

9. marts 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Eplerenon "Accord", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

29401

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Eplerenon "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 25 mg eller 50 mg eplerenon.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 25 mg tablet indeholder 19 mg lactosemonohydrat.

Hver 50 mg tablet indeholder 38 mg lactosemonohydrat.

(se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

25 mg

Gul, rombeformet, bikonveks, filmovertrukket tablet med “E1” præget på den ene side og uden prægning på den anden side.

Den filmovertrukne tablets længde, bredde og tykkelse er henholdsvis 7,20 ±0,3 mm, 6,40 ±0,3 mm og 3,15 ±0,3 mm.

50 mg

Gul, rombeformet, bikonveks, filmovertrukket tablet med “E2” præget på den ene side og uden prægning på den anden side.

Den filmovertrukne tablets længde, bredde og tykkelse er henholdsvis 9,00 ±0,3 mm, 8,10 ±0,3 mm og 4,25 ±0,3 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Eplerenon er indiceret til

* som tillæg til standardbehandling, inklusive betaantagonist, for at reducere risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet hos stabile patienter med venstre ventrikel dysfunktion (LVEF ≤ 40 %) og kliniske tegn på hjertesvigt efter nyligt myokardieinfarkt.
* som tillæg til optimal standardbehandling, for at reducere risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet hos voksne patienter med New York Heart Association (NYHA) klasse II (kronisk) hjertesvigt og venstre ventrikel systolisk dysfunktion (LVEF ≤ 30 %) (se pkt. 5.1).

**4.2** **Dosering og administration**

**Dosering**

Styrkerne 25 mg og 50 mg er tilgængelige for individuel dosisjustering. Den maksimale dosis er 50 mg daglig.

Patienter med hjertesvigt efter myokardieinfarkt

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis af eplerenon er 50 mg en gang daglig. Behandlingen bør initieres med 25 mg en gang daglig og titreres op til 50 mg en gang daglig, helst i løbet af 4 uger, afhængigt af serumkaliumniveauet (se tabel 1). Eplerenonbehandling skal sædvanligvis initieres inden for 3-14 dage efter et akut myokardieinfarkt.

Patienter med NYHA klasse II (kronisk) hjertesvigt

Til patienter med kronisk hjertesvigt NYHA klasse II bør behandlingen initieres med en dosis på 25 mg en gang daglig og titreres op til 50 mg en gang daglig, helst i løbet af 4 uger, afhængigt af serumkaliumniveauet (se tabel 1 og pkt. 4.4).

Patienter med serumkalium > 5,0 mmol/l bør ikke påbegynde behandling med eplerenon (se pkt. 4.3).

Serumkalium bør måles, før eplerenonbehandlingen initieres, inden for den første uge og 1 måned efter behandlingens start eller efter dosisjustering. Serumkalium bør herefter måles jævnligt efter behov.

Efter initiering af behandling bør dosis justeres i forhold til serumkaliumniveauet som anført i tabel 1.

Tabel 1: Dosisjustering efter initiering

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Serumkalium (mmol/l)** | **Handling** | **Dosisjustering** |
| < 5,0 | Øge | 25 mg EOD\* til 25 mg OD |
| 25 mg OD til 50 mg OD |
| 5,0-5,4 | Vedligeholde | Ingen dosisjustering |
| 5,5-5,9 | Reducere | 50 mg OD til 25 mg OD |
| 25 mg OD til 25 mg EOD\* |
| 25 mg EOD\* til seponering |
| ≥ 6,0 | Seponere | Ikke relevant |

\* EOD: Hver anden dag

Efter seponering af eplerenon på grund af serumkalium ≥ 6,0 mmol/l kan eplerenonbehandlingen startes igen med en dosis på 25 mg hver anden dag, så snart kaliumværdien er faldet til under 5,0 mmol/l.

Pædiatrisk population

Eplerenons sikkerhed og virkning hos børn og unge er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2.

Ældre

Justering af initialdosis hos ældre er ikke nødvendig. Der er en øget risiko for hyperkaliæmi hos ældre patienter på grund af aldersbestemt nedsættelse af nyrefunktionen. Denne risiko kan øges yderligere, når der også er andre samtidige sygdomme til stede, som øger den systemiske eksponering, især ved mildt til moderat nedsat leverfunktion. Det anbefales at monitorere serumkalium jævnligt (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Justering af initialdosis er ikke nødvendig hos patienter med mildt nedsat nyrefunktion. Det anbefales at monitorere serumkalium jævnligt og justere dosis i henhold til tabel 1.

Patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCl 30-60 ml/min.) bør starte med en dosis på 25 mg hver anden dag, og dosis bør justeres i forhold til kaliumværdien (se tabel 1). Det anbefales at monitorere serumkalium jævnligt (se pkt. 4.4).

Der er ingen erfaring hos patienter med CrCl < 50 ml/min. med hjertesvigt efter myokardieinfarkt. Eplerenon skal anvendes med forsigtighed hos disse patienter. Doser over 25 mg daglig er ikke undersøgt hos patienter med CrCl < 50 ml/min.

Anvendelse til patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCl < 30 ml/min.) er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Eplerenon er ikke dialyserbart.

Nedsat leverfunktion

Justering af initialdosis er ikke nødvendig hos patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion. På grund af en øget systemisk eksponering for eplerenon hos patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion anbefales det at monitorere serumkalium hyppigt og regelmæssigt hos disse patienter, især hos ældre (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling

I tilfælde af samtidig behandling med milde til moderate CYP3A4-hæmmere, f.eks. amiodaron, diltiazem og verapamil, kan en dosis på 25 mg en gang daglig initieres. Dosis bør ikke overskride 25 mg en gang daglig (se pkt. 4.5).

**Administration**

Eplerenon kan administreres med eller uden mad (se pkt. 5.2). Tabletterne skal synkes hele med rigeligt vand.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Patienter med serumkalium > 5,0 mmol/l ved initiering.
* Patienter med svær nyreinsufficiens (eGFR <30 ml pr. minut pr. 1,73 m2).
* Patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C).
* Patienter, der anvender kaliumbesparende diuretika eller stærke CYP 3A4-hæmmere (f.eks. itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, clarithromycin, telithromycin og nefazodon) (se pkt. 4.5).
* Samtidig brug af eplerenon og en kombination af en angiotensinkonverterende enzymhæmmer (ACE-hæmmer) og en angiotensin II-receptorantagonist (AIIRA).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Hyperkaliæmi

I overensstemmelse med virkningsmekanismen kan hyperkaliæmi opstå med eplerenon. Serumkaliumniveauet skal monitoreres hos alle patienter, når behandlingen initieres, og ved ændring i dosis. Det anbefales derefter jævnligt at monitorere serumkalium, især hos patienter med risiko for udvikling af hyperkaliæmi, som f.eks. ældre patienter, patienter med nyreinsufficiens (se pkt. 4.2) og patienter med diabetes. Anvendelse af kaliumtilskud efter start af eplerenonbehandling anbefales ikke på grund af øget risiko for hyperkaliæmi. Dosisreduktion af eplerenon viser et fald i serumkaliumværdierne. Et studie viser, at tillæg af hydrochlorthiazid til eplerenonbehandlingen udligner stigninger i serumkalium.

Risikoen for hyperkaliæmi kan øges, når eplerenon anvendes sammen med en ACE-hæmmer og/eller AIIRA). Kombinationen af en angiotensinkonverterende enzymhæmmer (ACE-hæmmer) og en angiotensin II-receptorantagonist (AIIRA) med eplerenon bør ikke anvendes (se pkt. 4.3 og 4.5).

Nedsat nyrefunktion

Kaliumværdierne bør monitoreres regelmæssigt hos patienter med nedsat nyrefunktion, inklusive diabetisk mikroalbuminuri. Risikoen for hyperkaliæmi øges med faldende nyrefunktion. Mens data fra Eplerenon Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) hos patienter med type 2-diabetes og mikroalbuminuri er begrænset, ses en stigning i forekomsten af hyperkaliæmi hos et lille antal patienter. Disse patienter bør derfor behandles med forsigtighed. Eplerenon fjernes ikke ved hæmodialyse.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke set stigninger i serumkalium over 5,5 mmol/l hos patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B). Elektrolytværdier bør monitoreres hos patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion. Anvendelse af eplerenon hos patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke evalueret og er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.2 og 4.3).

