

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EPLEDAY 25 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Eplerenon 25 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz D.C 28 mg

Sodyum lauril sülfat 2 mg

Ac-di-sol 2 mg

Lesitin (soya) (E 322) 0,07 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Sarı, mekik şeklinde bikonveks tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon

Eplerenon, hipertansiyon tedavisinde endikedir. Bu hastalarda, eplerenon, tek başına veya diğer anti-hipertansif ajanlarla kombinasyon halinde kullanılabilir.

Kalp yetmezliği- miyokard enfarktüs sonrası

Eplerenon, sol ventrikül disfonksiyonu ($LVEF \leq \% 40$) ve akut miyokard enfarktüsü geçirdikten sonra klinik kalp yetmezliği kanıtı olan stabil hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskini azaltmada standart tedaviye ilaveten endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Hipertansiyon

EPLEDAY'in önerilen başlangıç dozu günde bir kez 50 mg'dır. EPLEDAY'in tam terapötik etkisi, 4 hafta içinde ortaya çıkar. Günde bir kez 50 mg'a yetersiz kan basıncı yanıtı olan hastalarda, EPLEDAY dozajı, günde iki kez 50 mg'a artırılmalıdır. Daha yüksek dozların kan basıncı üzerinde 100 mg'dan daha belirgin etkisi olmadığı için ve hiperkalemide risk artışıyla ilişkilendirildiği için önerilmemektedir.

Kalp yetmezliği- miyokard enfarktüs (MI) sonrası

EPLEDAY genellikle standart tedavilerle birlikte uygulanır. Önerilen EPLEDAY dozu günde bir kez 50 mg'dır. Tedavi günde bir kez 25 mg dozunda başlatılmalı ve hasta tarafından tolere edilebilecek şekilde ve serum potasyum düzeylerini dikkate alarak (Bkz. Tablo 1), tercihen 4 hafta içinde günde bir kez 50 mg hedef dozuna titre edilmelidir.

Doz, Tablo 1'de gösterildiği gibi serum potasyum düzeyleri esas alınarak ayarlanmalıdır.

Tablo 1: Miyokard enfarktüs sonrası kalp yetmezliğinde - Doz ayarlama tablosu

Serum potasyum (mmol/L veya mEq/L)	Yapılacak İş	Doz ayarı
<5.0	Arttırma	Günaşırı 25 mg'dan günde 25 mg'a Günde 25 mg'dan günde 50 mg'a
5.0 - 5.4	Koruma	Doz ayarlaması yok
5.5-5.9	Azaltma	Günde 50 mg'dan günde 25 mg'a Günde 25 mg'dan gün aşırı 25 mg'a Günaşırı 25 mg' dan bırakmaya
≥6.0	Bırakma	Yok

Serum potasyum düzeyinin ≥ 6.0 mmol/L (veya ≥ 6.0 mEq/L) olması nedeniyle EPLEDAY'ın bırakılmasının ardından, potasyum düzeyleri 5.0 mmol/L (veya 5.0 mEq/L) altına düştüğünde eplerenon yeniden gün aşırı 25 mg olarak verilmeye başlanabilir.

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.

EPLEDAY aç veya tok karnına uygulanabilir (Bkz. Bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif böbrek yetmezliği: Başlangıç dozu ayarlaması gerekmez (Bkz. Bölüm 4.4).

Orta ila ağır böbrek yetmezliği veya mikroalbuminürlü Tip II diyabet: Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği: Başlangıç dozunun ayarlanması gerekmez (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4)

Pediyatrik popülasyon:

Yetişkinlerdekilere benzer maruziyet üreten 100 mg'a kadar günlük dozlarda eplerenon ile tedavi edilen, 4 ila 17 yaşlarındaki 304 hipertansif pediyatrik hastadan oluşan 10 haftalık bir çalışmada, eplerenon kan basıncını etkili biçimde düşürmemiştir. Bu çalışmada ve 149 hastadan oluşan 1 yıllık pediyatrik güvenlilik çalışmasında, rapor edilen advers olayların insidansı yetişkinlerinkine benzerdir.

Yaşı daha büyük pediyatrik hastalarda yapılan çalışmanın etkililik göstermemesi nedeniyle, 4 yaşından küçük hipertansif hastalarında eplerenon incelenmemiştir. Eplerenonun etkililiği ve güvenliliği, kalp yetmezliği olan pediyatrik hastalarda incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyonda eplerenon kullanımının önerilmesi için yeterli veri yoktur; dolayısıyla bu yaş grubunda kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik hastalarda başlangıç dozu ayarlaması gerekmez (Bkz. Bölüm 4.4). Renal fonksiyondaki yaşa bağlı azalma nedeniyle yaşlı hastalarda hiperkalemi riski artar. Serum potasyum düzeyinin düzenli olarak izlenmesi önerilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Diğer:

EPLEDAY tedavisine başlamadan önce, başladıktan veya doz ayarlamasından sonraki ilk hafta içinde ve bir ay sonra serum potasyumu ölçülmelidir. Sonrasında gerektiğinde serum potasyumu düzenli olarak değerlendirilmelidir. Hasta özellikleri ve serum potasyum düzeyleri, ek izlemenin uygun olduğunu gösterebilir. EPHECUS klinik çalışmasında hiperkaleminin büyük kısmı, randomizasyon sonrasında ilk üç ayda gözlenmiştir.

