KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

INSPRA 25 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Eplerenon	25 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)	35.7 mg
Sodyum laurilsülfat	0.850 mg
Kroskarmeloz sodyum	4.250 mg

Yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

INSPRA, sarı, oyma baskılı, kavisli eşkenar dörtgen şeklindedir. Bir yüzeyinde "Pfizer", diğer yüzeyinde "25" ve üzerinde "NSR" yazılıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon
Eplerenon, hipertansiyon tedavisinde tek başına veya diğer anti-hipertansifler ile kombine olarak kullanılır.

Miyokard enfarktüsü sonrası gelişen kalp yetmezliği
Eplerenon, standart tedaviye ek olarak, miyokard enfarktüsü sonrasında kalp yetmezliği gelişen, sol ventrikül disfonksiyonu (LVEF ≤ %40) olan stabil hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskini azaltmak için kullanılır.

NYHA Sınıf II (Kronik) Kalp Yetmezliği
Eplerenon, standart tedaviye ek olarak, kronik kalp yetmezliği (NYHA Sınıf II) ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (LVEF ≤ %30) olan yetişkin hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskinin azaltılmasında kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Kişisel doz ayarlaması için 25 mg ve 50 mg' lık dozlar bulunmaktadır. Maksimum doz; kalp yetmezliği için günde 50 mg; hipertansiyon için günde 100 mg' dır.

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

Miyokard enfarktüsü sonrası gelişen kalp yetmezliği
INSPRA genellikle standart tedavilerle birlikte uygulanır. Önerilen INSPRA 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. Eplerenon tedavisi genellikle akut miyokard enfarktüsü sonrası 3-14 gün içinde başlatılmalıdır.

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

NYHA Sınıf II (Kronik) Kalp Yetmezliği
Kronik kalp yetmezliği NYHA Sınıf II hastaları için, tedavi günde bir kez 25 mg dozunda başlatılmalıdır ve serum potasyum seviyeleri dikkate alınarak tercihen 4 hafta içinde günde bir kez 50 mg' lık hedef doza titre edilmelidir (bkz. Tablo 1 ve Bölüm 4.4).

Serum potasyum seviyeleri >5.0 mmol/L olan hastalara eplerenon başlanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Tedaviye başlamadan, tedavinin ilk haftasında ve tedavi başladıktan bir ay sonra veya doz ayarlamasında serum potasyum seviyeleri ölçülmelidir. Serum potasyumu daha sonra gerektiğinde periyodik olarak değerlendirilmelidir.

Başlangıç sonrası, Tablo 1' de gösterildiği şekilde serum potasyum seviyelerine göre doz ayarlanmalıdır.

Tablo 1: Başlangıç sonrası doz ayarlama tablosu

Serum potasyum (mmol/L veya mEq/L)	Yapılacak İş	Doz ayarı
<5.0	Artırma	Gün aşırı 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 Gün aşırı 25 mg'dan ilaç alımını bırakmaya
≥6.0	Bırakma	Yok

Serum potasyum düzeyinin ≥6.0 mmol/L (veya ≥6.0 mEq/L) olması nedeniyle INSPRA' nın 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.

INSPRA aç veya tok karnına uygulanabilir (bkz. Bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozu ayarlaması gerekmez. Azalan böbrek fonksiyonu ile birlikte hiperkalemi oranları artar (bkz. Bölüm 4.4). Serum potasyumu düzenli izlenerek (bkz. Bölüm 4.4) Tablo 1'e göre doz ayarlaması yapılması önerilmektedir.

NYHA Sınıf II (kronik) kalp yetmezliği ve orta şiddette böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 30-60 ml/dak) olan hastalarda; gün aşırı 25 mg dozda tedaviye başlanılmalıdır ve potasyum seviyelerine göre doz ayarlanmalıdır (bkz. Tablo 1). Serum potasyumunun düzenli olarak izlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

Kreatinin klerensi < 50 ml/dak olan miyokard enfarktüs sonrası kalp yetmezliği olan hastalarda deneyim bulunmamaktadır. Bu hastalarda eplerenon dikkatli kullanılmalıdır.

Kreatinin klerensi < 50 ml/dak olan hastalarda 25 mg'ın üzerindeki dozlar çalışılmamıştır.

Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 ml/dak) eplerenon kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Eplerenon diyaliz edilemez.