CYP3A4-induktorer

Samtidig administration af eplerenon og stærke CYP3A4-hæmmere anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Lithium, ciclosporin og tacrolimus

Lithium, ciclosporin og tacrolimus bør undgås under behandling med eplerenon (se pkt. 4.5).

Lactose

Tabletterne indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med sjælden arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (total lactase deficiency) eller glucose/galactosemalapsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Farmakodynamiske interaktioner

*Kaliumbesparende diuretika og kaliumtilskud*

På grund af øget risiko for hyperkaliæmi må eplerenon ikke anvendes hos patienter, der samtidig får andre kaliumbesparende diuretika og kaliumtilskud (se pkt. 4.3). Kaliumbesparende diuretika kan også forstærke virkningen af antihypertensiva og andre diuretika.

*ACE-hæmmere, AIIRA'er*

Risikoen for hyperkaliæmi kan øges ved samtidig anvendelse af eplerenon og en ACE-hæmmer og/eller en AIIRA. Tæt monitorering af serumkalium og nyrefunktionen anbefales, især hos patienter med risiko for nedsat nyrefunktion, f.eks. ældre. Den tredobbelte kombination med en ACE-hæmmer og en AIIRA med eplerenon bør ikke anvendes (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Lithium*

Der er ikke udført lægemiddelinteraktionsstudier med eplerenon og lithium. Der er imidlertid set lithiumtoksicitet hos patienter, der anvender lithium samtidig med diuretika og ACE-hæmmere (se pkt. 4.4). Samtidig anvendelse af eplerenon og lithium bør undgås. Hvis denne kombination er nødvendig, bør lithiumplasmakoncentrationerne monitoreres (se pkt. 4.4).

*Ciclosporin, tacrolimus*

Ciclosporin og tacrolimus kan føre til nedsat nyrefunktion og øget risiko for hyperkaliæmi. Samtidig anvendelse af eplerenon og ciclosporin eller tacrolimus bør undgås. Hvis ciclosporin og tacrolimus er nødvendig under eplerenonbehandling, anbefales tæt monitorering af serumkalium og nyrefunktionen (se pkt. 4.4).

*Non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID'er)*

Akut nyresvigt kan forekomme hos risikopatienter (ældre, dehydrerede patienter, der bruger diuretika, med nedsat nyrefunktion) på grund af nedsat glomerulær filtrering (hæmning af vasodilaterende prostaglandiner på grund af initiering af ikke-steroide antiinflammatoriske lægemidler). Disse effekter er generelt reversible. Derudover kan der være en reduktion af den antihypertensive effekt. Hydrere patienten og overvåg nyrefunktionen ved begyndelsen af behandlingen og regelmæssigt under kombinationen (se pkt. 4.2 og 4.4.).

*Trimethoprim*

Samtidig anvendelse af eplerenon og trimethoprim øger risikoen for hyperkaliæmi. Serumkalium og nyrefunktionen bør monitoreres, især hos patienter med nedsat nyrefunktion og hos ældre.

*Alfa-1-antagonister (f.eks. prazosin, alfuzosin)*

Når alfa-1-antagonister kombineres med eplerenon, er der mulighed for øget hypotensiv virkning og/eller postural hypotension. Klinisk monitorering for postural hypotension anbefales under samtidig behandling med alfa-1-antagonister.

*Tricykliske antidepressiva, neuroleptika, amifostin, baclofen*

Samtidig anvendelse af eplerenon og disse lægemidler kan muligvis øge de antihypertensive virkninger og risikoen for postural hypotension.

*Glucokortikoider, tetracosactid*

Samtidig anvendelse af eplerenon og disse lægemidler kan muligvis nedsætte de antihypertensive virkninger (natrium- og væskeretention).

Farmakokinetiske interaktioner

In vitro-studier tyder på, at eplerenon ikke er en hæmmer af CYP1A2-, CYP2C19-, CYP2C9-, CYP2D6- eller CYP3A4-insoenzymer. Eplerenon er ikke et substrat eller en hæmmer af P-Glycoprotein.

*Digoxin*

Systemisk eksponering (AUC) for digoxin øges med 16 % (90 % CI: 4 %-30 %) ved samtidig anvendelse af eplerenon. Forsigtighed tilrådes, når digoxin doseres nær den øvre terapeutiske grænse.

