


0/4

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
INSPRA[®] film-coated tabl.

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INSPRA
ИНСПРА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към И-Л2118/11-12119 разрешение за употреба № 06.01.06	
687/13.12.05	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 25 mg eplerenone.
Всяка таблетка съдържа 50 mg eplerenone.

За помощни вещества виж раздел 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Таблетки от 25 mg: жълти таблетки със стилизиран надпис "Pfizer" от едната страна на таблетката, "NSR" върху "25" от другата страна на таблетката.

Таблетки от 50 mg: жълти таблетки със стилизиран надпис "Pfizer" от едната страна на таблетката, "NSR" върху "50" от другата страна на таблетката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Eplerenone е показан като допълнение към стандартното лечение, включващо бета-блокери за намаляване на риска от сърдечносъдова смъртност и заболяемост при стабилни пациенти с левокамерна дисфункция (LVEF \leq 40%) и клинични данни за сърдечна недостатъчност след скорошен миокарден инфаркт.

4.2 Дозиране и начин на приложение

За индивидуализиране на дозата са налични таблетки от 25 и 50 mg.

Препоръчваната поддържаща доза на eplerenone е 50 mg веднъж дневно. Лечението трябва да бъде започнато с 25 mg веднъж дневно и титрирано до прицелната доза от 50 mg веднъж дневно, за предпочитане в рамките на 4 седмици, като се вземат предвид серумните концентрации на калия (вж. Таблица 1). Лечението с eplerenone обикновено започва в рамките на 3 до 14 дена след остър миокарден инфаркт.

При пациенти със серумен калий > 5.0 mmol/L не трябва да се започва лечение с eplerenone (вж. раздел 4.3).

Серумният калий трябва да бъде измерен преди започване на лечение с eplerenone, през първата седмица и един месец след започване на лечение или промяна на дозата. След това серумният калий трябва да бъде изследван периодически при необходимост.

След започване на лечението дозата трябва да бъде коригирана спрямо концентрацията на серумния калий, както е показано в Таблица 1.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
INSPRA[®] film-coated tabl.

Таблица 1: Таблица за коригиране на дозата след започване на лечение

Серумен калий (mmol/L)	Действие	Коригиране на дозата
< 5.0	Повишаване на дозата	25 mg през ден до 25 mg веднъж дневно 25 mg веднъж дневно до 50 mg веднъж дневно
5.0 – 5.4	Поддържане на дозата	Не е необходима корекция на дозата
5.5 – 5.9	Понижаване на дозата	От 50 mg веднъж дневно до 25 mg веднъж дневно От 25 mg веднъж дневно до 25 mg през ден 25 mg през ден или временно прекратяване на лечението
≥ 6.0	Временно прекратяване на лечението	-

След временно прекратяване на приема на ерлегепопе поради серумен калий ≥ 6.0 mmol/L лечението с ерлегепопе може да бъде подновено в доза 25 mg през ден след спадане на калиевите концентрации под 5.0 mmol/L.

Деца и подрастващи

Липсват данни, за да бъде препоръчана употребата на ерлегепопе в педиатричната популация и следователно употребата му в тази възрастова група не се препоръчва.

Пациенти в напреднала възраст

При пациенти в напреднала възраст не се изисква корекция на началната доза. Поради възрастово-обусловеното понижаване на бъбречната функция рискът от хиперкалиемия нараства при тази група пациенти. Този риск може да нарастне допълнително при придружаващи заболявания, свързани с повишена системна експозиция, в частност при леко до умерено чернодробно увреждане. Препоръчва се периодично мониториране на серумния калий (вж. раздел 4.4).

Бъбречна недостатъчност

При пациенти с леко бъбречно увреждане не е необходима корекция на началната доза. Препоръчва се периодично мониториране на серумния калий (вж. раздел 4.4).
Ерлегепопе не се диализира.

Чернодробна недостатъчност

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не е необходима корекция на началната доза. Поради повишена системна експозиция на ерлегепопе при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане се препоръчва често и редовно мониториране на серумния калий, особено при тези в напреднала възраст (вж. раздел 4.4).

Придружаващо лечение

В случай на придружаващо лечение с леки до умерени инхибитори на CYP3A4, напр. amiodarone, diltiazem и verapamil, началната доза може да бъде 25 mg веднъж дневно. Дозировката не трябва да превишава 25 mg веднъж дневно (вж. раздел 4.5).

