

 30. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Eplerenon "Bluefish", filmovertrukne tabletter**

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

 28578

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Eplerenon "Bluefish"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En tablet indeholder 25 mg eplerenon.

En tablet indeholder 50 mg eplerenon.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver 25 mg filmovertrukket tablet indeholder 35,7 mg lactose (som monohydrat) (se pkt. 4.4).

Hver 50 mg filmovertrukket tablet indeholder 71,4 mg lactose (som monohydrat) (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Filmovertrukne tabletter

 25 mg tablet: Gul, rund, bikonveks tablet mærket med "E25" på den ene side med dimensioner på 2,6 ± 0,2 mm tykkelse og 6,1 ± 0,1 mm diameter.

 50 mg tablet: Gul, rund, bikonveks tablet mærket med "E50" på den ene side med dimensioner på 3,3 ± 0,2 mm tykkelse og 8,1 ± 0,1 mm diameter.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Eplerenon "Bluefish" er indiceret:

* som tillæg til standardbehandling inkluderende beta-blokkere for at reducere risikoen for kardiovaskulær (CV) mortalitet og morbiditet hos stabile patienter med venstre ventrikel dysfunktion (LVEF ≤ 40 %) og kliniske tegn på hjertesvigt efter nyligt myokardieinfarkt (MI).
* 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 dagligt.

 *Patienter med hjertesvigt efter MI:*

 Den anbefalede vedligeholdelsesdosis af eplerenon er 50 mg 1 gang daglig. Behandlingen bør initieres med 25 mg 1 gang dagligt og titreres op til 50 mg 1 gang dagligt helst i løbet af 4 uger afhængigt af serum-kaliumniveauet (se tabel 1). Eplerenon-behandling 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 1 gang dagligt og titreres op til 50 mg 1 gang dagligt, helst i løbet af 4 uger afhængigt af serum-kaliumniveauet (se tabel 1 og pkt. 4.4).

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

 Serum-kalium bør måles før eplerenon-behandlingen initieres, inden for den første uge og 1 måned efter behandlingens start eller efter dosisjustering. Serum-kalium bør herefter måles jævnligt efter behov.

 Efter initiering af behandling bør dosis justeres i forhold til serum-kaliumniveauet, som anført i tabel 1.

 Tabel 1: Dosisjustering efter initiering

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Serum-kalium (mmol/l)** | **Handling** | **Dosisjustering** |
| < 5,0 | Øge | 25 mg hver anden dag til 25 mg 1 gang dagligt25 mg 1 gang dagligt til 50 mg 1 gang dagligt  |
| 5,0-5,4 | Vedligeholde  | Ingen dosisjustering |
| 5,5-5,9 | Reducere | 50 mg 1 gang dagligt til 25 mg 1 gang dagligt25 mg 1 gang dagligt til 25 mg hver anden dag25 mg hver anden dag til seponering |
| ≥ 6,0 | Seponere | Ikke relevant |

 Efter seponering af eplerenon på grund af serum-kalium ≥ 6,0 mmol/l, kan eplerenon-behandlingen genoptages 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 tilstede, som øger den systemiske eksponering. Dette ses især ved mild til moderat nedsat leverfunktion. Det anbefales at monitorere serum-kalium jævnligt (se pkt. 4.4).

*Nedsat nyrefunktion*

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

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

 Der er ingen erfaring hos post myokardieinfarkt (MI) hjertesvigt patienter med CrCl<50 ml/min. Eplerenon skal bruges med forsigtighed hos disse patienter.

 Doser over 25 mg dagligt er ikke undersøgt hos patienter med CrCl<50 ml/min.

 Brug af eplerenon er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCl <30 ml/min) (se pkt. 4.3).

 Eplerenon er ikke dialyserbart.

 *Nedsat leverfunktion*

 Justering af initialdosis er ikke nødvendig hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion. På grund af en øget systemisk eksponering for eplerenon hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion, anbefales det hyppigt og regelmæssigt at monitorere serum-kalium 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 bør en startdosis på 25 mg 1 gang daglig initieres. Dosis bør ikke overskride 25 mg 1 gang dagligt (se pkt. 4.5).