*Warfarin*

Der er ikke set klinisk betydende farmakokinetisk interaktion med warfarin. Forsigtighed tilrådes, når warfarin anvendes i doser nær den øvre terapeutiske grænse.

*CYP3A4-substrater*

Resultater af farmakokinetiske studier med CYP3A4-substrater, dvs. midazolam og cisaprid, viste ingen betydende farmakokinetiske interaktioner, når disse lægemidler anvendtes samtidig med eplerenon.

*CYP3A4-hæmmere*

* Stærke CYP3A4-hæmmere: Betydende farmakokinetiske interaktioner kan opstå, når eplerenon anvendes samtidig med lægemidler, der hæmmer CYP3A4-enzymet. En stærk CYP3A4-hæmmer (ketoconazol 200 mg to gange daglig) førte til en stigning i AUC af eplerenon på 441 % (se pkt. 4.3). Samtidig anvendelse af eplerenon og stærke CYP3A4-hæmmere som f.eks. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, nelfinavir, clarithromycin, telithromycin og nefazadon er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
* Milde til moderate CYP3A4-hæmmere: Samtidig anvendelse af erythromycin, saquinavir, amiodaron, diltiazem, verapamil eller fluconazol har ført til betydende farmakokinetiske interaktioner med stigninger i AUC anført i rækkefølge fra 98 % til 187 %. Eplerenondosis bør derfor ikke overstige 25 mg daglig, når eplerenon anvendes samtidig med milde til moderate CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.2).

*CYP3A4-induktorer*

Samtidig anvendelse af prikbladet perikon (en stærk CYP3A4-induktorinducer) og eplerenon førte til et fald på 30 % i eplerenons AUC. Et mere udtalt fald i eplerenons AUC kan opstå med stærkere CYP3A4-induktorer, f.eks. rifampicin. På grund af risiko for nedsat effekt af eplerenon kan samtidig anvendelse af stærke CYP3A4-induktorer (rifampicin, carbamazepin, fenytoin, phenobarbital, prikbladet perikon) og eplerenon ikke anbefales (se pkt. 4.4).

*Antacida*

På baggrund af resultaterne af et farmakokinetisk klinisk studie forventes ingen betydende interaktion, når antacida anvendes samtidig med eplerenon.

**4.6** **Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data vedrørende fertilitet.

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data vedrørende brug af eplerenon til gravide. Dyreforsøg tyder ikke på direkte eller indirekte skadelige virkninger på svangerskab, embryoføtal udvikling, fødsel og postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Eplerenon bør anvendes med forsigtighed til gravide.

Amning

Det vides ikke, om eplerenon udskilles i modermælk hos mennesker efter oral indtagelse. Prækliniske data viser imidlertid, at eplerenon og/eller metabolitter findes i modermælk hos rotter, og at rotteafkom eksponeret ad denne vej udvikles normalt. Eftersom muligheden for bivirkninger hos spædbarnet er ukendt, skal det besluttes, om amning skal ophøre, eller om behandlingen skal afbrydes, under hensyntagen til vigtigheden af lægemidlet for moderen.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Eplerenon forårsager ikke døsighed eller nedsættelse af den kognitive funktion, men når man fører motorkøretøj eller betjener maskiner, bør man være opmærksom på, at eplerenon kan give svimmelhed under behandlingen.

**4.8 Bivirkninger**

I to studier (EPHESUS og Eplerenon i Mild Patienter indlæggelse

og Survival Study i Heart Manglende [EMPHASIS-HF]) var den samlede incidens af bivirkninger med eplerenon den samme som for placebo.

De nedenfor nævnte bivirkninger er bivirkninger med formodet sammenhæng til behandlingen, og hvor bivirkningerne forekommer hyppigere end for placebo eller er rapporteret efter markedsføring. Bivirkningerne er anført efter organklasse og absolut hyppighed. Hyppighederne er defineret som:

Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000),

ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2: Bivirkningshyppighed ved placebokontrollerede forsøg med eplerenon