Orta ila ağır şiddette böbrek yetmezliği veya mikroalbüminürili Tip II diyabeti olan hipertansif hastalarda: bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar için başlangıç dozunun ayarlanması gerekmez. Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda eplerenonun sistemik maruziyetinde artış nedeniyle, bu hastalarda özellikle yaşlı ise serum potasyum seviyelerinin sık ve düzenli olarak izlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Yetişkinlerdekilere benzer maruziyet üreten 100 mg' a kadar günlük dozlarda eplerenon ile tedavi edilen, 4 ila 16 yaşlarındaki 304 hipertansif pediyatrik hastaların dahil olduğu 10 haftalık bir çalışmada, eplerenon kan basıncını etkili biçimde düşürmemiştir. Bu çalışmada ve 149 hastanın (5 ile 17 yaş aralığındaki) dahil olduğu 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 hastalarda eplerenon incelenmemiştir.
Eplerenonun etkililiği ve güvenliliği, kalp yetmezliği olan pediyatrik hastalarda incelenmemiştir.

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

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik hastalarda başlangıç dozu ayarlaması gerekmez (bkz. Bölüm 4.4). Renal fonksiyondaki yaşa bağlı azalma nedeniyle yaşlı hastalarda hiperkalemi riski artar. Ayrıca artmış sistemik maruziyet ile komorbiditenin bağlantılı olduğu durumda, özellikle hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliğinde risk daha da fazla artabilir. Serum potasyum düzeyinin düzenli olarak izlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

Diğer ilaçlarla birlikte uygulama:

Hafif ila orta güçteki CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanım durumunda **(**amiodaron, diltiazem ve verapamil gibi) tedaviye günde bir kez 25 mg'lık dozla başlanılmalıdır. Doz günde bir kez 25 mg' ı aşmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

4.3. Kontrendikasyonlar

Bütün hastalar için:

- Eplerenon veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalara.
- Klinik olarak önemli hiperkalemisi 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 1,73 m^2 için GFR < 30 mL/dakika)
- Şiddetli karaciğer yetersizliği olan hastalara (Child-Pugh Sınıf C)
- Eplerenon ile potasyum tutucu diüretikler veya ketokonazol, itrakonazol, nefazodon, trolendomisin, telitromisin, 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:

INSPRA, aşağıdakilere sahip hastalarda, hipertansiyon tedavisinde kontrendikedir.

- Mikroalbüminürisi olan 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.

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 böbrek yetersizliği olan yaşlı hastaların (bkz. Bölüm 4.2) ve mikroalbüminürili diyabetik hastaların) periyodik olarak izlenmesi önerilir. Hiperkalemi riskini artıracağından, 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 eklenmesinin 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, INSPRA 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 ≤50mL/dak olan miyokard enfarktüs sonrası konjestif kalp yetersizliği (KKY) hastaları, INSPRA ile dikkatli şekilde tedavi edilmelidir.

Ayrıca miyokard enfarktüsü sonrası konjestif kalp yetmezliği ve özellikle de proteinürisi olan diyabetik hastalar dikkatli şekilde tedavi edilmelidir. EPHESUS 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.

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

Böbrek fonksiyon bozukluğu
Potasyum düzeyleri, diyabetik mikroalbüminüri dahil böbrek fonksiyonları yetersiz olan hastalarda düzenli olarak izlenmelidir. Azalan renal fonksiyonla birlikte hiperkalemi riski artar. Tip 2 diyabet ve mikroalbüminürisi olan hastalarda Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure and Survival Study-EPHESUS çalışmasından elde edilen veriler sınırlıyken söz konusu az sayıda hastada hiperkalemi görülme oranının arttığı gözlenmiştir. Dolayısıyla, bu hastaların dikkatle tedavi edilmesi gerekir.

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 4.2 ve 4.3).

Non Steroidal Anti İnflamatuvar İlaçlar (NSAİ İlaçlar)
Diğer potasyum tutucu ajanların NSAİ ilaçlarla birlikte uygulanmasının böbrek fonksiyonu yetersiz olan hastalarda hiperkalemiye neden olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.5).

