

 24. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Eplerenon "Krka", filmovertrukne tabletter**

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

 30655

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Eplerenon "Krka"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

25 mg: Hver filmovertrukket tablet indeholder 25 mg eplerenon.

50 mg: Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg eplerenon.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: lactosemonohydrat

25 mg: Hver filmovertrukket tablet indeholder 34,5 mg lactosemonohydrat.

50 mg: Hver filmovertrukket tablet indeholder 69 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

25 mg: Gule, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter mærket med "25" på den ene side. Dimensioner: Diameter 6 mm.

50 mg: Gule, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter mærket med "50" på den ene side. Dimensioner: Diameter 7,5 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Eplerenon er indiceret:

* som tillæg til standardbehandling inklusive betablokkere for at reducere risikoen for kardiovaskulær (CV) mortalitet og morbiditet hos stabile patienter med dysfunktion af venstre ventrikel (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 systolisk dysfunktion af venstre ventrikel (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 MI*

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis af eplerenon er 50 mg 1 gang daglig. Behandlingen bør initieres med 25 mg 1 gang daglig og titreres op til 50 mg 1 gang daglig 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 MI.

*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 daglig og titreres op til 50 mg 1 gang daglig, 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 daglig25 mg 1 gang daglig til 50 mg 1 gang daglig |
| 5,0-5,4 | Vedligeholde | Ingen dosisjustering |
| 5,5-5,9 | Reducere | 50 mg 1 gang daglig til 25 mg 1 gang daglig25 mg 1 gang daglig 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 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 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 en dosis på 25 mg hver anden dag, der 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 patienter med CrCl <50 ml/min, der har haft hjertesvigt efter myokardieinfarkt (MI). Eplerenon skal bruges med forsigtighed hos disse patienter. Doser over 25 mg daglig er ikke undersøgt hos patienter med CrCl <50 ml/min.

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, kan en dosis på 25 mg 1 gang daglig initieres. Dosis bør ikke overskride 25 mg 1 gang daglig (se pkt. 4.5).

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, 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 har vist 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 ved samtidig anvendelse af eplerenon og 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 studiet "Eplerenone 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 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).

Eplerenon "Krka" indeholder lactose

Patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactose­malabsorption bør ikke indtage dette lægemiddel.

Eplerenon "Krka" indeholder natrium

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

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

Farmakodynamiske interaktioner

*Kaliumbesparende diuretica og kaliumtilskud*

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

*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 diuretica 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)*

Behandling med NSAID kan føre til akut nyresvigt ved direkte virkning på den glomerulære filtration, især hos risikopatienter (ældre og/eller dehydrerede patienter). Patienter, der får NSAID, bør have tilført tilstrækkelig væske samt få nyrefunktionen monitoreret, før eplerenon-behandling initieres.

*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 væskeretension).

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. Der skal udvises forsigtighed, når digoxin anvendes i doser nær den øvre grænse af det terapeutiske område.

*Warfarin*

Der er ikke set klinisk betydende farmakokinetiske interaktioner med warfarin. Der skal udvises forsigtighed, 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: Betydende farmakokinetiske interaktioner kan opstå, når eplerenon anvendes samtidig med lægemidler, der hæmmer CYP3A4-enzymet. En stærk CYP3A4-hæmmer (ketoconazol 200 mg 2 gange daglig) førte til en stigning i AUC af eplerenon på 441 % (se pkt. 4.3). Samtidig anvendelse af eplerenon og stærke CYP3A4-hæmmere, f.eks. ketokonazol, 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 eller fluconazol førte til betydende farmakokinetiske interaktioner med stigninger i AUC anført i rækkefølge fra 98 % -187 %. Eplerenon-dosis bør derfor ikke overstige 25 mg daglig, 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, 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) med eplerenon ikke anbefales (se pkt. 4.4).

*Antacida*

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er begrænset data vedrørende anvendelse af eplerenon hos gravide. Dyreforsøg indikerer hverken 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 spædbarnet er ukendt, skal det besluttes, om amning skal ophøre, eller om behandlingen skal afbrydes, under hensyntagen til vigtigheden af lægemidlet for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende fertilitet hos mennesker.

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

 Ikke mærkning.

 Der er ikke foretaget undersøgelser af eplerenons indflydelse 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 "Eplerenone 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, eller hvor bivirkningerne er alvorlige og forekommer signifikant hyppigere end for placebo eller er rapporteret efter markedsføring. Bivirkningerne er anført efter organklasse og absolut hyppighed.

Hyppigheden defineres 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 1: Hyppighed af bivirkninger i placebokontrollerede kliniske studier med eplerenon.

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasser 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* | Hypothyreoidisme. |
| **Metabolisme og ernæring***Almindelig**Ikke almindelig* | Hyperkaliæmi (se pkt. 4.3 og 4.4), hyperkolesterolæmi.Hyponatriæmi, dehydrering, hypertriglyceridæmi. |
| **Psykiske forstyrrelser***Almindelig* | Søvnløshed. |
| **Nervesystemet***Almindelig**Ikke almindelig* |  Synkope, svimmelhed, hovedpine.Hypoæstesi. |
| **Hjerte***Almindelig**Ikke almindelig* | Venstre ventrikelsvigt, atrieflimren.Takykardi. |
| **Vaskulære sygdomme***Almindelig**Ikke almindelig* | Hypotension.Arteriel trombose i ekstremiteter, ortostatisk hypotension. |
| **Luftveje, thorax og mediastinum***Almindelig* |  Hoste. |
| **Mave-tarm-kanalen***Almindelig**Ikke almindelig* | Diarré, kvalme, obstipation, opkastning.Flatulens. |
| **Hud og subkutane væv***Almindelig**Ikke almindelig* | Udslæt, kløe.Angioødem, hyperhidrose. |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv***Almindelig**Ikke almindelig* | Muskelkramper, rygsmerter.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**Ikke almindelig* | Asteni.Utilpashed. |
| **Undersøgelser***Almindelig**Ikke almindelig* | Stigning i carbamid (BUN), øget kreatinin.Nedsat epidermal vækstfaktor, stigning i blodsukker. |

I EPHESUS-studiet ses 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 apopleksi i gruppen med 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

**4.9 Overdosering**

 Der er ikke indberettet nogen tilfælde af bivirkninger ved overdosering med eplerenon hos mennesker. Det mest sandsynlige tegn på overdosis hos mennesker forventes at være 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: Diuretica, aldosteron-antagonister; ATC-kode: C03DA04.

Virkningsmekanisme

Eplerenon har relativ selektivitet i bindingen til rekombinant 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 medinddrages i reguleringen af blodtrykket og patofysiologien af CV-sygdomme.

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 tilbagekobling 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) resulterer tillæg af eplerenon til standardbehandling i forventede dosisafhængige stigninger i aldosteron. Tilsvarende ses i et kardiorenalt substudie af EPHESUS, at eplerenon-behandling fører til en signifikant stigning i aldosteron. Disse resultater bekræfter blokaden af mineralokorticoid­receptoren hos disse populationer.

 I eplerenonstudiet (EPHESUS) undersøges eplerenons effekt på hjertesvigt og overlevelse efter post-akut myokardieinfarkt. EPHESUS var et dobbeltblindet, placebokontrolleret studie af 3 års varighed med 6.632 patienter med akut MI, reduceret venstresidig ventrikelfunktion (som blev målt ved venstresidig ventrikeluddrivningsfraktion LVEF ≤40 %) samt kliniske tegn på hjertesvigt. Inden for 3 til 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 daglig, og blev titreret op til en måldosis på 50 mg 1 gang daglig efter 4 uger, hvis serum-kalium var <5,0 mmol/l. Under studiet fik patienterne standardbehandling, herunder acetylsalicylsyre (92 %), ACE-hæmmere (90 %), betablokkere (83 %), nitrater (72 %), loop-diuretica (66 %) eller HMG-CoA-reduktasehæmmere (60 %).

 I EPHESUS studiet er de sideordnede primære endepunkter død uanset årsag samt det kombinerede endepunkt kardiovaskulær død eller kardiovaskulær indlæggelse; 14,4 % af patienterne, der fik eplerenon, og 16,7 % af patienterne, der fik placebo, døde (død uanset årsag), mens 26,7 % af patienterne, der fik eplerenon, og 30,0 % af patienterne, der fik placebo, opfyldte det kombinerede endepunkt CV-død eller indlæggelse. Derfor reducerer eplerenon i EPHESUS-studiet risikoen for død uanset årsag med 15 % (RR 0,85; 95 % CI, 0,75-0,96; p = 0,008) sammenlignet med placebo, primært ved at reducere CV-mortalitet. Risikoen for CV-død eller CV-indlæggelse reduceres med 13 % med eplerenon (RR 0,87; 95 % CI, 0,79-0,95; p = 0,002). De absolutte risikoreduktioner for endepunkterne død uanset årsag og CV-mortalitet/indlæggelse er henholdsvis 2,3 % og 3,3 %. Klinisk effekt er primært vist med eplerenon, når eplerenon-behandling initieres hos patienter <75 år. Fordelen ved behandling 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 blev evalueret med henblik på elektrokardiogramændringer under farmakokinetiske undersøgelser.

 I EMPHASIS-HF studiet 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 LVEF ≤30 % eller LVEF ≤35 %, med QRS-varighed >130 msek, og havde enten været hospitalsindlagt af CV-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 én gang daglig og blev øget efter 4 uger til 50 mg én 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 én gang daglig.

 I alt blev 2.737 patienter randomiseret (dobbeltblindet) til behandling med eplerenon eller placebo inklusive baselinebehandling med diuretica (85 %), ACE-hæmmere (78 %), angiotensin II-receptorblokkere (19 %), betablokkere (87 %), antitrombotiske præparater (88 %), lipidsænkende lægemidler (63 %), og digitalisglykosider (27 %). Den gennemsnitlige LVEF var ~26 % og den gennemsnitlige QRS-varighed var ~122 msek. De fleste patienter (83,4 %) havde tidligere været hospitalsindlagt af CV-årsager inden for 6 måneder af randomiseringen, hvor ca. 50 % skyldes hjertesvigt. Cirka 20 % af patienterne havde indopereret defibrillator (ICD) eller modtog kardial resynkroniserende behandling.

 Det primære endepunkt, død af CV-årsager eller hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt indtraf hos 249 (18,3 %) patienter 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 uanset årsag blev opfyldt hos 171 (12,5 %) patienter i eplerenongruppen og 213 (15,5 %) patienter 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 (serumkaliumniveau >5,5 mmol/l) rapporteret hos 158 (11,8 %) patienter i eplerenongruppen og 96 (7,2 %) patienter 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 4-16 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 (i alderen 5-17 år) 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 mg-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-syreglykoproteiner. Det tilsyneladende fordelingsvolumen ved steady-state er omkring 42-90 l. Eplerenon bindes ikke fortrinsvist til de røde blodlegemer.

Biotransformation

Eplerenons metabolisme 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 daglig 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 i alderen 4-16 år 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 1 gang daglig hos pædiatriske patienter og øget til 25 mg 2 gange daglig efter 2 uger og til sidst til 50 mg 2 gange daglig, 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 daglig.

*Nyreinsufficiens*

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 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 (Child-Pugh klasse B) nedsat leverfunktion og sammenlignet med raske forsøgspersoner. 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 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**

 De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

 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

Cellulose, mikrokrystallinsk

Croscarmellosenatrium

Hypromellose

Magnesiumstearat

Natriumlaurilsulfat

Filmovertræk

Hypromellose

Macrogol 400

Titandioxid (E171)

Polysorbat 80

Jernoxid, gul (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 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Blisterpakning (PVC/PVDC hvid uigennemsigtig/alufolie)

Pakningsstørrelser: 10, 20, 28, 30, 50, 90 og 100 filmovertrukne tabletter, i en æske.

Perforeret enkeltdosisblisterpakning (PVC/PVDC hvid uigennemsigtig/alufolie)

Pakningsstørrelser: 10×1, 20×1, 28×1, 30×1, 50×1, 90×1 og 100×1 filmovertrukne tabletter, i en æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

**Repræsentant**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 25 mg: 59095

 50 mg: 59096

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 27. juni 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 24. oktober 2024