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse i henhold til MedDRA** | **Bivirkning** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | |
| Ikke almindelig | pyelonephritis, infektion, faryngitis |
| **Blod og lymfesystem** | |
| Ikke almindelig | eosinofili |
| **Det endokrine system** | |
| Ikke almindelig | hypothyroidisme |
| **Metabolisme og ernæring** | |
| Almindelig | hyperkaliæmi (se pkt. 4.3 og 4.4).  hyperkolesterolæmi |
| Ikke almindelig | hyponatriæmi, dehydrering, hypertriglyceridæmi |
| **Psykiske forstyrrelser** | |
| Almindelig | søvnløshed |
| **Nervesystemet** | |
| Almindelig | svimmelhed, synkope, hovedpine |
| Ikke almindelig | hypoæstesi |
| **Hjerte** | |
| Almindelig | venstresidigt hjertesvigt, atrieflimren |
| Ikke almindelig | takykardi |
| **Vaskulære sygdomme** | |
| Almindelig | hypotension |
| Ikke almindelig | arteriel trombose i ekstremiteter, ortostatisk hypotension |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | |
| Almindelig | hoste |
| **Mave-tarm-kanalen** | |
| Almindelig | diarré, kvalme, obstipation, opkastning |
| Ikke almindelig | flatulens |
| **Hud og subkutane væv** | |
| Almindelig | udslæt, kløe |
| Ikke almindelig | hyperhidrose, angioødem |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | |
| Almindelig | muskelkramper, rygsmerter |
| Ikke almindelig | muskuloskeletale smerter |
| **Nyrer og urinveje** | |
| Almindelig | nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 4.5) |
| **Lever og galdeveje** | |
| Ikke almindelig | cholecystitis |
| **Det reproduktive system og mammae** | |
| Ikke almindelig | gynækomasti |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | |
| Almindelig | asteni |
| Ikke almindelig | utilpashed |
| **Undersøgelser** | |
| Almindelig | stigning i carbamid (BUN), øget blodkreatinin |
| Ikke almindelig | nedsat epidermal vækstfaktor, stigning i blodglucose |

I EPHESUS-studiet sås numerisk flere tilfælde af apopleksi i gruppen med meget ældre (> 75 år). Der er imidlertid ingen statistisk signifikant forskel mellem hyppigheden af apopleksi i eplerenongruppen (30) versus placebogruppen (22). I EMPHASIS-HF-studiet var antallet af apopleksitilfælde i gruppen af meget ældre (≥ 75 år) 9 i eplerenongruppen og 8 i placebogruppen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering med eplerenon hos mennesker. Det mest sandsynlige tegn på overdosering hos mennesker er hypotension eller hyperkaliæmi. Eplerenon kan ikke fjernes ved hæmodialyse. Eplerenon bindes i udstrakt grad til kul. Hvis der opstår systematisk hypotension, bør understøttende behandling initieres. Standardbehandling initieres ved udvikling af hyperkaliæmi.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Aldosteronantagonister. ATC-kode: C 03 DA 04.

Virkningsmekanisme

Eplerenon har en relativ selektivitet i bindingen af rekombinant humant mineralkortikoid-receptorer sammenlignet med dets binding til rekombinant humant glucokortikoid, progesteron og androgenreceptorer. Eplerenon forhindrer bindingen af aldosteron, et nøglehormon i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS), som medinddrages i reguleringen af blodtrykket og patofysiologien af hjerte-kar-sygdomme.

Farmakodynamisk virkning

Eplerenon har vist sig at frembringe vedholdende stigninger i plasmarenin og serumaldosteron, som er i overensstemmelse med hæmningen af den negative regulatoriske tilbagekobling af aldosteron på reninsekretionen. Den deraf fremkaldte øgede plasmareninaktivitet og de cirkulerende aldosteronninveauer ophæver ikke eplerenons effekt.

I dosisresponsstudier af kronisk hjertesvigt (NYHA-klassifikation II-IV) resulterer tillæg af eplerenon til standardbehandling i forventede dosisafhængige stigninger i aldosteron. Tilsvarende ses i et kardiorenalt substudie af EPHESUS, at eplerenonbehandling fører til en signifikant stigning i aldosteron. Disse resultater bekræfter blokaden af mineralokortikoidreceptoren i disse populationer.

