

29. januar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Eplerenon "Stada", filmovertrukne tabletter**

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

29235

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Eplerenon "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En filmovertrukket tablet indeholder 25 mg eller 50 mg eplerenon.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

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

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter.

25 mg

Hvid til næsten hvid, rund, 6 mm, bikonveks og filmovertrukket tablet, præget med “CG3” på den ene side.

50 mg

Hvid til næsten hvid, rund, 8 mm, bikonveks og filmovertrukket tablet, præget med “CG4” på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Eplerenon er indiceret

* Som tillæg til standardbehandling omfattende betablokkere til at reducere risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet hos stabile patienter med venstre ventrikel dysfunktion (LVEF ≤ 40 %) og kliniske tegn på hjertesvigt efter nylig myokardieinfarkt.
* Som tillæg til optimal standardbehandling til at reducere risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet hos voksne patienter med NYHA klasse II (kronisk) hjertesvigt og venstre ventrikulær systolisk dysfunktion (LVEF ≤30%) (se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

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

*For post-myokardial infarkt 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 myokardieinfarkt.

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

For patienter med kronisk hjertesvigt NYHA klasse II bør behandlingen initieres med en dosis på 25 mg en gang daglig og titreres op til den endelige dosis på 50 mg en gang daglig, helst indenfor 4 uger under hensyntagen til serumkaliumniveauet (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 eplerenonbehandlingen 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 daglig  25 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 daglig  25 mg 1 gang daglig til 25 mg hver anden dag  25 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 i børn og unge er ikke klarlagt. Nuværende tilgængelige 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 (se pkt. 4.4), og doser justeres i henhold til Tabel 1.

Patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCl 30-60 ml/min) bør begynde med 25 mg hver anden dag, og dosis bør justeres i henhold til kaliumniveauet (se Tabel 1). Periodisk monitorering af serumkalium anbefales (se pkt. 4.4).

Der er ingen erfaring med patienter med CrCl <50 mL/min med post MI hjertesvigt. Anvendelsen af eplerenon til disse patienter bør foretages med forsigtighed.

Doser højere end 25 mg daglig er ikke undersøgt i patienter med CrCl <50 mL/min.

Brug til patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion (CrCl <30 mL/min) er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Eplerenon er ikke dialyserbart.

*Nedsat leverfunktion*

Justering af initialdosis er ikke nødvendig hos patienter med 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 dosis 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 eplerenon eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.
* Patienter med serum-kalium > 5,0 mmol/l ved initiering af behandling.
* Patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR <30 ml pr. minut 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 en angiotensinkonverterende enzymhæmmer (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 blive forhøjet, når eplerenon anvendes i kombination med en angiotensinkonverterende enzymhæmmer (ACE-hæmmer) og/eller en angiotensinreceptorblokker (ARB). Kombinationen af en angiotensinkonverterende enzymhæmmer (ACE -hæmmer) og en angiotensinreceptorblokker (ARB) med eplerenon bør undgås (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 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. 4.3). *CYP3A4 induktorer:* Samtidig anvendelse af eplerenon og stærke CYP3A4 induktorer kan ikke anbefales (se pkt. 4.5).

*CYP3A4 induktorer*

Samtidig anvendelse af eplerenon og stærke CYP3A4 induktorer kan ikke anbefales (se pkt. 4.5).

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

Hjælpestoffer

*Lactose*

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

*Natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 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 også forstærke virkningen af antihypertensiva og andre diuretika.

*ACE-hæmmere, angiotensinreceptorblokkere (ARB)*

Risikoen for hyperkaliæmi kan øges, når eplerenon anvendes i kombination med en angiotensinkonverterende enzymhæmmer (ACE-hæmmer) og/eller en angiotensinreceptorblokker (ARB). En tæt monitorering af serumkalium og nyrefunktionen anbefales, specielt hos patienter med risiko for nedsat nyrefunktion, f.eks. ældre. Triple-kombination af en angiotensinkonverterende enzymhæmmer (ACE-hæmmer) og en angiotensinreceptorblokker (ARB) med eplerenon bør undgås (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Lithium*

Der er ikke udført interaktionsstudier med eplerenon og lithium. Der er imidlertid set lithium-toksicitet hos patienter, der anvender lithium samtidig med diuretika og angiotensin-konverterende enzym (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 hos risikopatienter (ældre, dehydrerede patienter, der bruger diuretika med nedsat nyrefunktion) på grund af glomerulære filtration (hæmning af vasodilaterende prostaglandiner, forårsaget af non-steroid anti-inflamatoriske lægemidler). Disse effekter er generelt reversible. Ydermere, kan der være en reduktion af den antihypertensive effekt. Hydrer patienten og monitorer 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*

Mens en statistisk signifikant øgning på 16 % i AUC0-24 blev observeret med digoxin 200 mcg og eplerenon 100 mg en gang daglig i et farmakokinetisk studie med raske frivillige, blev denne øgning ikke ledsaget af klinisk påvisning af digoxin toksicitet. 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 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, 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 studier (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) samt Eplerenon i Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HFJ), var den samlede forekomst af bivirkninger beskrevet for eplerenon den samme som for placebo.

De nedenfor nævnte bivirkninger havde formodet sammenhæng til behandlingen og forekom hyppigere end for placebo eller var alvorlige og forekom signifikant hyppigere end for placebo eller er observeret 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).