CYP3A4 ilaçları ile birlikte kullanım: Eritromisin, sakonavir, verapamil ve flukonazol gibi zayıf CYP3A4 inhibitörleri alan hastalar, günde bir kez 25 mg'lık bir başlangıç dozu almalıdır (Bkz. Bölüm 4.5). Orta CYP3A4 inhibitörleri almaya başlayan, EPLEDAY kullanan tüm hastalarda, serum potasyumu ve serum kreatini 3-7 gün içinde kontrol edilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Bütün hastalar için:

- Eplerenon veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalara.
- Klinik olarak önemli hiperkalemi veya hiperkalemiyle ilişkili hastalığı olan hastalara eplerenon uygulanmamalıdır.
- Serum potasyum düzeyi başlangıçta >5.0 mmol/L (mEq/L) olan hastalara
- Şiddetli derecede renal yetersizliği olan hastalara (her 173 m^2 için $\text{GFR} < 30$ mL/dakika)
- Şiddetli karaciğer yetersizliği olan hastalara (Child-Pugh Sınıf C)
- Eplerenon ile potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri veya ketokonazol, itrakonazol, nefazodon, trolendomis, klaritromisin, ritonavir, ve nelfinavir gibi güçlü CYP 3A4 inhibitörleri birlikte kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).
- Bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve bir anjiyotensin reseptör blokörü ile üçlü kombinasyon halinde kullanılmamalıdır.

Hipertansiyon tedavisi alan hastalarda

EPLEDAY, aşağıdakilere sahip hastalarda, hipertansiyon tedavisinde kontrendikedir.

- mikroalbuminüri içeren tip 2 diyabet,
- erkeklerde serum kreatinin >2.0 mg/dL veya kadınlarda >1.8 mg/dL,
- kreatinin klerensi <50 mL//dak, veya

- potasyum takviyeleri veya potasyum tutucu diüretiklerin (örn. amilorid, spironolakton veya triamteren) eşzamanlı uygulaması.

EPLEDAY soya yağı ihtiva eder. Eğer fıstık ya da soyaya alerjiniz varsa bu tıbbi ürünü kullanmayınız.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hiperkalemi

Eplerenon kullanımı sırasında hiperkalemi riski artar. Bu risk, hasta seçimi, belirli eşlik eden tedavilerden kaçınılması ve izlem yoluyla en aza indirilebilir. Tedavinin başlangıcında ve dozda bir değişiklik yapıldığında tüm hastalardaki serum potasyum düzeyleri izlenmelidir. Ardından hiperkalemi geliştirme riski bulunan hastaların (özellikle renal yetersizliği olan yaşlı hastaların (Bkz. Bölüm 4.2) ve mikroalbüminüri diyabetli hastaların) periyodik olarak izlenmesi önerilir. Hiperkalemi riskini arttıracığından, eplerenon tedavisine başladıktan sonra potasyum desteğinin kullanılması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.3). Eplerenon dozunun düşürülmesinin serum potasyum düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 4.2). Bir çalışmada, eplerenon tedavisine hidroklorotiyazid ilavesinin serum potasyum düzeylerindeki artışları dengelediği gösterilmiştir.

Hiperkalemi oranları, böbrek fonksiyonunun bozulmasıyla birlikte artar. Serum kreatinin düzeyleri >2.0 mg/dL (erkeklerde) veya >1.8 mg/dL (kadınlarda) ya da kreatinin klerensi ≤ 50 mL/dak olan hipertansiyon hastaları, EPLEDAY ile tedavi edilmemelidir (Bkz. Bölüm 4.3). Serum kreatinin düzeyleri >2.0 mg/dL (erkeklerde) veya >1.8 mg/dL (kadınlarda) ya da kreatinin klerensi ≤ 50 mL/dak olan miyokard enfarktüs sonrası konjestif kalp yetersizliği (KKY) hastaları, EPLEDAY ile dikkatli şekilde tedavi edilmelidir.

Ayrıca miyokard enfarktüs sonrası konjestif kalp yetmezliği ve özellikle de proteinürisi olan diyabetik hastalar da dikkatli şekilde tedavi edilmelidir. EPHECUS çalışmasında, başlangıç idrar analizinde, hem diyabeti hem de proteinürisi olan hastalardan oluşan alt grupta, sadece diyabeti veya sadece proteinürisi olan hastalara kıyasla hiperkalemi oranlarında artış olmuştur.

ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokörü ile birlikte kullanımda hiperkalemi riski artabilir. Bu nedenle üçlü kombinasyon halinde kullanılmamalıdır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu

Potasyum düzeyleri, diyabetik mikroalbuminüri dahil böbrek fonksiyonları yetersiz olan hastalarda düzenli olarak izlenmelidir. Azalan renal fonksiyonla birlikte hiperkalemi riski artar. Tip 2 diyabet ve mikroalbuminüri olan hastalarda EPHEsus çalışmasından elde edilen veriler sınırlıyken söz konusu az sayıda hastada hiperkalemi görülme oranının arttığı gözlenmiştir. Dolayısıyla, bu hastaların dikkatle tedavi edilmesi gerekir. Eplerenon hemodiyalizle atılmaz.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu

Hafif ila orta şiddette karaciğer yetersizliği olan hastalarda serum potasyum düzeylerinin 5.5 mmol/L üzerine çıkmadığı gözlenmiştir (Child Pugh Sınıf A ve B). Hafif ila orta şiddette karaciğer yetersizliği olan hastalarda elektrolit düzeylerinin izlenmesi gereklidir. Ciddi karaciğer yetersizliği olan hastalarda (Child Pugh Sınıf C) eplerenon kullanımı değerlendirilmemiştir ve bu nedenle kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar (NSAİ ilaçlar)

Diğer potasyum tutucu ajanların NSAİ ilaçlarla birlikte uygulanmasının böbrek fonksiyonu yetersiz olan hastalarda hiperkalemiye neden olduğu gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 4.5).

Lityum, siklosporin, takrolimus eplerenon ile birlikte kullanılmamalıdır.

CYP3A4 İndükleyicileri ve inhibitörleri

EPLEDAY'in güçlü CYP3A4 indükleyicileri ile kullanımı önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5).

Potasyum tutucu diüretikler

Spirolakton, amilorid, triamteren gibi potasyum tutucu diüretiklerin konkomitant kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

EPLEDAY yardımcı madde olarak 28 mg laktoz D.C. içermektedir. Nadir kalımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

EPLEDAY her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Potasyum tutucu diüretikler ve potasyum destekleri:

Hiperkalemi riskini artırması nedeniyle; eplerenon, potasyum tutucu diüretik ve potasyum desteği alan hastalara uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve Bkz. Bölüm 4.4). Potasyum tutucu diüretikler; antihipertansif ilaçlar ve diüretiklerin etkilerini potansiyalize edebilir.

ADE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB):

Bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADE) ve bir anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) ile kombinasyon halinde eplerenon kullanıldığında hiperkalemi riski artabilir. Yaşlılar gibi özellikle bozuk böbrek fonksiyonu için risk taşıyan hastalarda serum potasyum seviyeleri ve böbrek fonksiyonlarının yakından izlenmesi önerilir. Bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADE) ve bir anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) ile eplerenonun üçlü kombinasyonu kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve Bkz. Bölüm 4.4).

Lityum:

Eplerenonun lityumla birlikte kullanımı ile ilgili ilaç etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Diüretikler ve ADE İnhibitörleriyle eş zamanlı olarak lityum alan hastalarda lityum toksisitesi rapor edilmiştir. Eplerenon ile lityumun birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır. Eğer bu kombinasyona gereksinim duyulursa, serum lityum düzeyleri izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Siklosporin, takrolimus:

Siklosporin ve takrolimus; böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilir ve hiperkalemi riskini arttırabilir. Siklosporin veya takrolimus ile eplerenonun birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer gerekirse, eplerenon tedavisi sırasında siklosporin veya takrolimus uygulanacağı zaman, serum potasyum ve böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi önerilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Non Steroidal Anti İnflamatuar İlaçlar (NSAİİ)

NSAİİ ilaçlarla tedavi, özellikle risk altındaki hastalarda direkt glomerüler filtrasyon üzerine etki ederek, akut böbrek yetmezliğine yol açabilir. Eplerenon ile NSAİİ alan hastalar; tedavi öncesinde uygun şekilde hidrate edilmeli ve renal fonksiyon açısından izlenmelidir.

Trimetoprim:

Trimetoprimin eplerenon ile birlikte uygulanması hiperkalemi riskini artırır. Özellikle böbrek bozukluğu olan hastalarda ve yaşlılarda serum potasyumu ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

Alfa-1-blokörler (örn.prazosin, alfuzosin): Alfa-1-blokörler ile eplerenon kombine edildiğinde, hipotansif etki ve/veya postural hipotansiyonda artış potansiyeli bulunmaktadır. Alfa-1-blokörün birlikte uygulanması sırasında, postural hipotansiyonun klinik izlenmesi önerilmektedir.

Trisiklik antidepresanlar, nöroleptikler, amifostin, baklofen: Bu ilaçların eplerenon ile birlikte uygulanması, antihipertansif etkilerde ve postural hipotansiyon riskinde potansiyel artışa neden olabilir.