Lityum, siklosporin ve takrolimus eplerenon ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

CYP3A4 İndükleyicileri ve inhibitörleri
INSPRA' nın güçlü CYP3A4 indükleyicileri ile kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

Potasyum tutucu diüretikler
Spironolakton, amilorid, triamteren gibi potasyum tutucu diüretiklerin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Bu tıbbi ürün 35.700 mg laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün 0.850 mg sodyum laurilsülfat ve 4.250 mg kroskarmeloz sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik etkileşimler

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 böbrek fonksiyon bozukluğu 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 inhibitörleriyle 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 artırabilir. 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 İnflamatuvar İlaçlar (NSAİ İlaçlar)
NSAİ ilaçlarla tedavi, özellikle risk altındaki hastalarda direkt glomerüler filtrasyon üzerine etki ederek, akut böbrek yetmezliğine yol açabilir. Eplerenon ile NSAİ ilaç 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 (sodyum ve sıvı retansiyonu) neden olabilir.

Farmakokinetik etkileşimler

İn vitro çalışmalarda eplerenonun CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 veya CYP3A4 izoenzimlerinin bir inhibitörü olmadığı gösterilmiştir. Eplerenon P-glikoproteinin 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 ilaçlar 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, nelfinavir, 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 dozu, CYP3A4'ün hafif ila orta düzeyde inhibitörleri ile birlikte uygulandığında, günlük 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. INSPRA' nın, 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 kullanımı için yeterli veri mevcut değildir. INSPRA, 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. Bölüm 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 kullanımı 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

İki çalışmada (EPHESUS 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..

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 (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥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 olmayan : Piyelonefrit, enfeksiyon, farenjit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan : Eozinofili

Endokrin hastalıkları:
Yaygın olmayan : Hipotiroidizm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:
Yaygın : Hiperkalemi (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4), hiperkolesterolemi
Yaygın olmayan : Hiponatremi, dehidrasyon, hipertrigliseridemi

Psikiyatrik hastalıklar:
Yaygın : Uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları:
Yaygın : Bayılma, baş dönmesi, baş ağrısı
Yaygın olmayan : Hipoestezi

Kardiyak hastalıklar:
Yaygın : Sol ventriküler yetmezliği, atriyal fibrilasyon
Yaygın olmayan : Taşikardi

Vasküler hastalıklar:
Yaygın : Hipotansiyon
Yaygın olmayan : Uzuvlarda arteriyel tromboz, ortostatik hipotansiyon

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar:
Yaygın : Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar:
Yaygın : İshal, mide bulantısı, konstipasyon, kusma
Yaygın olmayan : Şişkinlik

Hepato-bilier hastalıklar:
Yaygın olmayan :Kolesistit

Deri ve derialtı doku hastalıkları:
Yaygın : Döküntü, pruritus
Yaygın olmayan : Anjiyoödem, terlemede artış

Kas-iskelet hastalıkları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları:
Yaygın : Kas spazmları, sırt ağrısı
Yaygın olmayan : Kas-iskelet ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:
Yaygın : Renal yetmezlik (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:
Yaygın olmayan : Jinekomasti(erkeklerde)

Genel hastalıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:
Yaygın : Asteni
Yaygın olmayan : Kırıklık

Laboratuvar bulguları:

Yaygın	: Kan üre nitrojeni (BUN) düzeyinde artış, kanda kreatinin artışı
Yaygın olmayan	: Epidermal büyüme faktörü reseptöründe azalma, 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.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

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 uzaklaştırılamaz. 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-anjiyotensin-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 mmoI/L) olan veya yüksek başlangıç serum kreatinin seviyesi (erkeklerde >1.5 mg/dl ve kadınlarda >1.3 mg/dl) 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. Eplerenon ile tedavi edilen hastalarda, eplerenonun etkisinin 8 ila 24 hafta boyunca devam ettiğini gösterir şekilde; diğer antihipertansifleri almayan hastalarda kan basıncı yükselmiştir. Genel olarak, eplerenonun etkileri, düşük renin hipertansiyonu olan hastalar hariç yaş, cinsiyet veya ırktan etkilenmemiştir; tek bir çalışmada, ilk titrasyon döneminde eplerenon ile siyah ırktan hastaların kan basıncında beyaz hastalardan daha az düşüşler gösterilmiştir.
Eplerenon; ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri, kalsiyum kanal blokörleri, beta blokörler ve hidroklorotiazid ile tedaviyle birlikte eşzamanlı olarak incelenmiştir. Bu ilaçlardan biriyle eşzamanlı olarak uygulandığında, genelde beklenen antihipertansif etkilerini üretmiştir.