Tabel 2: Frekvenser af bivirkninger i kontrollerde 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**  *Almindelige*  *Ikke almindelige* | Synkope, svimmelhed, hovedpine.  Hypæstesi. |
| **Hjerte**  *Almindelig*  *Ikke almindelige* | Venstresidig hjertesvigt, atrieflimren  Takykardi. |
| **Vaskulære sygdomme**  *Almindelig*  *Ikke almindelige* | Hypotension.  Arteriel trombose i ekstremiteter, ortostatisk hypotension. |
| **Luftveje, thorax og mediastinum**  *Almindelig* | Hoste. |
| **Mave-tarm-kanalen**  *Almindelige*  *Ikke almindelige* | Diarré, kvalme, obstipation, opkastning.  Flatulens. |
| **Hud og subkutane væv**  *Almindelige*  *Ikke almindelig* | Udslæt, kløe.  Angioødem, hyperhidrose. |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv**  *Almindelige*  *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 almindelige* | Asteni.  Utilpashed. |
| **Undersøgelser**  *Almindelig*  *Ikke almindelige* | 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). Antallet af slagtilfælde hos de meget ældre (≥ 75 år) i EMPHASIS-HF var 9 i eplerenongruppen og 8 i placebogruppen.

**Indberetning af formodede bivirkninger**

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

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

**4.9 Overdosering**

Der er ikke indberettet 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**

Terapeutisk klassifikation:Vanddrivende midler, aldosteron antagonister, ATC-kode: C03DA04.

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 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 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.

I eplerenonstudiet (EPHESUS) undersøges eplerenons effekt på hjertesvigt og overlevelse efter post-akut myokardieinfarkt. EPHESUS var et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie af 3-års varighed på 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 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 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 kardiovaskulære 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 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 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 effekt 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 forsøget EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) blev effekten af eplerenon på kliniske resultater ved tilføjelse til standardterapi undersøgt hos patienter med systolisk hjertesvigt og milde symptomer (NYHA functional class II).

Patienter blev inkluderet, hvis de var mindst 55 år gamle, havde en LVEF (left ventricular ejection fraction) ≤ 30 % eller LVEF ≤ 35 % foruden en QRS-varighed på > 130 msek og enten var blevet indlagt af kardiovaskulære (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 påbegyndt ved en dosis på 25 mg en gang daglig og blev forøget efter 4 uger til 50 mg en gang daglig, hvis serumkaliumniveauet var < 5,0 mmol/l. Som alternativ blev eplerenon, hvis den estimerede GFR var 30-49 ml/min/1,73 m2, påbegyndt ved 25 mg hver anden dag og øget til 25 mg en gang daglig.

I alt 2737 patienter blev randomiseret (dobbeltblindet) til behandling med eplerenon eller placebo, inklusive baselineterapi med diuretika (85 %), ACE-hæmmere (78 %), angiotensin II receptorblokkere (19 %), betablokkere (87 %), antitrombotiske lægemidler (88 %), lipidsænkende midler (63 %) og digitalisglycosider (27 %). Middel-LVEF var ~26 %, og middel-QRS-varighed var ~122 msek. De fleste af patienterne (83,4 %) var tidligere blevet indlagt af CV-årsager inden for 6 måneder før randomisering, ca. 50 % af dem pga. hjertesvigt. Ca. 20 % af patienterne havde implanterbare defibrillatorer eller fik kardial resynkroniseringsterapi.

Det primære endepunkt, død af kardiovaskulære årsager eller indlæggelse for hjertesvigt forekom hos 249 patienter (18,3 %) i eplerenongruppen og 356 patienter (25,9 %) i placebogruppen (RR 0,63; 95 % CI; 0,54-0,74; p<0,001). Effekten af eplerenon på de primære endepunktsresultater var konsistente på tværs af alle foruddefinerede delgrupper.

Det sekundære endepunkt, død uanset årsag, blev opfyldt af 171 patienter (12,5 %) i eplerenongruppen og 213 patienter (15,5 %) i placebogruppen (RR 0,76; 95 % CI; 0,62-0,93; p = 0,008). Død af CV-årsager blev indberettet 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).

Under forsøget blev hyperkaliæmi (serum-kaliumniveau > 5,5 mmol/l) indberettet hos 158 patienter (11,8 %) i eplerenongruppen og 96 patienter (7,2 %) i placebogruppen (p < 0,001). Hypokaliæmi, defineret som serumkaliumniveauer < 4,0 mmol/l, var statistisk lavere med eplerenon sammenlignet med placebo (38,9 % for eplerenon sammenlignet med 48,4 % for placebo, p<0,0001).

Pædiatrisk population

Eplerenon er ikke undersøgt hos pædiatriske patienter med hjertesvigt.

I en 10-ugers undersøgelse med pædiatriske patienter med hypertension (alder 4 til 17 år, n=304), sænkede eplerenon ikke blodtrykket effektivt ved doser (fra 25 mg op til 100 mg pr. dag), som gav samme eksponering som hos voksne. I dette studie samt i et 1-årigt, pædiatrisk sikkerhedsstudie hos 149 patienter var sikkerhedsprofilen den samme som for voksne. Eplerenon er ikke undersøgt hos hypertensive patienter, som er yngre end 4 år, fordi studiet 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 administration af af en 100 mg oral 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

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 og elimination

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 en gang daglig hos pædiatriske patienter og øget til 25 mg to gange daglig efter 2 uger og til sidst til 50 mg to gange daglig, hvis 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 en gang daglig.

*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

Cellulose, mikrokrystallinsk (type 101)

Croscarmellosenatrium

Hypromellose (type 2910)

Cellulose, mikrokrystallinsk (type 102)

Natriumlaurilsulfat

Talcum

Magnesiumstearat

*Filmovertræk*

Lactosemonohydrat

Hypromellose (type 2910)

Titandioxid (E171)

Macrogol 4000

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

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.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Stada Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

D-61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

PharmaCoDane Aps.

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

25 mg: 54040

50 mg: 54041

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

26. september 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

29. januar 2024