Administration

Eplerenon kan tages med eller uden føde (se pkt. 5.2).

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Patienter med serum-kalium > 5,0 mmol/l ved initiering af behandling.
* Patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR <30 ml/min/1,73 m2).
* Patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C).
* Patienter, der anvender kaliumbesparende diuretika eller stærke CYP3A4-hæmmere (f.eks. itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, clarithromycin, telithromycin og nefazodon) (se pkt. 4.5).
* Samtidig brug af eplerenon og en kombination af ACE-hæmmer og en angiotensin-II receptorantagonist (ARB).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Hyperkaliæmi

I overensstemmelse med virkningsmekanismen kan hyperkaliæmi opstå med eplerenon. Serum-kaliumniveauet skal monitoreres hos alle patienter, når behandlingen initieres og ved ændring i dosis. Det anbefales derefter jævnligt at monitorere serum-kalium 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 eplerenon-behandling anbefales ikke på grund af øget risiko for hyperkaliæmi. Dosisreduktion af eplerenon viser et fald i serum-kaliumværdierne. Et studie viser, at tillæg af hydrochlorthiazid til eplerenon-behandling udligner stigninger i serum-kalium.

 Risikoen for hyperkaliæmi kan øges, når eplerenon anvendes sammen med ACE-hæmmere og/eller ARB. Kombinationen af en ACE-hæmmer og en ARB 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 *Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study* (EPHESUS) hos patienter med type 2 diabetes og mikroalbuminuri er begrænsede, 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 serum-kalium over 5,5 mmol/l hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh klasse A og B). Elektrolytværdier bør monitoreres hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion. Brugen 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 anvendelse af eplerenon og stærke CYP3A4 induktorer kan ikke anbefales (se pkt. 4.5).

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

 Lactose

Tabletterne indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Tabletterne indeholder natrium. Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 25 mg og 50 mg tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**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 forstærke virkningen af antihypertensiva og andre diuretika.

 *ACE-hæmmere, ARBere:* Risikoen for hyperkaliæmi kan øges ved samtidig anvendelse af eplerenon og ACE-hæmmere og/eller ARB. Tæt monitorering af serum-kalium og nyrefunktionen anbefales, især hos patienter med risiko for nedsat nyrefunktion, f.eks. ældre. Den tredobbelte kombination med en ACE-hæmmer og en ARB 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 lithium-toksicitet 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 eplerenon-behandling, anbefales tæt monitorering af serum-kalium og nyrefunktionen (se pkt. 4.4).

*Nonsteroide antiinflammatoriske midler (NSAID):* Akut nyresvigt kan forekomme hos risikopatienter (ældre, dehydrerede patienter, patienter som er i behandling med diuretika og patienter med nedsat nyrefunktion) på grund af nedsat glomerulær filtration (hæmning af vasodilaterende prostaglandiner på grund af non-steroide antiinflammatoriske lægemidler). Disse påvirkninger er generelt reversible. Derudover kan der være en reduktion af den antihypertensive virkning. Tilfør patienten væske og monitorer nyrefunktionen ved opstart af behandlingen og regelmæssigt ved samtidig administration (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Trimethoprim:* Samtidig anvendelse af eplerenon og trimethoprim øger risikoen for hyperkaliæmi. Serum-kalium og nyrefunktionen bør monitoreres, især hos patienter med nedsat nyrefunktion og hos ældre.

*Alfa-1-blokkere (f.eks. prazosin, alfuzosin):* Når alfa-1-blokkere 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-blokkere.

*Tricykliske antidepressiva, neuroleptika, amifostin, baclofen:* Samtidig anvendelse af eplerenon og disse lægemidler kan muligvis øge de antihypertensive virkninger og risikoen for postural hypotension.

*Glucokorticoider, 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 isoenzymer. 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 anvendes i doser nær den øvre grænse af det terapeutiske område.

 *Warfarin:* Der er ikke set klinisk betydende farmakokinetisk interaktion med warfarin. Forsigtighed tilrådes når warfarin anvendes i doser nær den øvre grænse af det terapeutiske område.

