

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Eplerenon Krka 25 mg filmdrasjerte tabletter  
Eplerenon Krka 50 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

25 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 25 mg eplerenon.  
50 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg eplerenon.

### Hjelpestoff med kjent effekt:

25 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 34,5 mg laktosemonohydrat.  
50 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 69 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

25 mg: Gule, runde, bikonvekse filmdrasjerte tabletter, merket med 25 på den ene siden. Størrelse: diameter 6 mm.

50 mg: Gule, runde, bikonvekse filmdrasjerte tabletter, merket med 50 på den ene siden. Størrelse: diameter 7,5 mm.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Eplerenon er indisert:

- som tillegg til standardbehandling, inkludert betablokkere, for å redusere risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet hos pasienter med stabil venstre ventrikkeldysfunksjon ( $LVEF \leq 40\%$ ) og klinisk påvist hjertesvikt etter nylig gjennomgått hjerteinfarkt.
- som tillegg til standard optimal behandling for å redusere risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet hos voksne pasienter med New York Heart Association (NYHA) klasse II (kronisk) hjertesvikt og venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon ( $LVEF \leq 30\%$ ) (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

For individuell dosejustering er styrkene 25 mg og 50 mg tilgjengelige. Maksimal dosering er 50 mg daglig.

#### *Til pasienter med hjertesvikt etter gjennomgått hjerteinfarkt*

Anbefalt vedlikeholdsdose av eplerenon er 50 mg én gang daglig. Behandlingen bør startes med 25 mg én gang daglig og titreres til anbefalt dose på 50 mg én gang daglig, fortrinnsvis i løpet av 4 uker, basert på kaliumnivå i serum (se tabell 1). Behandling med eplerenon bør vanligvis startes innen 3-14 dager etter et akutt hjerteinfarkt.

#### *Til pasienter med NYHA-klasse II (kronisk) hjertesvikt*

Til pasienter med kronisk NYHA-klasse II hjertesvikt bør behandlingen startes med en dose på 25 mg én gang daglig og titreres til anbefalt dose på 50 mg daglig, fortrinnsvis i løpet av 4 uker, basert på serumkaliumnivå (se tabell 1 og pkt. 4.4).

Pasienter med serumkalium > 5,0 mmol/l bør ikke starte med eplerenon (se pkt. 4.3).

Kaliumnivå i serum bør måles før oppstart av eplerenonbehandling, i løpet av første behandlingsuke og 1 måned etter behandlingsstart eller dosejustering. Kaliumnivået i serum bør deretter følges opp periodevis etter behov.

Etter oppstart bør dosen justeres basert på kaliumnivået i serum som vist i tabell 1.

Tabell 1: Dosejusteringstabell etter oppstart

| Serumkalium (mmol/l) | Tiltak            | Dosejustering                                                                                                                                |
|----------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 5,0                | Øke               | 25 mg annenhver dag til 25 mg én gang daglig<br>25 mg én gang daglig til 50 mg én gang daglig                                                |
| 5,0-5,4              | Vedlikeholde      | Ingen dosejustering                                                                                                                          |
| 5,5-5,9              | Redusere          | 50 mg én gang daglig til 25 mg én gang daglig<br>25 mg én gang daglig til 25 mg annenhver dag<br>25 mg annenhver dag til midlertidig opphold |
| ≥ 6,0                | Midlertid opphold | Ikke relevant                                                                                                                                |

Etter midlertidig opphold i behandlingen med eplerenon på grunn av serumkalium ≥ 6,0 mmol/l, kan eplerenon gis i doser på 25 mg annenhver dag når kaliumnivået har sunket til under 5,0 mmol/l.

#### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av eplerenon hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2.

#### *Eldre*

Det er ikke behov for initiell dosejustering hos eldre. På grunn av redusert nyrefunksjon med økende alder, er det økt risiko for hyperkalemi hos eldre pasienter. Risikoen kan ytterligere øke ved samtidig sykdom som er assosiert med økt systemisk eksponering, spesielt lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Periodevis kontroll av serumkalium er anbefalt (se pkt. 4.4).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen initiell dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon. Periodevis kontroll av serumkalium med dosejustering i henhold til tabell 1 er anbefalt.

Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-60 ml/min) bør starte med 25 mg annenhver dag, og dosen bør justeres etter kaliumnivået (se tabell 1). Periodevis kontroll av serumkalium er anbefalt (se pkt. 4.4).

