUC (45%) συγκριτικά με τα νεότερα άτομα (18 έως 45 ετών). Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, η C_{max} ήταν χαμηλότερη κατά 19% και η AUC ήταν χαμηλότερη κατά 26% στη μαύρη φυλή (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ένα πληθυσμιακό φαρμακοκινητικό μοντέλο για τις συγκεντρώσεις της επλερενόνης από δύο μελέτες σε 51 υπερτασικούς παιδιατρικούς ασθενείς έδειξε ότι το σωματικό βάρος του ασθενούς είχε μια στατιστικά σημαντική επίδραση στον όγκο κατανομής της επλερενόνης, αλλά όχι στην κάθαρσή της. Ο όγκος κατανομής της επλερενόνης και η μέγιστη έκθεση σε έναν βαρύτερο παιδιατρικό ασθενή προβλέπεται να είναι παρόμοια με εκείνα ενός ενήλικα με παρόμοιο σωματικό βάρος. Σε έναν ελαφρύτερο ασθενή 45 kg, ο όγκος κατανομής είναι περίπου 40% χαμηλότερος και η μέγιστη έκθεση προβλέπεται να είναι υψηλότερη από εκείνη των τυπικών ενηλίκων. Η θεραπευτική αγωγή επλερενόνης άρχισε στα 25 mg άπαξ ημερησίως σε παιδιατρικούς ασθενείς και αυξήθηκε στα 25 mg δις ημερησίως μετά από 2 εβδομάδες και τελικά στα 50 mg δις ημερησίως, εάν ενδεικνυόταν κλινικά. Σε αυτές τις δόσεις, οι υψηλότερες συγκεντρώσεις επλερενόνης που παρατηρήθηκαν στους παιδιατρικούς συμμετέχοντες δεν ήταν σημαντικά υψηλότερες από εκείνες στους ενήλικες που άρχισαν στα 50 mg άπαξ ημερησίως.

Νεφρική ανεπάρκεια

Η φαρμακοκινητική της επλερενόνης αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ποικίλου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση. Συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, στη σταθεροποιημένη κατάσταση η AUC και η C_{max} αυξήθηκαν κατά 38% και 24%, αντίστοιχα, σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και μειώθηκαν κατά 26% και 3%, αντίστοιχα, σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της κάθαρσης της επλερενόνης στο πλάσμα και της κάθαρσης 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 (Κατηγορία Β κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία και συγκρίθηκε με υγιή άτομα. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, η C_{max} και η AUC της επλερενόνης αυξήθηκαν κατά 3,6% και 42%, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.2.). Εφόσον η χρήση της επλερενόνης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η επλερενόνη αντενδείκνυται στη συγκεκριμένη κατηγορία των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.3).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η φαρμακοκινητική της επλερενόνης 50 mg αξιολογήθηκε σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (ταξινόμηση II-IV κατά NYHA). Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, η AUC και η C_{max} σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ήταν υψηλότερες κατά 38% και 30%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιή άτομα, που ομοιάζαν όσον αφορά στην ηλικία, το βάρος σώματος και το φύλο. Σε συμφωνία με αυτά τα αποτελέσματα, μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση της επλερενόνης που βασίστηκε σε μια υποομάδα ασθενών από τη μελέτη EPHEBUS, έδειξε ότι η κάθαρση της επλερενόνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ήταν παρόμοια με εκείνη των υγιών ηλικιωμένων ατόμων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Προκλινικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και αναπαραγωγικής τοξικότητας δεν αποκάλυψαν 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 συνάφεια αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Υπρομελλόζη

Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη

Στεατικό μαγνήσιο

Λαουρυλοθειικό νάτριο

Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Διοξείδιο τιτανίου

Πολυσορβικό 80

Κίτρινο οξείδιο σιδήρου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κυψέλες από λευκό αδιαφανές PVC/Αλουμίνιο

30 μήνες.

Κυψέλες από λευκό αδιαφανές PVC/PVdC/Αλουμίνιο, Κυψέλη από Αλουμίνιο-Αλουμίνιο, Περιέκτης από HDPE

24 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες (blisters) από λευκό αδιαφανές PVC/Αλουμίνιο, λευκό αδιαφανές PVC/PVdC/Αλουμίνιο, κυψέλες από Αλουμίνιο-Αλουμίνιο που περιέχουν 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 ή 200 δισκία.

Διάτρητες κυψέλες (blisters) μονάδων δόσης από λευκό αδιαφανές PVC/Αλουμίνιο, λευκό αδιαφανές PVC/PVdC/Αλουμίνιο ή από Αλουμίνιο-Αλουμίνιο, οι οποίες περιέχουν 10x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 90x1, 100x1 ή 200x1 δισκία.

Φιάλες από HDPE με πάμα από πολυπροπυλένιο (PP), περιλαμβανομένης της ξηραντικής ουσίας, που περιέχουν 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 ή 200 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμιά ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130, Dolni Mecholupy,
102 37, Prague 10,
Τσεχική Δημοκρατία
Τηλ: + 30 211 198 7510,
PV-Greece@zentiva.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

25 mg: 28540/20-12-2018

50 mg: 18913/20-12-2018

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Μαρτίου 2013

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 28 Ιουνίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

08/08/2023