Ерлегепопе може да бъде приеман с или без храна (вижте раздел 5.2).

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към ерлегепопе или някое от помощните вещества (вж. раздел 6.1).

- Пациенти с изходна концентрация на серумния калий > 5.0 mmol/L
- Пациенти с умерена то тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 50 mL/min)
- Пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (клас С по Child-Pugh)
- Пациенти, получаващи калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или силни инхибитори на СYP3A4 (напр. itraconazole, ketoconazole, ritonavir, nelfinavir, clarithromycin, telithromycin и nefazodone) (вж.раздел 4.5).

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Хиперкалиемия: Възможно е в съответствие с механизма на действие на eplerenone да настъпи хиперкалиемия. При всички пациенти серумните калиеви концентрации трябва да бъдат мониторирани в началото на лечението и при промяна на дозировката. След това се препоръчва периодично мониториране, особено при пациенти с риск от развитие на хиперкалиемия като пациенти (в напреднала възраст) с бъбречна недостатъчност (вж.раздел 4.2). и пациенти с диабет. Не се препоръчва употреба на калиеви добавки след започване на лечение с eplerenone поради повишен риск от хиперкалиемия. Намаляването на дозата на eplerenone понижава концентрациите на серумния калий. Едно клинично проучване показва, че добавянето на hydrochlorothiazide към терапията с eplerenone противодейства на нарастването на серумния калий.

Нарушена бъбречна функция: Калиевите нива трябва да бъдат редовно мониторирани при пациенти с нарушена бъбречна функция, включително при диабетна микроалбуминурия. Рискът от хиперкалиемия нараства с понижаване на бъбречната функция. Въпреки ограничените данни от проучването EPHEBUS при пациенти с диабет тип 2 и микроалбуминурия при този малък брой пациенти е била наблюдавана повишена честота на хиперкалиемия. Следователно, тези пациенти трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. Eplerenone не се диализира.

Нарушена чернодробна функция: При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (Child Pugh клас А и В) не са били наблюдавани покачвания на серумния калий над 5.5 mmol/L. При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане концентрациите на електролитите трябва да бъдат мониторирани. Употребата на eplerenone при пациенти с тежко чернодробно увреждане не е изследвана и поради това е противопоказана (вж.раздел 4.3).

Индуктори на СYP3A4: Не се препоръчва едновременно приложение на eplerenone и силни индуктори на СYP3A4 (вж.раздел 4.5).

Литий, cyclosporin и tacrolimus трябва да бъдат избягвани по време на лечение с eplerenone (вж.раздел 4.5).

Лактоза: Таблетките съдържат лактоза и не трябва да бъдат прилагани при пациенти с редки вродени проблеми, като непоносимост към галактоза, дефицит на лактаза на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Фармакодинамични взаимодействия

Калий-съхраняващи диуретици и калиеви добавки: Поради повишен риск от хиперкалиемия eplerenone не трябва да бъде прилаган при пациенти, получаващи калий-съхраняващи диуретици и калиеви добавки (вж.раздел 4.3). Калий-съхраняващите диуретици могат да засилят ефекта на антихипертензивни лекарства и други диуретици.

Литий: Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия на eplerenone с литий. Въпреки това при пациенти, получаващи литий едновременно с диуретици и ACE инхибитори, се

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

INSPIRA[®] film-coated tabl.

съобщава за литиева токсичност (вж.раздел 4.4). Едновременното приложение на eplerenone и литий трябва да бъде избягвано. При необходимост от приложение на тази комбинация, трябва да се мониторираат плазмените концентрации на лития (вж.раздел 4.4).

Cyclosporin, tacrolimus: Cyclosporin и tacrolimus могат да доведат до нарушение на бъбречната функция и повишаване на риска от хиперкалиемия. Едновременното приложение на eplerenone и cyclosporin или tacrolimus трябва да бъде избягвано. Ако употребата на cyclosporin и tacrolimus по време на лечение с eplerenone е неизбежна се препоръчва често мониториране на серумния калий и бъбречната функция (вж.раздел 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): Лечението с НСПВС може да доведе до остра бъбречна недостатъчност чрез пряко действие върху гломерулната филтрация, особено при рискови пациенти (в напреднала възраст и/или с дехидратация). Пациенти, получаващи eplerenone и НСПВС, трябва да бъдат адекватно хидратирани, а бъбречната им функция – проконтролирана преди започване на лечението.