Eplerenon blev undersøgt i EPHESUS. EPHESUS var et dobbeltblindet, placebokontrolleret studie af 3 års varighed hos 6632 patienter med akut myokardieinfarkt, reduceret venstresidig ventrikelfunktion (som blev målt ved venstresidig ventrikeluddrivningsfraktion [LVEF] ≤40 %) samt kliniske tegn på hjertesvigt. Inden for 3-14 dage (median 7 dage) efter et akut myokardieinfarkt fik patienterne eplerenon eller placebo i tillæg til standardbehandlinger med en initialdosis på 25 mg en gang daglig og blev titreret op til en vedligeholdelsesdosis på 50 mg en gang daglig efter 4 uger, hvis serumkalium var < 5,0 mmol/l. Under studiet fik patienterne standardbehandling, inklusive acetylsalicylsyre (92 %), ACE-hæmmere (90 %), betaantagonister (83 %), nitrater (72 %), loop-diuretika (66 %) eller HMG-CoA-reduktasehæmmere (60 %).

I EPHESUS-studiet var de sideordnede primære endepunkter død af alle årsager samt det kombinerede endepunkt af kardiovaskulær død eller kardiovaskulær indlæggelse; 14,4 % af patienterne, der fik eplerenon, og 16,7 % af patienterne, der fik placebo, døde (af alle årsager), mens 26,7 % af patienterne, der fik eplerenon, og 30,0 % af patienterne, der fik placebo, opfyldte det kombinerede endepunkt af kardiovaskulær død eller indlæggelse. Derfor reducerede eplerenon i EPHESUS-studiet risikoen for død af alle årsager med 15 % (RR 0,85; 95 % CI, 0,75-0,96; p= 0,008) sammenlignet med placebo, primært ved at reducere kardiovaskulær mortalitet. Risikoen for kardiovaskulær død eller kardiovaskulær indlæggelse blev reduceret med 13 % med eplerenon (RR 0,87; 95 % CI, 0,79-0,95; p=0,002). De absolutte risikoreduktioner for endepunkterne død af alle årsager og den kardiovaskulære mortalitet/indlæggelse var henholdsvis 2,3 % og 3,3 %. Klinisk effekt blev primært vist med eplerenon, når eplerenonbehandling blev initieret hos patienter < 75 år. Fordelen ved behandlingen af disse patienter over 75 år er uklar. Forbedringen eller stabiliseringen i den funktionelle NYHA-klassifikation forbliver stabil hos et statistisk signifikant større antal patienter, der får eplerenon, sammenlignet med placebo. Incidensen af hyperkaliæmi var 3,4 % i eplerenongruppen versus 2,0 % i placebogruppen (p < 0,001). Incidensen af hypokaliæmi var 0,5 % i eplerenongruppen versus 1,5 % i placebogruppen (p < 0,001).

Der sås ingen ensartet effekt af eplerenon på hjertefrekvens, QRS-varighed eller PR- eller QT-intervallet hos 147 raske forsøgspersoner, som fik evalueret elektrokardiogramændringer under farmakokinetiske studier.

I EMPHASIS-HF-studiet blev virkningen af eplerenon givet som tillæg til standardbehandling undersøgt med hensyn til klinisk effekt hos patienter med systolisk hjertesvigt og milde symptomer (NYHA klasse II).

Patienterne blev inkluderet, hvis de var mindst 55 år, havde en LVEF ≤ 30 % eller LVEF ≤ 35 % med QRS-varighed > 130 ms og enten havde været hospitalsindlagt af kardiovaskulære årsager 6 måneder forud for inklusion eller havde et plasmaniveau af B-type natriuretisk peptid (BNP) på mindst 250 pg/ml eller et plasmaniveau af N-terminal pro-BNP på mindst 500 pg/ml hos mænd (750 pg/ml hos kvinder). Eplerenon blev påbegyndt med en dosis på 25 mg en gang daglig og blev efter 4 uger øget til 50 mg en gang daglig, hvis niveauet af serumkalium var < 5,0 mmol/l. Hvis den estimerede glomerulære filtrationsrate (GFR) var 30-49 ml/min./1,73 m2, blev eplerenon påbegyndt ved 25 mg hver anden dag og øget til 25 mg en gang daglig.