Glukokortikoidler, tetrakosaktid: Bu ilaçlarla eplerenonun birlikte uygulanması, antihipertansif etkilerde potansiyel azalmaya (soydum ve sıvı retansiyonu) neden olabilir.

Farmakokinetik etkileşimler

İn vitro çalışmalarda eplerenonun CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 veya CYP3A4 izoenzimlerinin bir inhibitörü olmadığı gösterilmektedir. Eplerenon P-glikoproteininin bir substratı veya inhibitörü değildir.

Digoksin

Eplerenon ile birlikte uygulandığında, digoksinin sistemik maruziyeti (eğri altındaki alan - EAA) %16 oranında (%90 Güven Aralığı - GA: %4-%30) artmaktadır. Digoksin terapötik aralığın üst limitine yakın dozda uygulandığında; dikkat edilmesi gerekir.

Varfarin

Varfarin ile birlikte kullanıldığında klinik olarak anlamlı bir farmakokinetik etkileşim tespit edilmemiştir. Varfarin terapötik aralığın üst limitine yakın dozda uygulandığında; dikkat edilmesi gerekir.

CYP3A4 substratları

Midazolam ve sisaprid gibi CYP3A4 substratları ile yapılan farmakokinetik çalışmaların sonuçları, bu ilaçların eplerenon ile birlikte uygulandığında hiçbir anlamlı farmakokinetik etkileşim olmadığını göstermiştir.

CYP3A4 inhibitörleri

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri: Eplerenon, CYP3A4 enzimini inhibe eden ilaçlarla birlikte uygulandığında, önemli farmakokinetik etkileşimler ortaya çıkabilir. Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü (günde iki kez 200 mg ketokonazol) eplerenonun EAA'sında %441 oranında artışa yol açmıştır (Bkz. Bölüm 4.3). Bu nedenle eplerenonun ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, nefenavir, klaritromisin, telitromisin ve nefadazon gibi güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Hafif ila orta CYP3A4 inhibitörleri: Eritromisin, sakinavir, amiodaron, diltiazem, verapamil ve flukonazol ile eşzamanlı uygulama, EAA'da %98 - 187 arasında değişen anlamlı farmakokinetik artışlara neden olmuştur. Bu nedenle, eplerenon dozlaması, CYP3A4'ün hafif ila orta düzeyde inhibitörleri ile birlikte uygulandığında, 25 mg'ı geçmemelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

CYP3A4 indükleyicileri

St John's Wort'un (Sarı Kantaron) (güçlü CYP3A4 indükleyicisi) eplerenon ile birlikte uygulanması, eplerenon EAA düzeyinde %30'luk bir azalmaya yol açmıştır. Eplerenon EAA düzeyindeki daha belirgin azalma, rifampisin gibi daha güçlü CYP3A4 indükleyicileri ile ortaya çıkabilir. Eplerenon etkisinde azalma riski nedeni ile, güçlü CYP3A4 indükleyicilerinin (rifampisin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, St John's Wort) eplerenon ile eşzamanlı kullanımı önerilmez (Bkz. Bölüm 4.4).

Antiasitler

Bir farmakokinetik klinik çalışmanın sonuçlarına göre, eplerenon ile antiasitler birlikte uygulandığında belirgin bir etkileşim beklenmemektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Eplerenonun, gebe kadınlarda kullanımı için yeterli veri mevcut değildir. EPLEDAY'in, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanılmasının potansiyel yararı fetusa olan potansiyel risk ile karşılaştırılarak kontrasepsiyon yöntemi kullanılıp kullanılmayacağına karar verilmelidir.

Gebelik dönemi

Eplerenonun, gebe kadınlarda kullanımını için yeterli veri mevcut değildir. EPLEDAY, gebelikte sadece potansiyel yarar fetusa olan potansiyel riskten fazla ise kullanılmalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. kısım 5.3). Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Eplerenonun oral uygulamadan sonra anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Ancak, klinik öncesi veriler, eplerenon ve/veya metabolitlerin fare sütünde var olduğunu ve bu yolla maruz kalan fare yavrularının normal geliştiğini göstermiştir. Birçok ilaç insan sütüne geçtiğinden ve emzirilen bebek üzerindeki advers etkilerin bilinmeyen potansiyelinden dolayı, ilacın anne açısından önemi dikkate alınarak, emzirmeye son verilmesi veya ilacın kesilmesi konusunda karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Güvenlilik farmakolojisi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi üzerine yapılan klinik öncesi çalışmalarda insanlara özel bir risk gözlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımını üzerindeki etkiler

Eplerenonun araç ve makine kullanma becerisi üzerindeki etkisiyle ilgili herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Eplerenon uyku hali veya kognitif fonksiyon bozukluğuna neden olmaz ancak araç veya makine kullanırken, tedavi sırasında baş dönmesi görülebileceği dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Hipertansiyon

Eplerenon, hipertansiyon tedavisi gören 3091 hastada güvenlilik açısından değerlendirilmiştir. Toplam 690 hasta, 6 ay boyunca, 106 hasta ise 1 yıl boyunca tedavi edilmiştir.