Trimethoprim: Едновременното приложение на trimethoprim и eplerenone повишава риска от хиперкалиемия. Серумният калий и бъбречната функция трябва да бъдат мониторирани, особено при пациенти с бъбречно увреждане и в напреднала възраст.

АСЕ инхибитори, ангиотензин-II рецепторни блокери (АРБ): Eplerenone и АСЕ инхибитори или АРБ трябва да бъдат прилагани едновременно с повишено внимание. Комбинирането на eplerenone с тези лекарства може да повиши риска от хиперкалиемия при пациенти с риск от увредена бъбречна функция, напр. При пациенти в напреднала възраст. Препоръчва се чест контрол на серумния калий и бъбречната функция.

Алфа-1-блокери (напр., prazosin, alfuzosin): При комбиниране на алфа-1-блокери с eplerenone съществува потенциал за засилен хипотензивен ефект и/или постурална хипотония. При едновременно приложение на алфа-1-блокери се препоръчва клинично наблюдение за постурална хипотония.

Трициклични антидепресанти, невролептици, amifostine, baclofene: Едновременното приложение на тези лекарства с eplerenone може потенциално да повиши антихипертензивните ефекти и риска от постурална хипотония.

Глюкокортикоиди, tetracosactide: Едновременното приложение на тези лекарства с eplerenone може потенциално да понижи антихипертензивните ефекти (задръжка на натрий и течности).

Фармакокинетични взаимодействия

Проучвания *in vitro* показват, че eplerenone не е инхибитор на CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4 изоензими. Eplerenone не е субстрат или инхибитор на Р-гликопротеин.

Digoxin: Системната експозиция (AUC) към digoxin нараства с 16% (90% CI: 4% - 30%) при едновременно приложение на eplerenone. Налага се повишено внимание при дозиране на digoxin близо до горната граница на терапевтичния диапазон.

Warfarin: Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия с warfarin. Необходимо е повишено внимание при дозиране на warfarin близо до горната граница на терапевтичния диапазон.

Субстрати на CYP3A4: Резултатите от фармакокинетични проучвания с тест-субстрати на CYP3A4, напр. midazolam и cisapride, не са показали значими фармакокинетични взаимодействия при едновременно приложение на тези лекарства и eplerenone.

Инхибитори на CYP3A4:

- Мощни инхибитори на CYP3A4: При едновременно приложение на еplerenone и лекарства, инхибиращи ензима CYP3A4, могат да настъпят значими фармакокинетични взаимодействия. Мощен инхибитор на CYP3A4 (ketoconazole 200 mg два пъти дневно) е довел до 441%-но покачване с на AUC на еplerenone (вж. раздел 4.3). Едновременната употреба на еplerenone и мощни инхибитори на CYP3A4, като ketoconazole, itraconazole, ritonavir, nelfinavir, clarithromycin, telithromycin и nefazadone е противопоказано (вж. раздел 4.3).

- Леки до умерени инхибитори на CYP3A4: Едновременното приложение с erythromycin, saquinavir, amiodarone, diltiazem, verapamil и fluconazole е довело до значими фармакокинетични взаимодействия с нарастване на AUC от порядъка на 98% до 187%. Следователно, дозировката на еplerenone не трябва да превишава 25 mg при едновременно приложение на леки до умерени инхибитори на CYP3A4 и еplerenone (вж. раздел 4.2).

Индуктори на CYP3A4: Едновременното приложение на жълт кантарион (мощен индуктор на CYP3A4) и еplerenone е предизвикало понижаване на AUC на еplerenone с 30%. По-изразено понижаване на AUC на еplerenone може да настъпи при още по-мощни индуктори на CYP3A4 като rifampicin. Поради риска от понижена ефикасност на еplerenone едновременното приложение на силни CYP3A4 индуктори (rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, жълт кантарион) и еplerenone не се препоръчва (вж. раздел 4.4).

Антиациди: Въз основа на резултатите от фармакокинетично клинично проучване не се очаква значимо взаимодействие при едновременно приложение на антиациди и еplerenone.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност: Липсват достатъчно данни за употребата на еplerenone при бременни жени. Проучвания при животни не показват преки или непреки неблагоприятни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното развитие, раждането и постнаталното развитие (вж. раздел 5.3). Необходимо е внимание при предписване на еplerenone на бременни жени.