I alt blev 2737 patienter randomiseret (dobbeltblindet) til behandling med eplerenon eller placebo, inklusive baselinebehandling med diuretika (85 %), ACE-hæmmere (78 %), angiotensin II-receptorantagonister (19 %), betaantagonister (87 %), antitrombotika (88 %), lipidsænkende lægemidler (63 %) og digitalis-glycosider (27 %). Den gennemsnitlige LVEF var ~26 %, og den gennemsnitlige QRS-varighed var ~122 ms. De fleste patienter (83,4 %) havde været hospitalsindlagt af kardiovaskulære årsager inden for 6 måneder af randomiseringen, hvor ca. 50 % skyldtes hjertesvigt. Cirka 20 % af patienterne havde indopereret defibrillator (ICD) eller modtog kardiel resynkroniserende behandling.

Det primære endepunkt, død af kardiovaskulære årsager eller hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt, indtraf hos 249 patienter (18,3 %) i eplerenongruppen og 356 patienter (25,9 %) i placebogruppen (RR 0,63, 95 % CI, 0,54-0,74; p<0,001). Virkningen af eplerenon på det primære endepunkt var konsistent for alle præspecificerede undergrupper.

Det sekundære endepunkt, død af enhver årsag, blev opfyldt af 171 patienter (12,5 %) i eplerenongruppen og 213 patienter (15,5 %) i placebogruppen (RR 0,76, 95 % CI, 0,62-0,93; p<0,008). Død af kardiovaskulære årsager blev rapporteret hos 147 patienter (10,8 %) i eplerenongruppen og 185 patienter (13,5 %) i placebogruppen (RR 0,76, 95 % CI, 0,61-0,94; p<0,01).

I løbet af studiet blev hyperkaliæmi (serumkaliumniveau > 5,5 mmol/l) rapporteret hos 158 patienter (11,8 %) i eplerenongruppen og 96 patienter (7,2 %) i placebogruppen (p<0,001). Hypokaliæmi defineret som serumkaliumniveauer < 4,0 mmol/l var statistisk lavere med eplerenon sammenlignet med placebo (38,9 % for eplerenon sammenlignet med 48,4 % for placebo, p<0,0001).

Pædiatrisk population

Eplerenon er ikke undersøgt hos pædiatriske patienter med hjertesvigt.

I et 10-ugers studie med pædiatriske patienter med hypertension (i alderen 4-17 år, n=304), der fik doser (fra 25 mg op til 100 mg pr. dag) svarende til samme eksponering som hos voksne, nedsatte eplerenon ikke blodtrykket effektivt. I dette studie og i et 1-årigt pædiatrisk sikkerhedsstudie med 149 patienter svarede sikkerhedsprofilen til sikkerhedsprofilen hos voksne. Eplerenon er ikke undersøgt hos hypertensive patienter under 4 år, fordi studiet med ældre pædiatriske patienter viste manglende virkning (se pkt. 4.2).

En eventuel (langtids-) virkning på hormonel status hos pædiatriske patienter er ikke undersøgt.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Den absolutte biotilgængelighed af eplerenon er 69 % efter administration af en oral tablet på 100 mg. Den maksimale plasmakoncentration nås efter ca. 1,5-2 timer. Både maksimal plasmakoncentration (Cmax) og arealet under kurven (AUC) er dosisproportionale for doser på 10 mg til 100 mg og mindre end proportionale ved doser over 100 mg. Steady state opnås inden for 2 dage. Absorptionen påvirkes ikke af fødeindtagelse.

Fordeling

Plasmaproteinbindingen af eplerenon er ca. 50 % og er primært bundet til alfa-1-syreglycoproteiner. Det tilsyneladende fordelingsvolumen ved steady state er omkring 42-90 l. Eplerenon bindes ikke fortrinsvist til de røde blodlegemer.

Biotransformation

Eplerenon metaboliseres primært medieret via CYP3A4. Der er ikke identificeret nogen aktive metabolitter af eplerenon i humant plasma.

Elimination

Mindre end 5 % af en eplerenondosis genfindes i urin og fæces. Efter en oral enkeltdosis af radioaktivt mærket lægemiddelstof blev ca. 32 % af dosis udskilt i fæces og ca. 67 % blev udskilt i urinen. Eliminationshalveringstiden af eplerenon er ca. 3 til 6 timer. Den tilsyneladende plasmaclearance er ca. 10 l/time.