Pediyatrik popülasyon:
Hipertansiyonlu pediyatrik hastalarda (yaş aralığı 4 ila 16, n=304) yapılan 10 haftalık bir çalışmada, erişkinlerdekine benzer maruziyet oluşturan dozlarda (günde 25 mg' dan 100 mg' a) eplerenon kan basıncını etkili şekilde düşürmemiştir. Bu çalışmada ve 149 hastada (5 ile 17 yaş aralığındaki) yapılan 1 yıllık pediyatrik güvenlilik çalışmasında, güvenlilik profili erişkinlerdekine benzer olmuştur. Eplerenon 4 yaşından küçük hipertansif hastalarda incelenmemiştir çünkü daha büyük pediyatrik hastalarda yapılan çalışmada, etkililiği olmadığı gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Miyokard enfarktüsü sonrası gelişen kalp yetmezliği

Kronik kalp yetmezliğine (NYHA sınıflandırması II-IV) ilişkin doz aralığı çalışmalarında standart tedaviye eplerenon eklenmesi, aldosteronda beklenen doza bağımlı artışlara yol açmıştır. Benzer şekilde, EPHESUS' un kardiyorenal alt çalışmasında eplerenon ile tedavi aldosteronda anlamlı artışa neden olmuştur. Bu bulgular, bu popülasyonlarda mineralokortikoid reseptör blokajını doğrulamaktadır.

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' lık 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), ADE inhibitörleri (%90), beta blokörler (%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' u, 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' ye kıyasla, eplerenon grubunda %3.4' tür (p < 0.001). Hipokalemi insidansı, plasebo grubunda %1.5' a kıyasla, eplerenon grubunda %0.5' tir (p < 0.001).

Farmakokinetik çalışmalar sırasında elektrokardiyografik değişimler açısından değerlendirilen 147 normal olguda eplerenonun kalp hızı, QRS süresi veya PR ya da QT aralığı üzerinde anlamlı etkisi gözlenmemiştir.

NYHA Sınıf II (Kronik) Kalp Yetmezliği

EMPHASIS-HF (Hafif Kalp Yetmezliği Hastalarının Hastaneye Yatış ve Sağkalımında Eplerenon) çalışmasında, sistolik kalp yetmezliği ve hafif semptomları (NYHA fonksiyonel sınıf II) olan hastalarda standart tedaviye eklendiğinde eplerenonun klinik sonuçlar üzerindeki etkisi incelenmiştir.

En az 55 yaşında, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ≤%30 olan veya >130 milisaniye (msn) QRS süresine ilaveten LVEF ≤%35 olan ve dahil edilmeden önce 6 ay içinde kardiyovasküler (KV) nedenlerle hastaneye yatırılmış ya da en az 250 pg/mL B tipi natriüretik peptid (BNP) plazma düzeyi veya erkeklerde en az 500 pg/mL (kadınlarda 750 pg/mL) N-terminal pro-BNP plazma düzeyi bulunan hastalar dahil edilmiştir. Eplerenon günde bir kez 25 mg dozda başlanmış ve serum potasyum düzeyinin <5.0 mmol/L olması halinde 4 hafta sonra günde bir kez 50 mg' a artırılmıştır. Alternatif olarak, tahmini GFR 30-49 mL/dak/1.73 m^2 ise, eplerenon iki günde bir 25 mg başlanmış ve günde bir kez 25 mg' a artırılmıştır.

Toplamda 2737 hasta, başlangıçta diüretiklerle (%85), ADE inhibitörleriyle (%78), anjiyotensin II reseptör blokörleriyle (%19), beta blokörlerle (%87), anti-trombotik

ilaçlarla (%88), lipid düşürücü ajanlarla (%63) ve dijital glikozidlerle (%27) tedavi dahil, eplerenon tedavisine veya plaseboya randomize edilmiştir (çift kör). Ortalama LVEF ~%26 ve ortalama QRS süresi ~122 msn olmuştur. Hastaların büyük bölümü (%83.4), randomizasyondan önceki 6 ay içinde KV nedenlerle hastaneye yatırılmış ve yaklaşık %50' si kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatırılmıştır. Hastaların yaklaşık %20' sine implante defibrilatör veya kardiyak resenkronizasyon tedavisi uygulanmıştır.