Plasebo kontrollü çalışmalarda, advers olay görülme sıklığı eplerenon ile % 47, plasebo ile %45 olmuştur. Advers olaylar yaş, cinsiyet veya ırktan bağımsız olarak benzer oranlarda ortaya çıkmıştır. Eplerenon kullanan hastaların %3'ü, plasebo verilen hastaların da %3'ü advers olay

nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Eplerenonun kesilmesindeki en yaygın nedenler baş ağrısı, baş dönmesi, angina pectoris/miyokard enfarktüsü, artmış Gama-Glutamil- Transferaz (GGT) ve artmış Alanin AminoTransferaz (SGPT) olmuştur. Hastaların en az %1'i oranında ve plaseboya kıyasla günlük 25 ila 400 mg eplerenon ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek oranda rapor edilen advers olaylar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Plasebo kontrollü hipertansiyon çalışmalarında eplerenon (25 ila 400 mg) ile tedavi edilen hastaların ≥ 1 'inde ortaya çıkan ve plasebo grubundan daha sık görülen advers olay oranları (%).

	Eplerenon (n=945)	Plasebo (n=372)
Metabolik		
Hiperkolesterolemi	1	0
Hipertrigliseridemi	1	0
Sindirim		
İshal	2	1
Karın ağrısı	1	0
Üriner		0
Albüminüri	1	
Solunum		1
Öksürük	2	
Merkezi/Periferik Sinir Sistemi		
Baş dönmesi	3	2
Genel Olarak Beden		
Yorgunluk	2	1
Grip benzeri bulgular	2	1

Not: Kapsamlı bilgi veremeyen veya tedavi edilen toplulukta çok yaygın olan advers olaylar hariç tutulmuştur.

Eplerenon tedavisinde jinekomasti ve anormal vajinal kanama rapor edilmiş, ancak bunlar plasebo ile rapor edilmemiştir. Cinsiyet hormonu ile ilgili bu advers olayların oranları Tablo 3'te

gösterilmiştir. Oranlar tedavi süresinin uzamasıyla hafif bir yükselme göstermiştir. Eplerenon çalışmalarının aktif kontrol kollarında, kadınlarda anormal vajinal kanama, antihipertansif ilaçlar kullanan (spironolakton dışındakiler) hastalarda da %0.8 oranında rapor edilmiştir.

Tablo 3. Hipertansiyon klinik çalışmalarında eplerenon kullanımında cinsiyet hormonu ile ilgili advers olay oranları

	Erkeklerde oranlar			Kadınlarda oranlar
	Jinekomasti	Mastodini	Herhangi biri	Anormal vajinal kanama
Tüm kontrollü çalışmalar	%0.5	%0.8	%1.0	%0.6
≥6 ay süren kontrollü çalışmalar	%0.7	%1.3	%1.6	%0.8
Açık etiketli, uzun süreli çalışma	%1.0	%0.3	%1.0	%2.1

Kalp yetmezliği- miyokard enfarktüsü sonrası

İki çalışmada (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure and Survival Study - EPHECUS ve Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure - EMPHASIS-HF); eplerenon ile rapor edilen yan etkilerin toplam insidansı plasebo ile benzer bulunmuştur. EMPHASIS-HF çalışmasında raporlanan en sık görülen yan etki, eplerenon ve plasebo için sırasıyla %8.7 ve %4 olacak şekilde hiperkalemi olmuştur.

Aşağıda rapor edilen yan etkiler tedavi ile ilişkisi şüpheli olan ve plaseboya göre daha fazla gözlenen; veya ciddi ve plaseboya göre belirgin olarak daha fazla gözlenen; veya pazarlama sonrası deneyimde gözlenen yan etkilerdir.

Advers reaksiyonlar sistem organ sınıfı ve sıklık gruplandırma (çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) açısından aşağıda listelenmiştir:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın: Enfeksiyon

Yaygın olmayan: Piyelonefrit, farenjit

Kan ve lenf sistemi bozuklukları:

Yaygın olmayan: Eozinofili

Endokrin bozuklukları:

Yaygın: Hipotiroidizm

Metabolizma ve beslenme bozuklukları:

Yaygın: Hiperkalemi

Yaygın olmayan: Dehidrasyon, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, hiponatremi

Psikiyatrik bozukluklar:

Yaygın olmayan: Uykusuzluk

Sinir sistemi bozuklukları:

Yaygın: Baş dönmesi, bayılma

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, hipoestezi

Kardiyak bozukluklar:

Yaygın: Miyokard enfarktüsü

Yaygın olmayan: Atriyal fibrilasyon, sol kardiyak yetmezliği, taşikardi

Vasküler bozukluklar:

Yaygın: Hipotansiyon

Yaygın olmayan: Uzularda arteriyel tromboz, ortostatik hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar:

Yaygın olmayan: Öksürük

Gastrointestinal bozukluklar:

Yaygın: İshal, mide bulantısı, konstipasyon

Yaygın olmayan: Şişkinlik, kusma

Hepato-bilier bozukluklar:

Yaygın olmayan: Kolesistit

Deri ve derialtı doku bozuklukları:

Yaygın: Döküntü, pruritus

Yaygın olmayan: Terlemede artış

Bilinmiyor: Anjiyoödem

Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik bozuklukları:

Yaygın: Kas spazmları, kas-iskelet ağrısı

Yaygın olmayan: Sırt ağrısı

Böbrek ve idrar bozuklukları:

Yaygın: Anormal böbrek fonksiyonu

Üreme sistemi ve göğüs bozuklukları:

Yaygın olmayan: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozuklukları:

Yaygın olmayan: Asteni, kırıklık

Araştırmalar:

Yaygın: Kan üre nitrojeni (BUN) düzeyinde artış

Yaygın olmayan: Kanda kreatinin artışı, epidermal büyüme faktör reseptör azalması, kan şekerinde artış

EPHESUS çalışmasında, çok yaşlı grupta (≥ 75 yaş) sayısal olarak daha fazla inme vakası gözlenmiştir. Ancak; eplerenonla (30) karşılaştırmalı plasebo (22) grubunda; inme oluşumu arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark görülmemiştir. EMPHASIS-HF çalışmasında; çok yaşlılarda (≥ 75 yaş) inme vakası sayısı eplerenon grubunda 9 ve plasebo grubunda 8 olmuştur.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda eplerenon doz aşımı vakası rapor edilmemiştir.

İnsanda en olası doz aşımı belirtisinin hipotansiyon veya hiperkalemi olacağı tahmin edilmektedir. Semptomatik hipotansiyonun oluşabileceği durumlarda destekleyici tedaviye başlanmalıdır. Hiperkalemi söz konusu olduğunda, standart tedaviye başlanmalıdır.

Eplerenon hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz. Eplerenonun aktif kömüre bağlandığı gösterilmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Aldosteron antagonistleri

ATC kodu: C03DA04

Eplerenon; rekombinant insan glukokortikoid, progesteron ve androjen reseptörlerine göre rekombinant insan mineralokortikoid reseptörlerine bağlanmada daha selektiftir. Eplerenon kan basıncının düzenlenmesinde ve kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde, renin-angiyotensin-aldosteron-sisteminde (RAAS) anahtar bir hormon olan aldosteronun bağlanmasını önler.

Eplerenonun, aldosteronun renin salgısı üzerindeki negatif inhibisyonu ile tutarlı olarak, plazma renin ve serum aldosteron düzeylerinde devam eden artışlar meydana getirdiği gösterilmiştir. Artan plazma renin aktivitesi ve aldosteron seviyeleri, eplerenonun kan basıncı üzerindeki etkisini gidermez.

Hipertansiyon

Eplerenon, %46'sı kadın, %14'ü siyahlar ve %22'si ≥ 65 yaşındaki hastalardan oluşan 3091 hipertansif hastada incelenmiştir. Yüksek başlangıç serum potasyumu (>5.0 mmol/L) veya kreatinin klerensi (erkeklerde >133 $\mu\text{mol/L}$ ve kadınlarda >115 $\mu\text{mol/L}$) olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hipertansif hastalarda yapılan sabit dozlu, plasebo kontrollü, 8 ila 12 haftalık, 2 monoterapi çalışmasında, eplerenona 611 hasta (günlük tek doz veya günlük iki doz olarak günde 25 mg ila 400 mg arasında değişen dozlar) ve plaseboya 140 hasta randomize edilmiştir. 50 – 200 mg ile tedavi edilen hastalarda, oturur durumda ölçülen kan basınçlarında plasebodan sistolik kan basıncında 6 – 13 mmHg, diyastolik kan basıncında 3 – 7 mmHg'lık farklarla belirgin düşüşler gözlenmiştir. Bu etkiler 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümleri ile doğrulanmıştır.

Kan basıncında azalma, 2 haftalık tedavi ve maksimum etki ise 4 haftalık tedavi ile belirgin hale gelmiştir. 6 çalışmada, 8-24 haftalık tedaviden sonra eplerenon, plasebo veya aktif kontrolün kesilmesi, tedavi kesildikten sonraki haftada benzer advers olay oranlarına yol açmıştır. Genel olarak, eplerenonun etkileri, düşük renin hipertansiyonu olan hastalar hariç yaş, cinsiyet veya

ıktan etkilenmemiştir; tek bir çalışmada, ilk titrasyon döneminde eplerenon ile siyah ıktan hastaların kan basıncında beyaz hastalardan daha az düşüşler gösterilmiştir.