Кърмене: Не е известно дали еplerenone се екскретира в майчиното мляко при човека след перорално приложение. Предклинични данни, обаче, показват, че еplerenone и/или метаболити се установяват в майчино мляко при плъхове и че новородени плъхове, изложени чрез този път, се развиват нормално. Поради неизвестния потенциал за неблагоприятни ефекти върху кърмачето трябва да се вземе решение дали да бъде спряно кърменето или лекарството, като се вземе предвид значението на лекарството за майката.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за влиянието на еplerenone върху способността за управление на МПС или работа с машини. Еplerenone не предизвиква сънливост или нарушение на когнитивните функции, но при управление на МПС или работа с машини трябва да се вземе предвид, че по време на лечението е възможна поява на замаяване.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

В проучването EPHEMUS оценяващо ефикасността и преживяемостта при приложение на еplerenone при сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт (Eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study) общата честота на нежелани лекарствени реакции, съобщавана при еplerenone (78.9%) е била сходна с плацебо (79.5%). Честотата на прекъсване на лечението поради нежелани лекарствени реакции в това проучване е била 4.4% при пациенти, получаващи еplerenone, и 4.3% при пациенти, получаващи плацебо.

Посочените по-долу нежелани лекарствени реакции са взети от проучването EPHEMUS и включват тези, при които се подозира връзка с лечението и са повече отколкото при плацебо или

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
INSPRA[®] film-coated tabl.

тези, които са сериозни и са значително повече отколкото при плацебо. Нежеланите лекарствени реакции са дадени по органи и системи и по абсолютна честота. Определени са като: чести > 1/100, <1/10 и нечести >1/1000, < 1/100.

Разстройства, засягащи кръвта и лимфната система

Нечести: еозинофилия

Разстройства на метаболизма и храненето

Чести: хиперкалиемия

Нечести: дехидратация, хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, хипонатриемия

Психични разстройства

Нечести: безсъние

Разстройства, засягащи нервната система

Чести: виене на свят

Нечести: главоболие

Сърдечни разстройства

Нечести: предсърдно мъждене, миокарден инфаркт, левостранна сърдечна недостатъчност

Съдови разстройства

Чести: хипотония

Нечести: постурална хипотония, артериална тромбоза в долните крайници

Разстройства, засягащи дишането, гърдния кош и медиастинума

Нечести: фарингит

Гастроинтестинални разстройства

Чести: диария, гадене

Нечести: флатуленция, повръщане

Разстройства, засягащи кожата и подкожните тъкани

Нечести: пруритус, повишена потливост

Разстройства, засягащи скелетната мускулатура и съединителната тъкан

Нечести: болки в гърба, крампи на долните крайници

Бъбречни и микционни разстройства

Чести: нарушена бъбречна функция

Общи и локални промени в мястото на приложение

Нечести: астения, неразположение

Промени в лабораторните изследвания

Нечести: повишена урея, повишен креатинин

Инфекции и паразити

Нечести: пиелонефрит

В проучването EPHEBUS са били наблюдавани числено повече случаи на инсулт в групата пациенти в напреднала възраст (≥ 75 години). Разликата между честотата на инсулта в групата с ерлегепопе (30) и тази с плацебо (22) обаче не показва статистическа значимост.

4.9. Предозиране

Не са съобщавани случаи на предозиране на ерлегепопе при хора. Най-вероятните очаквани прояви на предозиране при човека биха могли да бъдат хипотония или хиперкалиемия. Ерлегепопе не може да бъде отстранен чрез хемодиализа. Доказано е, че ерлегепопе се свързва екстензивно с активен въглен. При настъпване на симптоматична хипотония трябва се започне поддържащо лечение. При развитие на хиперкалиемия трябва да бъде започнато стандартно лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: алдостеронови антагонисти, АТС код: C03DA04

Ерлегепопе има относителна селективност за свързване с рекомбинантните човешки минералкортикоидни рецептори в сравнение с неговото свързване с рекомбинантните човешки глюкокортикоидни, прогестеронови и андрогенни рецептори. Ерлегепопе предотвратява свързването на алдостерон, ключов хормон от ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС), която участва в регулацията на кръвното налягане и патофизиологията на сърдечносъдовите заболявания.

Доказано е, че ерлегепопе предизвиква трайно покачване на плазмения ренин и серумния алдостерон съответстващо на инхибиране на отрицателната регулаторна обратна връзка, упражнявана от алдостерона върху рениновата секреция. Повишените по тази причина плазмена ренинова активност и циркулиращи нива на алдостерон не преодоляват ефектите на ерлегепопе.