Det er ingen erfaring ved bruk hos pasienter med hjertesvikt oppstått etter hjerteinfarkt med kreatininclearance < 50 ml/min. Bruk av eplerenon hos disse pasientene bør gjøres med forsiktighet. Doser over 25 mg daglig er ikke undersøkt hos pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min.

Bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Eplerenon er ikke dialyserbart.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen initiell dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. På grunn av økt systemisk eksponering for eplerenon hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon, er hyppig og regelmessig kontroll av serumkalium anbefalt hos disse pasientene, spesielt hos eldre (se pkt. 4.4).

#### *Samtidig behandling*

Ved samtidig behandling med milde til moderate CYP3A4-hemmere, f.eks. amiodaron, diltiazem og verapamil, kan man starte med en dose på 25 mg én gang daglig. Denne dosen bør ikke overskrides (se pkt. 4.5).

Eplerenon kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Pasienter med serumkalium > 5,0 mmol/l ved oppstart
- Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml pr. minutt pr. 1,73 m<sup>2</sup>)
- Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C)
- Pasienter som får kaliumsparende diuretika eller sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. itraconazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromycin, telitromycin og nefazodon) (se pkt. 4.5)
- Kombinasjon av en ACE-hemmer og en angiotensinreseptorblokker (ARB) sammen med eplerenon

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### *Hyperkalemi*

På grunn av virkningsmekanismen kan eplerenon gi hyperkalemi. Nivået av serumkalium bør følges opp hos alle pasienter ved behandlingsstart og ved endring av dosen. Deretter anbefales periodevis kontroll, spesielt hos pasienter med risiko for utvikling av hyperkalemi, som hos eldre pasienter, pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2) og pasienter med diabetes. Bruk av kaliumtilskudd etter behandlingsstart med eplerenon anbefales ikke på grunn av økt fare for hyperkalemi. Dosereduksjon av eplerenon er vist å redusere nivået av serumkalium. I en studie hvor hydroklortiazid ble gitt i tillegg til eplerenon, ble økningen i serumkalium oppveiet.

Risikoen for hyperkalemi kan øke når eplerenon brukes i kombinasjon med en ACE-hemmer og/eller en ARB. Kombinasjon av en ACE-hemmer og en ARB sammen med eplerenon bør ikke brukes (se pkt. 4.3 og 4.5).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Kaliumnivået bør kontrolleres regelmessig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert diabetisk mikroalbuminuri. Risikoen for hyperkalemi øker med avtagende nyrefunksjon. Selv om data fra EPHEsus-studien (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study) hos pasienter med type 2-diabetes og mikroalbuminuri er begrenset, ble en økt forekomst av hyperkalemi observert i denne lille pasientgruppen. Disse pasientene bør derfor behandles med forsiktighet. Eplerenon fjernes ikke ved hemodialyse.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Det er ikke observert økning i serumnivåer av kalium over 5,5 mmol/l hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B). Elektrolyttnivået bør følges opp hos

pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Bruk av eplerenon hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke undersøkt og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.2 og 4.3).

#### *CYP3A4-induktorer*

Samtidig administrering av eplerenon og sterke CYP3A4-induktorer er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Litium, ciklosporin og takrolimus bør unngås under behandling med eplerenon (se pkt. 4.5).

#### *Eplerenon Krka inneholder laktose*

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

#### *Eplerenon Krka inneholder natrium*

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Farmakodynamiske interaksjoner

#### *Kaliumsparende diuretika og kaliumtilskudd*

På grunn av økt risiko for hyperkalemi bør eplerenon ikke gis til pasienter som får andre kaliumsparende diuretika og kaliumtilskudd (se pkt. 4.3). Kaliumsparende diuretika kan også øke effekten av antihypertensive midler og andre diuretika.

#### *ACE-hemmere, angiotensinreseptorblokkere*

Risikoen for hyperkalemi kan øke når eplerenon brukes i kombinasjon med en ACE-hemmer og/eller en ARB. Nøye kontroll av serumkalium og nyrefunksjon anbefales, spesielt hos pasienter med risiko for nedsatt nyrefunksjon, f.eks. eldre. Trippelkombinasjonen med en ACE-hemmer og en ARB sammen med eplerenon bør ikke brukes (se pkt. 4.3 og 4.4).