Birincil sonlanım noktası olan kardiyovasküler nedenlerle ölüm veya kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış, eplerenon grubunda 249 hastada (%18.3) ve plasebo grubunda 356 hastada (%25.9) gerçekleşmiştir (RR 0.63, %95 GA, 0.54-0.74; p<0.001). Eplerenonun birincil sonlanım noktası sonuçları üzerindeki etkisi önceden belirlenmiş tüm alt gruplarda tutarlı olmuştur.

İkincil sonlanım noktası olan tüm nedenlere bağlı mortalite eplerenon grubunda 171 hastada (%12.5) ve plasebo grubunda 213 hastada (%15.5) görülmüştür (RR 0.76; %95 GA, 0.62-0.93; p=0.008). KV nedenlerle ölüm, eplerenon grubunda 147 hastada (%10.8) ve plasebo grubunda 185 hastada (%13.5) bildirilmiştir (RR 0.76; %95 GA, 0.61-0.94; p=0.01).

Çalışma sırasında, eplerenon grubunda 158 hastada (%11.8) ve plasebo grubunda 96 hastada (%7.2) hiperkalemi (serum potasyum düzeyi >5.5 mmol/L) bildirilmiştir (p<0.001). Serum potasyum düzeylerinin <4.0 mmol/L olması şeklinde tanımlanan hipokalemi, plasebo ile karşılaştırıldığında eplerenon ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olmuştur (plasebo için %48.4' e kıyasla eplerenon için %38.9, p<0.0001).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Eplerenonun mutlak biyoyararlanımı, 100 mg oral tablet uygulamasından sonra %69' dur. Eplerenon ortalama doruk plazma konsantrasyonlarına oral uygulamadan yaklaşık 1.5 ile 2 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 sanal dağılım hacmi 42-90 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, sakinavir) 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 yarılanma ömrü yaklaşık 3 ila 6 saattir. Sanal 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, EPHESUS çalışmasındaki hastaların bir alt kümesine dayanarak eplerenonun popülasyon farmakokinetik analizinde, kalp yetersizliği olan hastalarda eplerenonun klerensinin sağlıklı yaşlı hastalardakine benzer olduğu gösterilmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

4-16 yaşlarındaki 51 pediyatrik hipertansif hastada yapılan iki çalışmaya ait eplerenon konsantrasyonlarına ilişkin bir popülasyon farmakokinetik modeli, hasta vücut ağırlığının eplerenon dağılım hacmi üzerinde istatistiksel anlamlı bir etkisi olduğunu fakat klerensi üzerinde etkisi bulunmadığını göstermiştir. Daha ağır bir pediyatrik hastada eplerenon dağılım hacminin ve pik maruziyetin benzer vücut ağırlığına sahip bir erişkindekine benzer olduğu tahmin edilmektedir; daha hafif 45 kg' lık bir hastada dağılım hacmi yaklaşık %40 daha düşüktür ve pik maruziyetin tipik erişkinlerdekinden yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Eplerenon tedavisi pediyatrik hastalarda günde bir kez 25 mg olarak başlatılmıştır ve 2 hafta sonra günde iki kez 25 mg'a ve sonunda, klinik olarak endike ise günde iki kez 50 mg' a artırılmıştır; pediyatrik hastalarda bu dozlarda en yüksek gözlenen eplerenon konsantrasyonları günde bir kez 50 mg ile başlayan erişkinlerde gözlenenden belirgin şekilde yüksek olmamıştır.

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 Monohidrat (sığır kaynaklı)
Mikrokristalin Selüloz (E460)
Kroskarmeloz Sodyum (E468)
Hipromeloz (3 cp) (E464)
Sodyum Lorilsülfat
Talk (E553b)
Magnezyum Stearat (E470b)
HPMC 2910/ Hipromeloz 3cP (E464)
HPMC 2910/ Hipromeloz 6 cP (E464)
Titanyum dioksit (E171)
Makrogol/ PEG 400
Polisorbat 80 (E433)
Demir oksit sarısı (E172iii)
Demir oksit kırmızısı (E172ii)

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C' nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Opak polivinil klorür (PVC)/ alüminyum folyo. Her kutu 30 tablet içerir.

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 Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfızer İlaçları Ltd. Şti.
Muallim Naci Cad. No: 55
34347 Ortaköy-İSTANBUL
Tel : 0 212 310 70 00
Faks : 0 212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

136/7

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.05.2013
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