Eplerenon; ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri, kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler ve hidroklorotiazid ile tedaviyle birlikte eşzamanlı olarak incelenmiştir. Bu ilaçlardan biriyle eşzamanlı olarak uygulandığında, genelde beklenen antihipertansif etkilerini üretmiştir.

Miyokard enfarktüs sonrasında kalp yetmezliği

Eplerenon, akut miyokard enfarktüsü sonrası kalp yetersizliği etkinlik ve sağkalım çalışmasında (EPHESUS) incelenmiştir. EPHESUS akut miyokard enfarktüsü geçiren, sol ventrikül disfonksiyonu (sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonuyla [LVEF] ölçüldüğü üzere <%40) olan ve kalp yetersizliğine ilişkin klinik belirtiler sergileyen 6632 hasta üzerinde gerçekleştirilen büyük, çok merkezli, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Diyabetle bağlantılı artmış kardiyovasküler riskten dolayı, diyabetli ve sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalar kalp yetersizliği semptomlarının bulunmaması durumunda randomizasyon için uygun bulunmuştur, popülasyonun %10'u bu kriteri karşılamıştır.

Hastalar, akut miyokard enfarktüsü sonrası 3-14 gün (medyan 7 gün) içinde standart tedavilere ek olarak, günde bir kez 25 mg'lik başlangıç dozunda eplerenon veya plasebo almıştır ve serum potasyum düzeyi < 5.0 mmol/L ise 4 hafta sonra günde bir kez 50 mg hedef dozuna titre edilmiştir. Çalışma sırasında hastalar asetilsalisilik asit (%92), ACE inhibitörleri (%90), beta blokerler (%83), nitratlar (%72), kıvrım diüretikler (%66) veya HMG CoA redüktaz inhibitörleri (%60) dahil olmak üzere standart bakım görmüştür.

EPHESUS çalışmasında, ortak birincil son noktalar, tüm nedenlerden kaynaklanan mortalite ve Kardiyovasküler (KV) ölüm veya KV sebeplerden hastaneye yatışın birleşik son noktasıdır; eplerenon koluna dahil edilen hastaların %14.4'ü ve plasebo koluna dahil edilen hastaların %16.7'si ölmüştür (tüm nedenlerden kaynaklanan); öte yandan, eplerenon kolundaki hastaların %26.7'si ve plasebo kolundaki hastaların %30.0'ı, KV ölümün veya hastaneye yatışın birleşik son noktasına ulaşmıştır. EPHESUS çalışmasında, eplerenon herhangi bir nedenle ölüm riskini %15 oranında azaltmıştır (RR 0.85; %95 GA, 0.75-0.96; p= 0.008). Kardiyovasküler (KV) ölüm veya KV nedenlerle hastaneye yatma riski (kardiyovasküler nedenlerle hastaneye yatma felç, akut miyokard enfarktüsü, ventriküler aritmi ve kalp yetersizliği nedeniyle gerçekleşir)

eplerenonla %13 oranında azaltılmıştır (RR 0.87; %95 GA, 0.79-0.95; p=0.002). Eplerenon alan hastaların büyük oranında plaseboya kıyasla NYHA fonksiyonel sınıflandırması iyileşmiş veya stabil kalmıştır. Hiperkalemi insidansı, plasebo grubunda %2.0'a kıyasla, eplerenon grubunda %3.4'tür (p < 0.001). Hipokalemi insidansı, plasebo grubunda %1.5'e kıyasla, eplerenon grubunda %0.5'tir (p < 0.001).

Elektrokardiyografi

Farmakokinetik çalışmalar sırasında elektrokardiyografik değişiklikler açısından değerlendirilen 147 normal sağlıklı gönüllüde eplerenon nabız, QRS süresi veya PR veya QT aralığı üzerinde önemli bir etki göstermemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Eplerenonun mutlak biyoyararlanımı, 100 mg oral tablet uygulamasından sonra %69'dur. Eplerenon ortalama doruk plazma konsantrasyonlarına oral uygulamadan yaklaşık 1.5 saat sonra ulaşır. Kararlı durum konsantrasyonuna 2 gün içinde ulaşır. Gıda alımı absorpsiyonu etkilemez.

Dağılım:

Eplerenonun plazma proteinlerine bağlanması yaklaşık %50 oranındadır ve öncelikle alfa 1-asitglikoproteinlere bağlanır. Kararlı durumda görünen dağılım hacmi 50(±7) L'dir. Eplerenon tercihen alyuvarlara bağlanmaz.

Biyotransformasyon:

Eplerenon metabolizmasına başlıca CYP3A4 aracılık eder. İnsan plazmasında herhangi bir aktif eplerenon metaboliti tespit edilmemiştir. CYP3A4 inhibitörleri (örn., ketokonazol, sakonavir) kandaki eplerenon düzeylerini artırır.