Særlige populationer

*Alder, køn og race*

Eplerenons farmakokinetik ved en dosis på 100 mg en gang daglig er undersøgt hos ældre (≥ 65 år), hos mænd og kvinder samt hos negroide. Eplerenons farmakokinetik er ikke signifikant forskellig hos mænd og kvinder. Ved steady state ses hos ældre forsøgsdeltagere en stigning i Cmax (22 %) og AUC (45 %) sammenlignet med yngre forsøgsdeltagere (18 til 45 år). Ved steady state var Cmax 19 % lavere, og AUC var 26 % lavere hos negroide (se pkt. 4.2).

*Pædiatrisk population*

En farmakokinetisk populationsmodel for eplerenonkoncentrationer fra to studier med 51 pædiatriske patienter med hypertension fastslog, at patientens kropsvægt havde en statistisk signifikant virkning på eplerenons fordelingsvolumen, men ikke på dets clearance. Eplerenons fordelingsvolumen og maksimale eksponering hos en tungere pædiatrisk patient forventes at være den samme som hos en voksen med tilsvarende kropsvægt. Hos en lettere patient på 45 kg er fordelingsvolumen ca. 40 % lavere, og den maksimale eksponering forventes at være højere end hos gennemsnitlige voksne. Eplerenonbehandlingen blev initieret med 25 mg en gang daglig hos pædiatriske patienter og øget til 25 mg to gange daglig efter 2 uger og til sidst til 50 mg to gange daglig, hvis klinisk nødvendigt. Ved disse doser var de højeste observerede eplerenonkoncentrationer hos pædiatriske forsøgsdeltagere ikke væsentligt højere end hos voksne, hvor startdosis var 50 mg en gang daglig.

*Nyreinsufficiens*

Eplerenons farmakokinetik er evalueret hos patienter med varierende grader af nyreinsufficiens og hos patienter i hæmodialyse. Sammenlignet med kontrolgruppen steg steady state AUC og Cmax med henholdsvis 38 % og 24 % hos patienter med svært nedsat nyrefunktion og faldt med henholdsvis 26 % og 3 % hos patienter, som fik hæmodialyse. Der sås ingen korrelation mellem plasmaclearance af eplerenon og kreatininclearance. Eplerenon fjernes ikke ved hæmodialyse (se pkt. 4.4).

*Leverinsufficiens*

Farmakokinetikken af 400 mg eplerenon er undersøgt hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) og sammenlignet med raske forsøgsdeltagere. Steady state Cmax og AUC af eplerenon steg med henholdsvis 3,6 % og 42 % (se pkt. 4.2). Eftersom brugen af eplerenon ikke er undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, er esplerenon kontraindiceret hos denne patientgruppe (se pkt. 4.3).

*Hjertesvigt*

Farmakokinetikken af 50 mg esplerenon er evalueret hos patienter med hjertesvigt (NYHA klasse II-IV). Sammenlignet med raske forsøgsdeltagere, der matcher i alder, vægt og køn, var steady state AUC og Cmax hos patienter med hjertesvigt henholdsvis 38 % og 30 % højere. I overensstemmelse med disse resultater viser den farmakokinetiske populationsanalyse af eplerenon, der er baseret på en delmængde af patienterne fra EPHESUS, at eplerenonclearance hos patienter med hjertesvigt var den samme som den, der ses hos raske ældre forsøgsdeltagere.

**5.3** **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktionstoksicitet.

I studier af toksicitet efter gentagne doser blev der observeret prostataatrofi hos rotter og hunde ved doser lidt over de kliniske doser. Ændringerne i prostata blev ikke forbundet med uønskede funktionsmæssige konsekvenser. Den kliniske relevans af disse fund kendes ikke.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Hypromellose

Croscarmellosenatrium

Talcum

Magnesiumstearat

Tabletovertræk

*Opadry13B520013-gul:*

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Macrogol 400

Polysorbat 80

Jernoxid, gult (E172)

Jernoxid, rødt (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5** **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvid, uigennemsigtig Alu-PVC-blister

Pakningsstørrelser: 10, 20, 28, 30, 50, 90 og 100 stk.

Hvid, uigennemsigtig Alu-PVC perforeret enhedsdosisblister

Pakningsstørrelser: 10×1, 20x1, 28×1, 30×1, 50x1, 90×1 eller 100×1 tabletter.

**6.6** **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

25 mg: 54572

50 mg: 54573

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

31. august 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

9. marts 2023