В проучвания с флексибилни дози при хронична сърдечна недостатъчност (II-IV клас по NYHA) добавянето на ерлегепопе към стандартното лечение е довело до очаквани доза-зависими покачвания на алдостерона. По същия начин в кардиореналното подпроучване на EPHEBUS лечението с ерлегепопе е довело до сигнификантно покачване на алдостерона. Тези резултати потвърждават блокадата на минералкортикоидния рецептор сред тези популации.

Ерлегепопе беше проучен в проучването за ефикасност и преживяемост при приложение на ерлегепопе при сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт (Eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure study (EPHEBUS)). EPHEBUS е двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с продължителност 3 години при 6632 пациенти с остър миокарден инфаркт (МИ), левокамерна дисфункция (според измерената левокамерна фракция на изтлаксване [LVEF] $\leq 40\%$) и клинични прояви на сърдечна недостатъчност. В рамките на 3 до 14 дни (средно 7 дена) след остър МИ пациентите са получили ерлегепопе или плацебо в допълнение към стандартно лечение в начална доза 25 mg веднъж дневно, титрирана до прицелната доза от 50 mg веднъж дневно след 4 седмици, при условие че серумният калий е бил < 5.0 mmol/L. По време на проучването пациентите са получавали стандартно лечение, включително ацетилсалицилова киселина (92%), ACE инхибитори

(90%), бета-блокери (83%), нитрати (72%), бримкови диуретици (66%) или инхибитори на HMG CoA редуктазата (60%).

Първичните крайни цели в проучването EPHEBUS са обща смъртност и комбинирана крайна цел за сърдечно-съдова (СС) смърт или хоспитализация; 14.4% от пациентите, получаващи ерлегепопе, и 16.7% от пациентите, получаващи плацебо, са починали (обща смъртност), докато 26.7% от пациентите, получаващи ерлегепопе, и 30.0%, получаващи плацебо са постигнали до комбинираната крайна цел за СС смърт или хоспитализация. По този начин, в проучването EPHEBUS ерлегепопе е понижил общата смъртност спрямо плацебо с 15% (RR 0.85; 95% CI, 0.75-0.96; p=0.008), предимно чрез намаляване на СС смъртност. Ерлегепопе е намалил риска от СС смърт или СС хоспитализация с 13% (RR 0.87; 95% CI, 0.79-0.95; p=0.002). Абсолютната редукция на риска за крайните цели обща смъртност и СС смърт/хоспитализация е съответно 2.3% и 3.3%. Клинична ефикасност е демонстрирана предимно при започване на лечение с ерлегепопе при пациенти < 75-годишна възраст. Ползата от лечението при пациенти на възраст над 75 години е неясна. При сигнификантно по-голям дял пациенти, получаващи ерлегепопе, в сравнение с плацебо е настъпило подобрене или запазване на функционалния клас по NYHA. Честотата на хиперкалиемията е била 3.4% в групата с ерлегепопе спрямо 2.0% в плацебо-групата (p < 0.001).

Честотата на хипокалиемията е била 0.5% в групата на ерлегепопе спрямо 1.5% в групата на плацебо (p < 0.001).

При 147 здрави лица, оценени за електрокардиографски промени по време на фармакокинетични проучвания, не са наблюдавани постоянно сходни ефекти на ерлегепопе върху сърдечната честота и продължителността на QRS или PR или QT интервалите.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение:

Абсолютната бионаличност на ерлегепопе е неизвестна. Максимални плазмени концентрации се достигат след около 2 часа. Както максималните плазмени концентрации (C_{max}), така и площта под кривата (AUC) са пропорционални на дозата при дозировки от 10 до 100 mg и по-слабо пропорционални при дози над 100 mg. Равновесни концентрации се достигат в рамките на 2 дена. Абсорбцията не се влияе от храна.

Свързването на ерлегепопе с плазмените протеини е около 50% и е предимно с алфа-1-кисели гликопротеини. Явният обем на разпределение при равновесни концентрации се изчислява на 50 (± 7) L. Ерлегепопе не се свързва преференциално с еритроцитите.

Метаболизъм и екскреция:

Метаболизмът на ерлегепопе се осъществява главно чрез CYP3A4. В човешката плазма не са идентифицирани активни метаболити на ерлегепопе.