Eliminasyon:

Eplerenon dozunun %5'inden azı idrar ve dışkıda değişmeyen ilaç olarak atılır. Radyoaktif olarak işaretlenmiş ilacın tek bir oral dozunun ardından, dozun yaklaşık %32'si dışkı ve yaklaşık %67'si idrar yoluyla atılır. Eplerenonun eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 3 ila 5 saattir. Görünen plazma klerensi yaklaşık 10 L/saattir.

Doğrusallık/ Doğrusal Olmayan Durum:

Hem doruk plazma düzeyleri (C_{maks}) hem de eğri altındaki alan (EAA) 25 ile 100 mg arasındaki dozlar için dozla orantılıdır ve 100 mg'ın üstündeki dozlarda orantının altında seyreder.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş, Cinsiyet ve Irk:

Günde bir kez 100 mg dozundaki eplerenonun farmakokinetiği, yaşlılarda (>65 yaş) erkek ve kadınlarda ve siyah ırkta incelenmiştir. Eplerenonun farmakokinetiği erkek ve kadınlarda belirgin bir şekilde farklılık göstermez. Kararlı durumda, genç gönüllülere kıyasla (18 ile 45 yaş arası) yaşlı gönüllülerde C_{maks} (%22) ve EAA(%45) değerlerinde artışlar görülmüştür.

Kararlı durumda, siyah ırkta C_{maks} %19, EAA düzeyi ise %26 daha düşüktür.

Böbrek Yetmezliği:

Eplerenonun farmakokinetiği değişen derecelerde böbrek yetmezliği olan hastalarda ve hemodiyalize giren hastalarda değerlendirilmiştir. Kontrol grubuna kıyasla, ciddi böbrek yetersizliği olan hastalarda kararlı durumdaki EAA ve C_{maks} değerleri sırasıyla %38 ve %24 oranlarında artmış ve hemodiyalize giren hastalarda sırasıyla %26 ve %3 oranlarında azalmıştır. Eplerenonun plazma klerensi ve kreatininin klerensi arasında herhangi bir korelasyon gözlenmemiştir. Eplerenon hemodiyalizle atılmaz (Bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer Yetmezliği:

Eplerenon 400 mg'ın farmakokinetiği orta şiddette (Child-Pugh Sınıf B) karaciğer yetersizliği olan hastalarda normal gönüllülere kıyasla incelenmiştir. Eplerenonun kararlı durumdaki C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla %3.6 ve %42 oranında artmıştır (Bkz. Bölüm 4.2). Eplerenon kullanımı ciddi karaciğer yetersizliği olan hastalarda araştırılmadığından, eplerenon bu hasta grubunda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Kalp Yetmezliği:

Eplerenon 50 mg'ın farmakokinetiği kalp yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmiştir (NYHA (New York Kalp Cemiyeti) sınıflandırması II-IV). Yaş, ağırlık ve cinsiyete göre eşleştirilen sağlıklı gönüllülere kıyasla, kalp yetersizliği olan hastalarda kararlı durumdaki EAA ve C_{maks} değerleri sırasıyla %38 ve %30 daha yüksektir. Bu sonuçlarla tutarlı, EPHEBUS çalışmasındaki hastaların bir alt kümesine dayanarak eplerenonun popülasyon farmakokinetik analizinde, kalp

yetersizliği olan hastalarda eplerenonun klerensinin sağlıklı yaşı hastalardakine benzer olduğu gösterilmektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenez, mutajenez, doğurganlığın zarar görmesi

Güvenlilik farmakolojisi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesiyle ilgili klinik öncesi çalışmalarda insanlara yönelik özel bir tehlike gösterilmemiştir.

Tekrarlı doz toksisite çalışmalarında, prostat atrofisi, sıçanlarda ve köpeklerde, klinik maruziyet düzeylerinin birkaç katı maruziyet düzeylerinde gözlenmiştir. Prostatik değişiklikler, advers fonksiyonel sonuçlarla ilişkili değildir. Bu bulguların klinik açıdan ilgisi bilinmemektedir.

Uygulanan en yüksek dozajda anne tavşanların vücut ağırlığında azalma ve tavşan fetal rezorpsiyonlarında ve implantasyon sonrası kayıpta artış gözlendiği halde, fare ve tavşanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda teratojenik bir etki görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz DC

Avisel pH 102

Ac-Di-Sol

Sodyum lauril sülfat

Talk

Magnezyum stearat

Opadry II Yellow 85G32342 içeriği

- Polivinil alkol
- Talk
- Titanyum dioksit
- Makrogol/peg
- Lesitin (soya) (E 322)
- Sarı demir oksit (E 172 iii)
- Kinolin sarısı alüminyum lak (E 104)
- Siyah demir oksit (E 172 i)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

30, 50 ve 100 Film Kaplı Tablet Alu/Alu blister içerisinde ambalajlanmıştır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

İnventim İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm No:8

Güngören/İSTANBUL

Tel: 0 212 481 76 41

Fax: 0 212 481 76 41

E-mail: info@inventimilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

229/38

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.01.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