 *CYP3A4-substrater:* Resultater af farmakokinetiske studier med CYP3A4-substrater, dvs. midazolam og cisaprid, viser ingen betydende farmakokinetiske interaktioner, når disse lægemidler anvendes samtidigt med eplerenon.

 *CYP3A4-hæmmere:*

* Stærke CYP3A4-hæmmere: Signifikante farmakokinetiske interaktioner kan opstå, når eplerenon anvendes samtidig med lægemidler, der hæmmer CYP3A4-enzymet. En stærk CYP3A4-hæmmer (ketoconazol 200 mg 2 gange dagligt) 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 CYP3A-hæmmere: Samtidig anvendelse af erythromycin, saquinavir, amiodaron, diltiazem, verapamil og fluconazol førte til signifikante farmakokinetiske interaktioner med stigninger i AUC anført i rækkefølge fra 98 % -187 %. Eplerenon-dosis bør derfor ikke overstige 25 mg, når eplerenon anvendes samtidig med milde til moderate hæmmere af CYP3A4 (se pkt. 4.2).

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

 *Antacida:* På baggrund af resultaterne af et farmakokinetisk klinisk studie forventes ingen signifikant interaktion, når antacida anvendes samtidigt med eplerenon.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

 Graviditet

 Der er ikke tilstrækkelige data vedrørende anvendelse af eplerenon hos gravide. Dyrestudier tyder ikke på direkte eller indirekte skadelige virkninger på svangerskab, den embryonale/føtale udvikling, fødsel eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Eplerenon bør kun 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 det ammede barn er ukendt, skal det besluttes om amning skal ophøre, eller om behandlingen skal afbrydes, under hensyntagen til vigtigheden af lægemidlet for moderen.

Fertilitet

Der er ingen humane data, hvad angår fertilitet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og 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 in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure* [EMPHASIS-HF]), var den samlede hyppighed af bivirkninger med eplerenon den samme som for placebo.

De nedenfor nævnte bivirkninger er med formodet sammenhæng til behandlingen og hvor bivirkningerne forekommer hyppigere end for placebo, er alvorlige og forekommer signifikant hyppigere end for placebo eller er rapporteret efter markedsføring. Bivirkningerne er anført efter organklasse og absolut hyppighed. Hyppigheden 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).

**Infektioner og parasitære sygdomme**

*Ikke almindelig:* Pyelonephritis, infektion, faryngitis

**Blod og lymfesystem**

*Ikke almindelig:* Eosinofili

**Det endokrine system**

*Ikke almindelig:* Hypothyreoidisme

**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:* Hypæstesi

**Hjerte**

*Almindelig:* Venstresidig 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:* Angioødem, hyperhidrose

**Knogler, led, muskler og bindevæv**

*Almindelig:* Muskelkramper, rygsmerter

*Ikke almindelig:* Muskuloskeletal smerte

**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 kreatinin

*Ikke almindelig:* Nedsat epidermal vækstfaktor, stigning i blodglucose

 I EPHESUS studiet ses numerisk flere tilfælde af apopleksi i gruppen med 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 apopleksi i gruppen med meget ældre (≥75 år) 9 i eplererongruppen 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 nogen tilfælde af bivirkninger ved 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 symptomatisk hypotension, bør understøttende behandling initieres. Standardbehandling initieres ved udvikling af hyperkaliæmi.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Aldosteron antagonister, ATC-kode: C03DA04.

 Virkningsmekanisme

 Eplerenon har relativ selektivitet i bindingen af rekombinante human mineralokorticoid­receptorer sammenlignet med dets binding til rekombinant human glucokorticoid, progesteron og androgenreceptorer. Eplerenon forhindrer bindingen af aldosteron, et nøglehormon i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS), som medvirker i reguleringen af blodtrykket og patofysiologien af hjerte-karsygdomme.

 Farmakodynamisk virkning

 Eplerenon har vist sig at frembringe vedholdende stigninger i plasma-renin og serum-aldosteron, som er i overensstemmelse med hæmningen af den negative regulatoriske feedback af aldosteron på reninsekretionen. Den deraf fremkaldte øgede plasmareninaktivitet og de cirkulerende aldosteronniveauer ophæver ikke eplerenons effekt.

 I dosis-respons studier af kronisk hjertesvigt (NYHA-klasse II-IV) resulterede tillæg af eplerenon til standardbehandling i forventede dosisafhængige stigninger i aldosteron. I et kardiorenalt sub-studie af EPHESUS ses tilsvarende at eplerenon-behandling fører til en signifikant stigning i aldosteron. Disse resultater bekræfter blokaden af mineralokorticoid­receptoren i disse populationer.

 Eplerenon blev undersøgt i EPHESUS.

EPHESUS var et dobbeltblindet, placebokontrolleret studie af 3-års varighed med 6632 patienter med akut myokardieinfarkt (MI), 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 MI fik patienterne eplerenon eller placebo i tillæg til standard­behandlinger med en initialdosis på 25 mg 1 gang dagligt, og blev titreret op til en vedligeholdelsesdosis på 50 mg 1 gang dagligt efter 4 uger, hvis serum-kalium var < 5,0 mmol/l. Under studiet fik patienterne standardbehandling, såsom acetylsalicylsyre (92 %), ACE-hæmmere (90 %), betablokkere (83 %), nitrater (72 %), loop-diuretika (66 %) eller HMG-CoA reductase-hæmmere (60 %).

 I EPHESUS studiet er 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 reduceres 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 er henholdsvis 2,3 % og 3,3 %. Klinisk virkning er primært vist med eplerenon, når eplerenon-behandling initieres 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. Hyppigheden af hyperkaliæmi er 3,4 % i eplerenongruppen versus 2,0 % i placebogruppen (p < 0,001). Hyppigheden af hypokaliæmi er 0,5 % i eplerenongruppen versus 1,5 % i placebogruppen (p < 0,001).

 Der ses 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 (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) blev virkningen af eplerenon, givet som tillæg til standardterapi, undersøgt mht. klinisk effekt hos patienter med systolisk hjertesvigt og milde symptomer (NYHA-klasse II).

 Patienterne blev inkluderet, hvis de var mindst 55 år, havde en venstre ventrikel uddrivningsfraktion (LVEF) ≤ 30 % eller LVEF≤ 35 % samt QRS varighed >130 msec, og havde enten været hospitalsindlagt af kardiovaskulære årsager (CV) 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 én gang dagligt og blev øget efter 4 uger til 50 mg én gang dagligt, hvis niveauet af serumkalium var <5,0 mmol/l. Hvis den estimerede GFR var 30-49 ml/min/1,73 m2, blev eplerenon påbegyndt ved 25 mg hver anden dag og øget til 25 mg én gang dagligt.

 I alt blev 2.737 patienter randomiseret (dobbeltblindt) til behandling med eplerenon eller placebo inklusive *baseline* terapi med diuretika (85 %), ACE-hæmmere (78 %), angiotensin II-receptorblokkere (19 %), betablokkere (87 %), antitrombotiske præparater (88 %), lipidsænkende lægemidler (63 %), og digitalis glycosider (27 %). Den gennemsnitlige LVEF var ~26 % og den gennemsnitlige QRS-varighed var ~122 msec. De fleste patienter (83,4 %) havde været hospitalsindlagt af kardiovaskulære årsager inden for 6 måneder af randomiseringen, hvoraf ca. 50 % skyldes hjertesvigt. Cirka 20 % af patienterne havde indopereret defibrilator (ICD) eller modtog kardial resynkroniserende behandling.

 Det primære endepunkt, død af CV-årsager eller hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt indtraf hos 249 patienter (18,3 %) i eplerenongruppen og 356 (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 hos 171 patienter (12,5 %) i eplererongruppen 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 (10,8 %) patienter i eplerenongruppen og 185 (13,5 %) patienter i placebogruppen (RR 0,76; 95 % CI, 0,61-0,94; p=0,01).

 I løbet af studiet blev hyperkaliæmi (serumkalium niveau >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 placebo 48,4 %, 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-års pædiatrisk sikkerhedsstudie hos 149 patienter svarede sikkerhedsprofilen til sikkerhedsprofilen hos voksne. Eplerenon er ikke undersøgt hos hypertensive patienter under 4 år, fordi studiet hos 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 oral administration af en 100 mg tablet. Maksimal plasmakoncentration opnås efter ca. 1,5‑2 timer. Både maksimal plasmakoncentration (Cmax) og arealet under kurven (AUC) er dosis-proportionalt for doser på 10-100 mg og mindre end proportionalt ved doser over 100 mg. Steady-state opnås inden for 2 dage. Absorptionen er ikke påvirket 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

Eplerenonmetabolisme medieres primært via CYP3A4. Der er ikke identificeret nogen aktive metabolitter af eplerenon i humant plasma.

Elimination

 Mindre end 5 % af eplerenon-dosis genfindes som uomdannet stof i urin og fæces. Efter en oral enkeltdosis af radioaktivt mærket lægemiddelstof udskilles ca. 32 % af dosis i fæces, og ca. 67 % udskilles i urin. Eliminationshalveringstiden af eplerenon er ca. 3-6 timer. Den tilsyneladende plasma-clearance er ca. 10 l/time.

 **Særlige populationer**

 *Alder, køn og race*

Eplerenons farmakokinetik ved en dosis på 100 mg 1 gang dagligt er undersøgt hos ældre (≥ 65 år) hos mænd og kvinder samt hos sorte. Eplerenons farmakokinetik er ikke signifikant forskellig mellem mænd og kvinder. Ved steady-state ses hos ældre forsøgspersoner en stigning i Cmax (22 %) og AUC (45 %) sammenlignet med yngre forsøgspersoner (18-45 år). Ved steady-state er Cmax 19 % lavere og AUC 26 % lavere hos sorte (se pkt. 4.2).

*Pædiatrisk population*

 En farmakokinetisk populationsmodel for eplerenonkoncentrationer fra 2 studier med 51 pædiatriske patienter med hypertension fastslog, at patientens kropsvægt havde en statistisk signifikant virkning på eplerenons distributionsvolumen, men ikke på dets clearance. Eplerenons distributionsvolumen 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 distributionsvolumen ca. 40 % lavere, og den maksimale eksponering forventes at være højere end hos gennemsnitlige voksne. Eplerenonbehandlingen blev initieret med 25 mg 1 gang dagligt hos pædiatriske patienter og øget til 25 mg 2 gange dagligt efter 2 uger, og eventuelt 50 mg 2 gange dagligt, hvis klinisk nødvendigt. Ved disse doser var de højeste observerede eplerenonkoncentrationer hos pædiatriske forsøgspersoner ikke betydeligt højere end hos voksne, hvor startdosis var 50 mg 1 gang dagligt.

 *Nedsat nyrefunktion*

 Eplerenons farmakokinetik er evalueret hos patienter med forskellige grader af nyreinsufficiens, og hos patienter, der var 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 hæmodialysepatienter. Der ses ingen korrelation mellem plasma-clearance af eplerenon og kreatinin-clearance. Eplerenon fjernes ikke ved hæmodialyse (se pkt. 4.4).

 *Leverinsufficiens*

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

 *Hjertesvigt*

Farmakokinetikken af 50 mg eplerenon er evalueret hos patienter med hjertesvigt (NYHA-klassifikation II-IV). Sammenlignet med raske forsøgspersoner, 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 eplerenon-clearance hos patienter med hjertesvigt var den samme, som den der ses hos raske ældre forsøgspersoner.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

 Toksicitetsstudier efter gentagne doser viser prostata-atrofi hos rotter og hunde ved doser lidt over de kliniske doser. Ændringerne i prostata blev ikke forbundet med uønskede funktionsmæssige konsekvenser. Den kliniske betydning af disse fund kendes ikke.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Tabletkerne:*

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Croscarmellosenatrium (Type A)

Hypromellose

Talcum

Magnesiumstearat

*Filmovertræk:*

*Gul opadry:*

Macrogol

Hypromellose

Talcum (E553b)

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

Jernoxid, rød (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Hvid uigennemsigtig PVC/Al blisterpakning.

Pakningsstørrelser: 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 og 200 tabletter.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bluefish Pharmaceuticals AB

 Gävlegatan 22

 113 30 Stockholm

 Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

25 mg: 51621

50 mg: 51622

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 13. november 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 30. oktober 2023