По-малко от 5% от дозата на ерлегепопе се открива в непроменен вид в урината и изпражненията. След единична перорална доза от радиоактивно-белязано лекарство приблизително 32% от дозата се екскретира в изпражненията, а приблизително 67% се екскретира в урината. Времето на елиминационния полуживот на ерлегепопе е приблизително 3 до 5 часа. Явният плазмен клирънс е приблизително 10 L/hr.

Специфични популации

Възраст, пол и раса: Фармакокинетиката на ерлегепопе в доза от 100 mg веднъж дневно е била изследвана при по-възрастни (≥ 65 години), при мъже и жени и при черната раса. Фармакокинетиката на ерлегепопе не се различава сигнификантно при мъже и жени. При равновесни концентрации при лица в напреднала възраст има нарастване на C_{max} (22%) и AUC (45%) в сравнение с лица в млада възраст (18 – 45 години). При равновесни плазмени концентрации C_{max} е с 19% по-ниска, а AUC – с 26% по-ниска при чернокожи лица (вж. раздел 4.2).

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

INSPRA[®] film-coated tabl.

Бъбречна недостатъчност: Фармакокинетиката на ерлегепопе е оценена при пациенти с различна степен на бъбречна недостатъчност и при пациенти на хемодиализа. В сравнение с контролни лица равновесните AUC и C_{max} са съответно с 38% и 24% по-високи при пациенти с тежко бъбречно увреждане и съответно с 26% и 3% по-ниски при пациенти на хемодиализа. Не е наблюдавана корелация между плазменния клирънс на ерлегепопе и креатининовия клирънс. Ерлегепопе не се диализира (вж. раздел 4.4).

Чернодробна недостатъчност: Фармакокинетиката на ерлегепопе 400 mg е изследвана при пациенти с умерено (Child-Pugh клас B) чернодробно увреждане и сравнена с тази при здрави доброволци. Равновесните C_{max} и AUC на ерлегепопе са съответно с 3.6% и с 42% по-високи (вж. раздел 4.2). Тъй като употребата на ерлегепопе не е изследвана при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, това лекарство е противопоказано при тази група пациенти (вж. раздел 4.3).

Сърдечна недостатъчност: Фармакокинетиката на ерлегепопе 50 mg е оценена при пациенти със сърдечна недостатъчност (II-IV клас по NYHA). В сравнение със съответни по възраст, телесно тегло и пол здрави лица равновесните AUC и C_{max} при пациенти със сърдечна недостатъчност са съответно с 38% и с 30% по-високи. В съответствие с тези резултати популационният фармакокинетичен анализ на ерлегепопе, направени въз основа на данните при подгрупа пациенти от проучването EPHESUS показва, че клирънсът на ерлегепопе при пациенти със сърдечна недостатъчност е сходен с този при здрави лица в напреднала възраст.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклинични проучвания за фармакологична безопасност, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност не са разкрили специфични рискове при хора.

При проучвания за токсичност на многократни дози е била наблюдавана атрофия на простатата при плъхове и кучета при нива на експозиция леко над нивата при клинична експозиция. Простатните промени не са били свързани с неблагоприятни функционални последици. Клиничното значение на тези данни е неясно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

6.1. Списък на помощните вещества

Съцевина на таблетката:

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose (E460i)
Croscarmellose sodium (E466)
Hypromellose (E464)
Sodium laurilsulfate
Talc (E553b)
Magnesium stearate (E470b)

Обвивка на таблетката:

Opadry yellow:
Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 400
Polysorbate 80 (E433)
Iron oxide yellow (E172)
Iron oxide red (E172)

6.2 Физико-химични несъвместимости

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
INSPRA[®] film-coated tabl.

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Няма.

6.5 Вид на опаковката и съдържание

Непрозрачни PVC/Al блистери, съдържащи 10, 20, 28, 30, 50, 100 или 200 таблетки.

Непрозрачни PVC/Al перфорирана единична доза блистери, съдържащи 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 100 x 1 или 200 x 1 (10 опаковки от 20 x 1) таблетки.

6.6 Препоръки при употреба

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Enterprises SARL
Rond-point du Kirchberg, 51, Avenue J.F. Kennedy,
L-1855 Luxembourg
G. D. of Luxembourg

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА РЕГИСТРАЦИЯ/ПРЕРЕГИСТРАЦИЯ

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА