

 25. june 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Eplerenon "Medical Valley", filmovertrukne tabletter**

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

 29353

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Eplerenon" Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 25 mg eplerenon.

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg eplerenon.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

25 mg: En filmovertrukket tablet indeholder 35,08 mg lactose (som lactosemonohydrat Se pkt. 4.4.).

50 mg: En filmovertrukket tablet indeholder 70,16 mg lactose (som lactosemonohydrat Se pkt. 4.4.).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter.

25 mg

Hvid eller næsten hvid, diameter 6 mm, rund, bikonveks og filmovertrukket tablet. Indgravering på en side: “CG3”, anden side uden indgravering.

50 mg

Hvid eller næsten hvid, diameter 8 mm, rund, bikonveks og filmovertrukket tablet. Indgravering på en side: “CG4”, anden side uden indgravering.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Eplerenon Medical Valley er indikeret

• Som tillæg til standardbehandling omfattende betablokkere til at reducere risikoen for kardiovaskulær (CV) mortalitet og morbiditet hos stabile patienter med venstre ventrikel dysfunktion (LVEF ≤ 40 %) og kliniske tegn på hjertesvigt efter nylig myokardieinfarkt (MI).

• Som tillæg til optimal standardbehandling, for at reducere risikoen for CV mortalitet og morbiditet hos voksne patienter med New York Heart Association (NYHA) klasse II (kronisk) hjertesvigt og venstre ventrikulær systolisk dysfunction (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.

*Til post-myokardielle infarkt og hjertesvigt-patienter:*

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). Eplerenonbehandling skal sædvanligvis initieres inden for 3-14 dage efter et akut MI.

*Til patienter med NYHA klasse II (kronisk) hjertesvigt:*

Til kronisk hjertesvigt NYHA klasse II patienter bør behandlingen påbegyndes med en dosis på 25 mg en gang daglig og titreres til den endelige dosis på 50 mg en gang daglig helst indenfor 4 uger; under hensyntagen til serum-kalium niveauet (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

Eplerenon sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos børn og unge. Tilgængelig 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 med doser justeret i henhold til Tabel 1.

Patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCl 30-60 ml/min) bør starte med 25 mg hver anden dag, og dosis bør justeres baseret på kaliumniveauet (se Tabel 1). Periodisk monitorering af serum-kalium anbefales (se pkt. 4.4).

Der er ingen erfaring hos patienter med CrCl <50 ml/min med post MI hjertesvigt. Anvendelse af eplerenon til disse patienter bør ske med forsigtighed.

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

Anvendelse af eplerenon til patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (CrCl < 30 ml/min) er kontraindikeret (se pkt. 4.3).

Eplerenon er ikke dialysebar.

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 en gang daglig initieres. Dosis bør ikke overskride 25 mg en 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 punkt 6.1.
* Patienter med serum-kalium > 5,0 mmol/l ved initiering.
* Patienter med alvorlig nyreinsufficiens (eGFR < 30 ml/min pr. 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)
* Kombinationen af et angiotensinkonverterende enzym (ACE) hæmmer og en angiotensinreceptorblokker (ARB) med eplerenon.

**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 i kombination med en ACE hæmmer og/eller en 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 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

Disse substanser bør undgås under behandling med eplerenon (se pkt. 4.5).

Hjælpestoffer

*Lactose*

Tabletterne indeholder lactose, og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

*Natrium*

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

**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, ARBs:

Risikoen for hyperkaliæmi kan øges, når eplerenon anvendes i kombination med en ACE hæmmer og/eller en ARB. En nøje monitorering af serum kalium samt nyrefunktion anbefales, specielt hos patienter med risiko for nedsat nyrefunktion, f.eks. ældre. Triplekombinationen af en ACE hæmmer og en ARB sammen 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, dehydreret personer, der bruger diuretika, med nedsat nyrefunktion) på grund af nedsat glomerulær filtrering (hæmning af vasodilatoriske prostaglandiner på grund af non-steroide antiinflammatoriske lægemidler). Disse effekter er generelt reversible. Endvidere kan der være en reduktion af den antihypertensive effekt. Patienter, der får NSAID, bør have tilført tilstrækkelig væske samt monitorering af nyrefunktionen i 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. 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. 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*

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, som 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 og fluconazol førte også til betydende farmakokinetiske interaktioner med stigninger i AUC anført i rækkefølge fra 98 % -187 %. Eplerenon-dosis bør derfor ikke overstige 25 mg dagligt, 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 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 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 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 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 undersøgelser (EPHESUS og ”Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure” [EMPHASIS-HF]), var den overordnede forekomst af bivirkninger, der blev indberettet med eplerenon den samme som for placebo.

De nedenfor nævnte bivirkninger er dem med formodet relation til behandlingen og forekom hyppigere end for placebo eller var alvorlige og forekom signifikant hyppigere end for placebo eller er observeret under post marketing surveillance. Bivirkningerne er anført efter organklasse og absolut hyppighed. Hyppigheden er defineret som:

*Meget almindelig (≥1/10)*

*Almindelig (≥1/100 to <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 tilgængelige data).*

Tabel 2: Frekvenser af bivirkninger i kontrollerde kliniske studier med eplerenon

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasser i henhold til MedDRA** | **Bivirkning** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme***Ikke almindelig* | Pyelonefritis, infektion, pharyngitis |
| **Blod og lymfesystem***Ikke almindelig* | Eosinofili |
| **Det endokrine system***Ikke almindelig* | Hypothyroidisme |
| **Metabolisme og ernæring***Almindelig* *Ikke almindelig* | Hyperkaliæmi (se pkt. 4.3 og 4.4), hyperkolesterolæmiHyponatriæmi, dehydrering, hypertriglyceridæmi,  |
| **Psykiske forstyrrelser***Almindelig*  | Insomnia |
| **Nervesystemet***Almindelig* *Ikke almindelig* | Svimmelhed, synkope, hovedpineHypæstesi |
| **Hjerte***Almindelig* *Ikke almindelig* | Venstresidig hjerteinsufficiens, atrieflimrenTakykardi |
| **Vaskulære sygdomme***Almindelig* *Ikke almindelig* | HypotensionArteriel thrombose i lemmer, ortostatisk hypotension |
| **Luftveje, thorax og mediastinum***Almindelig*  | Hoste |
| **Mave-tarm-kanalen***Almindelig* *Ikke almindelig* | Diarré, kvalme, konstipation, opkastningFlatulens |
| **Lever og galdeveje***Ikke almindelig* | Cholecystitis |
| **Hud og subkutane væv***Almindelig* *Ikke almindelig* | Udslæt, kløe Hyperhidrose, angioødem |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv***Almindelig* *Ikke almindelig* | Muskelspasmer, rygsmerterMuskuloskeletale smerter |
| **Nyrer og urinveje***Almindelig*  | Nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3 og 4.4) |
| **Det reproduktive system og mammae***Ikke almindelig* | Gynækomasti |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet***Almindelig* *Ikke almindelig* | AsteniUtilpashed |
| **Undersøgelser***Almindelig* *Ikke almindelig* | Øgning af urinstof i bloder, forhøjet blodkreatininNedsat epidermal vækstfaktorreceptor, forhøjet blodglukose |

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 var antallet af tilfælde med slagtilfælde hos de meget ældre (≥ 75 år) 9 i eplerenon-gruppen og 8 i placebo-gruppen.

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 beskrevet 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: C 03 DA 04.

Virkningsmekanisme

Eplerenon har relativ selektivitet i bindingen af recombinant 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 sub-studie af EPHESUS, at eplerenon-behandling fører til en signifikant stigning i aldosteron. Disse resultater bekræfter blokaden af mineralokorticoidreceptoren i disse populationer.

Eplerenon blev evalueret i studiet (EPHESUS. EPHESUS var et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie af 3-års varighed på 6632 forsøgspersoner med akut 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 forsøgspersonerne eplerenon eller placebo i tillæg til standardbehandlinger med en initialdosis på 25 mg 1 gang daglig, og blev titreret op til en vedligeholdelsesdosis på 50 mg 1 gang daglig efter 4 uger, hvis serum-kalium var < 5,0 mmol/l. Under studiet fik forsøgspersonerne 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 CV død eller CV indlæggelse; 14,4 % af forsøgspersonerne, der fik eplerenon, og 16,7 % af forsøgspersonerne, der fik placebo døde (af alle årsager), mens 26,7 % af forsøgspersonerne, der fik eplerenon og 30,0 % af forsøgspersonerne, der fik placebo, opfyldte det kombinerede endepunkt af CV død eller indlæggelse. Derfor reducer 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 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 af alle årsager, og den CV mortalitet/indlæggelse er henholdsvis 2,3 % og 3,3 %. Klinisk effekt er primært vist med eplerenon, når eplerenon-behandling initieres hos forsøgspersonerne < 75 år. Fordelen ved behandlingen af disse forsøgspersonerne over 75 år er uklar. Forbedringen eller stabiliseringen i den funktionelle NYHA klassifikation forbliver stabil hos et statistisk signifikant større antal forsøgspersonerne, 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 undersøgelsen var virkningen af eplerenon undersøgt med henblik på de kliniske resultater, når den blev lagt til standardbehandling hos forsøgspersoner med systolisk hjertesvigt og milde symptomer (NYHA funktionel klasse II).

Forsøgspersoner blev inkluderet, hvis de var mindst 55 år, havde en venstresidig ventrikulær ejektionsfraktion (LVEF) ≤ 30 % eller LVEF ≤ 35 % i tillæg til QRS varigheden af > 130 msek, og var enten hospitaliserede for CV årsager 6 måneder før 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 initieret ved en dosis på 25 mg en gang daglig og blev forhøjet efter 4 uger til 50 mg en gang daglig, hvis serumkalium niveauet var < 5,0 mmol/l. Alternativt, hvis det estimerede glomerulære filtationsrate (GFR) var 30-49 ml/min/1,73 m2, blev eplerenon initieret på 25 mg hver anden dag og øget til 25 mg en gang daglig.

Der blev i alt randomiseret 2737 forsøgspersoner (dobbeltblindet) til behandling med eplerenon eller placebo inklusive baselinebehandling med diuretika (85 %), ACE hæmmere (78 %), angiotensin II receptor blokkere (19 %), betablokkere (87 %), antithrombotiske midler (88 %), lipidsænkende midler (63 %) og digitalis glykosider (27 %). Det gennemsnitlige LVEF var ~26 % og den gennemsnitlige QRD varighed var ~122 msek. De fleste af forsøgspersonerne (83,4 %) var forinden hospitaliserede på grund af CV årsager indenfor 6 måneder af randomiseringen, ca. 50 % af forsøgspersonerne på grund af hjertesvigt. Omkring 20 % af forsøgspersonerne havde indopererede defibrillatorer eller havde fået kardiel resynkroniseringsbehandling.

Det primære endpoint, død af CV årsager eller hospitalisering for hjertesvigt forekom hos 249 forsøgspersoner (18,3 %) i eplerenongruppen og 356 forsøgspersoner (25,9 %) i placebogruppen (RR 0,63, 95 % CI, 0,54-0,74; p<0,001). Virkningen af eplerenon på det primære endpoint udbytte var konsistent for alle præ-specificerede undergrupper.

Det sekundære endpoint af dødelighed af alle årsager blev mødt af 171 forsøgspersoner (12,5 %) i eplerenongruppen og 213 forsøgspersoner (15,5 %) i placebogruppen (RR 0,76; 95 % CI, 0,62-0,93; p = 0,008). Død af CV årsager blev rapporteret hos 147 forsøgspersoner (10,8 %) i eplerenongruppen og 185 forsøgspersoner (13,5 %) i placebogruppen (RR 0,76; 95 % CI, 0,61-0,94; p = 0,01).

Igennem studiet blev hyperkaliæmi (serum kaliumniveau > 5,5 mmol/l) rapporteret hos 158 forsøgspersoner (11,8 %) i eplerenongruppen og hos 96 forsøgspersoner (7,2 %) i placebogruppen (p < 0,001).

Hypokaliæmi, defineret som serum kaliumniveauer < 4,0 mmol/l, var statistisk lavere med eplerenon ved sammenligning 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 hjertefejl.

I et 10 ugers studie af pædiatriske patienter med hypertension (alder 4-17 år, n=304) viste eplerenon ved doser (fra 25 mg op til 100 mg per dag), der producerede eksponering svarende til den hos voksne, sig ikke at nedsætte blodtrykket effektivt. I dette studie og i et 1 år pædiatrisk sikkerhedsstudie med 149 patienter, var sikkerhedsprofilen den samme, som hos de voksne. Eplerenon er ikke undersøgt i hypertensive patienter under 4 år, fordi studier hos ældre pædiatriske patienter viste mangel på effekt (se pkt. 4.2).

Langtids-effekt på hormonal status i 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 cirka 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

Plasmaprotein bindingen 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 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.

**Specielle 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 populationsfarmakokinetisk model for eplerenon koncentrationer fra to undersøgelser i 51 pædiatriske hypertensive patienter konstaterede, at en patients legemsvægt havde en statistisk signifikant effekt på eplerenon fordelingsvolumen, men ikke på clearance. Eplerenon fordelingsvolumen og peak eksponering i en tungere pædiatrisk patient forventes at være den samme som i en voksen af tilsvarende kropsvægt; i en 45 kg patient, er fordelingsvolumen omkring 40% lavere og den maksimale eksponering forventes at være højere end for voksne. Eplerenon behandling blev indledt på 25 mg én gang dagligt hos pædiatriske patienter og øget til 25 mg to gange daglig efter 2 uger og til sidst til 50 mg to gange dagligt, hvis det er klinisk indiceret. Ved disse doser var de højeste observerede eplerenon koncentrationer i pædiatriske forsøgspersoner ikke væsentligt højere end hos voksne indledt på 50 mg én 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**

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

Microkrystallinsk cellulose (typen 101)

Croscarmellosenatrium

Hypromellose (typen 2910)

Microkrystallinsk cellulose (type 102)

Natriumlaurilsulfat

Talcum

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Lactosemonohydrat

Hypromellose (type 2910)

Titandioxid (E171)

Macrogol 4000

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

PVC/aluminium blister: 3 år.

HDPE-flaske met silika-gel tørremiddel i beskyttelseshætten: 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/aluminium blister, pakket i papkartoner med indlægsseddel i hver pakning.

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Eplerenon Medical Valley 25 mg filmovertrukne tabletter er pakket i flasker.

Flaskerne er pakket i papkartoner med en indlægsseddel i hver pakning.

Pakningsstørrelser: 105, 110, 112 og 120 filmovertrukne 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**

 Medical Valley Invest AB

 Brädgårdsvägen 28

 236 32 Höllviken

 Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 25 mg: 54367

 50 mg: 54368

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 26. september 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

25. june 2024