#### *Litium*

Det er ikke utført legemiddelinteraksjonsstudier med eplerenon og litium. Litiumtoksisitet er imidlertid rapportert hos pasienter som får litium sammen med diuretika og ACE-hemmere (se pkt. 4.4). Samtidig administrering av eplerenon og litium bør unngås. Dersom denne kombinasjonen viser seg å være nødvendig, bør plasmakonsentrasjonen av litium følges opp (se pkt. 4.4).

#### *Ciklosporin, takrolimus*

Ciklosporin og takrolimus kan føre til nedsatt nyrefunksjon og øke risikoen for hyperkalemi. Samtidig bruk av eplerenon og ciklosporin eller takrolimus bør unngås. Hvis nødvendig, er nøye oppfølging av serumkalium og nyrefunksjon anbefalt når ciklosporin og takrolimus må gis under behandling med eplerenon (se pkt. 4.4).

#### *Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs)*

Behandling med NSAIDs kan føre til akutt nyresvikt ved direkte påvirkning av glomerulær filtrasjon, særlig hos risikopasienter (eldre og/eller dehydrerte pasienter). Pasienter som får eplerenon og NSAIDs må sikres tilstrekkelig hydrering og nyrefunksjonen må kontrolleres før behandlingen starter.

### *Trimetoprim*

Samtidig bruk av trimetoprim og eplerenon øker risikoen for hyperkalemi. Serumkalium og nyrefunksjonen bør følges opp, særlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og hos eldre.

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

Når alfa-1-blokkere kombineres med eplerenon er det mulighet for økt hypotensiv effekt og/eller postural hypotensjon. Klinisk oppfølging med henblikk på postural hypotensjon er anbefalt ved samtidig behandling med alfa-1-blokkere.

### *Trisykliske antidepressiva, nevroleptika, amifostin, baklofen*

Samtidig administrering av disse legemidlene sammen med eplerenon kan potensielt øke antihypertensive effekter og risikoen for postural hypotensjon.

### *Glukokortikoider, tetrakosaktid*

Samtidig administrering av disse legemidlene sammen med eplerenon kan potensielt nedsette antihypertensive effekter (natrium- og væskeretensjon).

### Farmakokinetiske interaksjoner

*In vitro*-studier indikerer at eplerenon ikke er en hemmer av isoenzymene CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 eller CYP3A4. Eplerenon er ikke et substrat eller en hemmer av P-glykoprotein.

### *Digoksin*

Systemisk eksponering (AUC) av digoksin øker med 16 % (90 % KI: 4-30 %) når det gis sammen med eplerenon. Forsiktighet må utvises når digoksin doseres nær øvre grense for terapeutisk område.

### *Warfarin*

Det er ikke observert klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner med warfarin. Forsiktighet må utvises når warfarin doseres nær øvre grense av terapeutisk område.

### *CYP3A-substrater*

Resultater fra farmakokinetiske studier med CYP3A4-substrater, f.eks. midazolam og cisaprid, viste ingen signifikante farmakokinetiske interaksjoner når disse legemidlene ble gitt sammen med eplerenon.

### *CYP3A4-hemmere*

- Sterke CYP3A4-hemmere: Signifikante farmakokinetiske interaksjoner kan oppstå når eplerenon gis samtidig med legemidler som hemmer CYP3A4-enzymet. En sterk hemmer av CYP3A4 (ketokonazol 200 mg to ganger daglig) førte til en 441 % økning i AUC for eplerenon (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av eplerenon og sterke CYP3A4-hemmere som ketokonazol, itraconazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromycin, telitromycin og nefazodon er kontraindisert (se pkt. 4.3).
- Milde til moderate CYP3A4-hemmere: Samtidig administrering med erytromycin, sakinavir, amiodaron, diltiazem, verapamil eller flukonazol har ført til signifikante farmakokinetiske interaksjoner med økning i AUC fra 98 % til 187 %. Eplerenondosering bør derfor ikke overstige 25 mg daglig når milde til moderate CYP3A4-hemmere gis samtidig med eplerenon (se pkt. 4.2).

### *CYP3A4-induktorer*

Samtidig administrering av johannesurt (en sterk CYP3A4-induktor) og eplerenon medførte en 30 % reduksjon i AUC for eplerenon. En mer markert nedgang i AUC for eplerenon kan skje med sterkere CYP3A4-induktorer som rifampicin. På grunn av faren for redusert effekt av eplerenon er det ikke anbefalt å gi eplerenon sammen med sterke CYP3A4-induktorer (rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, johannesurt) (se pkt. 4.4).

### *Antacida*

Basert på resultater fra en klinisk farmakokinetisk studie, forventes ingen signifikante interaksjoner når antacida gis sammen med eplerenon.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av eplerenon hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerte ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av eplerenon til gravide kvinner.

### Amming

Det er ukjent om eplerenon utskilles i morsmelk hos mennesker etter peroralt inntak. Prekliniske data viser imidlertid innhold av eplerenon og/eller metabolitter i melk hos rotter, men rotteunger eksponert på denne måten utviklet seg normalt. På grunn av det ukjente potensialet for bivirkninger hos det diende barnet, må det avgjøres om ammingen skal opphøre eller behandlingen med legemidlet bør stoppes, avhengig av hvor viktig legemidlet er for moren.

### Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data på effekten på fertilitet hos mennesker.

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende eplerenons påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Eplerenon forårsaker ikke søvnighet eller nedsatt kognitiv funksjon, men ved bilkjøring eller bruk av maskiner bør man være oppmerksom på at svimmelhet kan oppstå 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 forekomsten av bivirkninger rapportert med eplerenon lik placebo.

Bivirkningene som er listet under er de med antatt relasjon til behandlingen og som ikke forekommer i placebogruppen, eller som er alvorlige og signifikant høyere enn i placebogruppen, eller er observert etter markedsføring. Bivirkningene er listet etter organ og absolutt frekvens. Frekvensene er definert som:

- Svært vanlige ( $\geq 1/10$ )
- Vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )
- Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ )
- Sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ )
- Svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ )
- Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Tabell 2: Bivirkningsfrekvenser i placebokontrollerte studier med eplerenon

| <b>MedDRA organklassesystem</b>                                                                             | <b>Bivirkning</b>                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b><br><i>Mindre vanlige</i>                                         | pyelonefritt, infeksjon, faryngitt                                                                                |
| <b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b><br><i>Mindre vanlige</i>                                      | eosinofili                                                                                                        |
| <b>Endokrine sykdommer</b><br><i>Mindre vanlige</i>                                                         | hypotyreoidisme                                                                                                   |
| <b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b><br><i>Vanlige</i><br><i>Mindre vanlige</i>              | hyperkalemi (se pkt. 4.3 og 4.4),<br>hyperkolesterolemi<br>hyponatremi, dehydrering, hypertriglyseridemi          |
| <b>Psykiatriske lidelser</b><br><i>Vanlige</i>                                                              | insomni                                                                                                           |
| <b>Nevrologiske sykdommer</b><br><i>Vanlige</i><br><i>Mindre vanlige</i>                                    | synkope, svimmelhet, hodepine<br>hypoestesi                                                                       |
| <b>Hjertesykdommer</b><br><i>Vanlige</i><br><i>Mindre vanlige</i>                                           | venstresidig hjertesvikt, atrieflimmer<br>takykardi                                                               |
| <b>Karsykdommer</b><br><i>Vanlige</i><br><i>Mindre vanlige</i>                                              | hypotensjon<br>arteriell leggtrombose, ortostatisk hypotensjon                                                    |
| <b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b><br><i>Vanlige</i>                             | hoste                                                                                                             |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b><br><i>Vanlige</i><br><i>Mindre vanlige</i>                               | diaré, kvalme, forstoppelse, oppkast<br>flatulens                                                                 |
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b><br><i>Vanlige</i><br><i>Mindre vanlige</i>                                | utslett, kløe<br>angioødem, hyperhidrose                                                                          |
| <b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b><br><i>Vanlige</i><br><i>Mindre vanlige</i>                 | muskelkramper, ryggsmarter<br>muskel-/skjelettsmerter                                                             |
| <b>Sykdommer i nyre og urinveier</b><br><i>Vanlige</i>                                                      | nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 4.5)                                                                         |
| <b>Sykdommer i lever og galleveier</b><br><i>Mindre vanlige</i>                                             | kolecystitt                                                                                                       |
| <b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b><br><i>Mindre vanlige</i>                                  | gynekomasti                                                                                                       |
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b><br><i>Vanlige</i><br><i>Mindre vanlige</i> | asteni<br>malaise                                                                                                 |
| <b>Undersøkelser</b><br><i>Vanlige</i><br><i>Mindre vanlige</i>                                             | økt urinstoff i blodet, økt kreatinin i blodet<br>reduksjon i epidermal vekstfaktorreseptor, økt glukose i blodet |

I EPHESUS var det numerisk flere tilfeller av slag i den eldste pasientgruppen ( $\geq 75$  år). Det var imidlertid ingen signifikant forskjell mellom forekomst av slag i eplerenongruppen (30) i forhold til placebogruppen (22). I EMPHASIS-HF var antallet slag hos de eldste pasientene ( $\geq 75$  år) 9 i eplerenongruppen og 8 i placebogruppen.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

### **4.9 Overdosering**

Det er ingen rapporterte tilfeller av bivirkninger forbundet med overdose av eplerenon hos mennesker. De mest sannsynlige tegn på overdose antas å være hypotensjon eller hyperkalemi. Eplerenon kan ikke fjernes ved hemodialyse. Eplerenon har vist seg å bindes godt til medisinsk kull. Dersom symptomatisk hypotensjon skulle oppstå, bør støttende behandling startes. Dersom hyperkalemi utvikles, bør standardbehandling initieres.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Diuretika, aldosteronantagonister, ATC-kode: C03D A04

#### Virkningsmekanisme

Eplerenon har en relativ selektivitet ved binding til rekombinante humane mineralkortikoidreseptorer, sammenlignet med dets binding til rekombinante humane glukokortikoid-, progesteron- og androgenreseptorer. Eplerenon hindrer binding av aldosteron, et nøkkelhormon i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS), som er involvert i reguleringen av blodtrykk og patofysiologien ved kardiovaskulær (CV) sykdom.

#### Farmakodynamiske effekter

Eplerenon har vist seg å gi vedvarende økning i plasma-renin og serum-aldosteron, på grunn av hemming av den negative aldosteronreguleringen av reninsekresjonen. Den økte plasma-reninaktiviteten og det sirkulerende aldosteronnivået overstiger likevel ikke effekten av eplerenon.

I dosebestemmelsesstudier ved kronisk hjertesvikt (NYHA-klassifisering II-IV), resulterte tillegg av eplerenon til standardterapi en forventet doseavhengig økning av aldosteron. Tilsvarende, i en kardiorenal substudie av EPHESUS, ga behandling med eplerenon signifikant økning i aldosteron. Disse resultatene bekrefter blokkering av mineralkortikoidreseptoren hos denne pasientgruppen.

Eplerenon ble undersøkt i EPHESUS studien. EPHESUS var en dobbeltblindet, placebokontrollert studie, med 3 års varighet, hos 6632 personer med akutt hjerteinfarkt, venstre ventrikkeldysfunksjon (målt ved venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon  $LVEF \leq 40\%$ ) og kliniske tegn på hjertesvikt. Innen 3 til 14 dager (median 7 dager) etter et akutt hjerteinfarkt, fikk pasientene eplerenon eller placebo i tillegg til standardbehandling med en startdose på 25 mg én gang daglig, og etter 4 uker titrert til ønsket dose på 50 mg én gang daglig, hvis serumkalium var  $< 5,0$  mmol/l. I løpet av studien fikk personene standardbehandling inkludert acetylsalisylsyre (92 %), ACE-hemmere (90 %), betablokkere (83 %), nitrater (72 %), loop-diuretika (66 %) eller HMG-CoA-reduktasehemmere (60 %).

I EPHESUS var de koprime endepunktene død uansett årsak og det kombinerte endepunktet CV død eller CV sykehusinnleggelse. 14,4 % av pasientene som fikk eplerenon og 16,7 % av pasientene som fikk placebo døde (alle årsaker), mens 26,7 % av personene som fikk eplerenon og 30,0 % av dem som fikk placebo møtte det kombinerte endepunktet CV død eller sykehusinnleggelse. I EPHESUS reduserte altså eplerenon risikoen for død uansett årsak med 15 % (RR 0,85; 95 % KI, 0,75-0,96;  $p = 0,008$ ) sammenlignet med placebo, hovedsakelig ved å redusere CV mortalitet. Risikoen for CV død eller CV sykehusinnleggelse ble redusert med 13 % med eplerenon (RR 0,87; 95 % KI, 0,79-0,95;  $p = 0,002$ ). De absolutte risikoreduksjoner for endepunktene død uansett årsak og CV død/sykehusinnleggelse var henholdsvis 2,3 % og 3,3 %. Klinisk effekt ble hovedsakelig vist ved eplerenonbehandling innledet hos personer  $< 75$  år. Behandlingseffekten hos personer over 75 år er uklar. NYHA funksjonsklassifisering ble bedre eller forble stabil for en statistisk signifikant større andel av pasientene som fikk eplerenon sammenlignet med placebo. Forekomsten av hyperkalemi var 3,4 % i eplerenongruppen mot 2,0 % i placebogruppen ( $p < 0,001$ ). Forekomsten av hypokalemi var 0,5 % i eplerenongruppen mot 1,5 % i placebogruppen ( $p < 0,001$ ).

Det ble ikke observert konsistente effekter av eplerenon på hjerterfrekvens, QRS-varighet, eller PR- eller QT-intervall hos 147 friske frivillige som ble evaluert for elektrokardiografiske endringer under farmakokinetiske studier.

I EMPHASIS HF-studien ble effekten av eplerenon, gitt som tillegg til standardbehandling, undersøkt med hensyn på det kliniske utfallet hos personer med systolisk hjertesvikt og milde symptomer (NYHA funksjonsklasse II).

Pasienter ble inkludert dersom de var minst 55 år gamle, hadde  $LVEF \leq 30$  % eller  $LVEF \leq 35$  % i tillegg til QRS-varighet  $> 130$  msek, og var enten innlagt på sykehus av kardiovaskulære årsaker 6 måneder før inklusjon eller hadde et plasmanivå av B-type natriuretisk peptid (BNP) på minst 250 pg/ml eller et plasmanivå av N-terminal pro-BNP på minst 500 pg/ml hos menn (750 pg/ml hos kvinner). Startdosen av eplerenon var 25 mg én gang daglig og ble etter 4 uker økt til 50 mg én gang daglig, dersom serumkaliumnivåene var  $< 5,0$  mmol/l. Alternativt, hvis estimert glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) var 30-49 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, var startdosen av eplerenon 25 mg annenhver dag, med økning til 25 mg én gang daglig.

Totalt ble 2737 pasienter randomisert (dobbelblindet) til behandling med eplerenon eller placebo, inkludert grunnbehandling med diuretika (85 %), ACE-hemmere (78 %), angiotensin II-reseptorblokkere (19 %), betablokkere (87 %), blodfortynnende legemidler (88 %), lipidsenkende legemidler (63 %) og digitalisglykosider (27 %). Gjennomsnittlig LFVE var omtrent 26 % og gjennomsnittlig QRS-varighet var omtrent 122 msek. De fleste pasientene (83,4 %) var i løpet av de siste 6 månedene før randomiseringen innlagt på sykehus av kardiovaskulære årsaker, ca. 50 % av dem på grunn av hjertesvikt. Omkring 20 % av pasientene hadde implantert defibrillator eller fått kardial resynkroniseringsbehandling.

Det primære endepunktet, død av kardiovaskulær årsak eller sykehusinnleggelse for hjertesvikt, inntraff hos 249 (18,3 %) pasienter i eplerenongruppen og hos 356 (25,9 %) pasienter i placebogruppen (RR 0,63, 95 % KI, 0,54-0,74;  $p < 0,001$ ). Effekten av eplerenon på utfallet av det primære endepunktet var konsistent i alle de forhåndsspesifiserte undergruppene.

Det sekundære endepunktet, død uansett årsak, ble møtt hos 171 (12,5 %) pasienter i eplerenongruppen og 213 (15,5 %) pasienter i placebogruppen (RR 0,76, 95 % KI, 0,62-0,93;  $p = 0,008$ ). Død av kardiovaskulære årsaker ble rapportert hos 147 (10,8 %) pasienter i eplerenongruppen og 185 (13,5 %) pasienter i placebogruppen (RR 0,76, 95 % KI, 0,61-0,94;  $p = 0,01$ ).

I løpet av studien ble hyperkalemi (serumkaliumnivå  $> 5,5$  mmol/l) rapportert hos 158 (11,8 %) pasienter i eplerenongruppen og 96 (7,2 %) pasienter i placebogruppen ( $p < 0,001$ ). Hypokalemi,

definert som serumkaliumnivå  $< 4,0$  mmol/l, var statistisk lavere med eplerenon sammenlignet med placebo (38,9 % for eplerenon sammenlignet med 48,4 % for placebo,  $p < 0,0001$ ).

### Pediatrisk populasjon

Eplerenon har ikke blitt undersøkt hos pediatriske personer med hjertesvikt.

I en 10-ukers studie hos pediatriske personer med hypertensjon (i alderen 4 til 16 år,  $n = 304$ ), reduserte ikke eplerenon blodtrykket effektivt ved doser (fra 25 mg opp til 100 mg per dag) som produserte eksponering tilsvarende den hos voksne. I denne studien og i en 1-års pediatrisk sikkerhetsstudie med 149 pasienter (i alderen 5 til 17 år) var sikkerhetsprofilen tilsvarende den hos voksne. Eplerenon har ikke blitt undersøkt hos hypertensive pasienter yngre enn 4 år fordi studien hos eldre pediatriske personer viste manglende effekt (se pkt. 4.2).

Noen (langsiktig) effekt på hormonstatus hos pediatriske personer har ikke blitt undersøkt.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Den absolutte biotilgjengeligheten av eplerenon er 69 % etter oral administrering av en tablett på 100 mg.

Maksimal plasmakonsentrasjon nås etter ca. 1,5 til 2 timer. Både maksimale plasmanivåer ( $C_{max}$ ) og arealet under kurven (AUC) er doseproporsjonale for doser fra 10 mg til 100 mg og mindre enn proporsjonale for doser over 100 mg. Steady-state oppnås innen 2 dager. Absorpsjonen påvirkes ikke av mat.

### Distribusjon

Plasmaproteinbindingen av eplerenon er ca. 50 % og er hovedsakelig bundet til alfa-1-syre glykoproteiner. Tilsynelatende distribusjonsvolum ved steady-state er estimert til å være 42-90 l. Eplerenon binder seg fortrinnsvis ikke til røde blodceller.

### Biotransformasjon

Eplerenon metaboliseres hovedsakelig via CYP3A4. Ingen aktive metabolitter av eplerenon er identifisert i humant plasma.

### Eliminasjon

Mindre enn 5 % av en eplerenondose gjenfinnes uendret i urin og feces. Etter en enkeltdose med radioaktivt merket legemiddel, ble ca. 32 % av dosen utskilt i feces og ca. 67 % utskilt i urinen. Eliminasjonshalveringstiden for eplerenon er ca. 3 til 6 timer. Tilsynelatende plasmaclearance er ca. 10 l/time.

### Spesielle populasjoner

#### *Alder, kjønn og rase*

Farmakokinetikken til eplerenon ved en dose på 100 mg én gang daglig er undersøkt hos eldre ( $\geq 65$  år), hos kvinner og menn, og hos mørkhudete (blacks). Farmakokinetikken til eplerenon skilte seg ikke signifikant mellom kvinner og menn. Ved steady-state økte  $C_{max}$  (22 %) og AUC (45 %) hos de eldre pasientene sammenlignet med yngre pasienter (18 til 45 år). Ved steady-state var  $C_{max}$  19 % lavere og AUC 26 % lavere hos mørkhudete (se pkt. 4.2).

### *Pediatrisk populasjon*

En populasjonsfarmakokinetisk modell med eplerenonkonsentrasjoner fra to studier med 51 pediatriske hypertensive pasienter i alderen 4 til 16 år viste at pasientens kroppsvekt hadde statistisk signifikant effekt på distribusjonsvolumet for eplerenon, men ikke på clearance. Distribusjonsvolumet og toppeksposeringen for eplerenon hos en tyngre pediatrisk pasient anslås å være tilsvarende den hos en voksen med lignende kroppsvekt. Hos en lettere pasient på 45 kg er distribusjonsvolumet ca. 40 % lavere, og maksimal eksponering anslås å være høyere enn hos typiske voksne. Eplerenonbehandling ble startet opp med 25 mg én gang daglig hos pediatriske pasienter og økt til 25 mg to ganger daglig etter 2 uker, og til slutt til 50 mg to ganger daglig hvis klinisk indisert. Ved disse dosene var de høyest observerte eplerenonkonsentrasjonene hos pediatriske pasienter ikke betydelig høyere enn de hos voksne som begynte behandling med 50 mg én gang daglig.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Farmakokinetikken til eplerenon ble undersøkt hos pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter som gjennomgikk hemodialyse. Sammenlignet med kontrollpersoner økte steady-state AUC og  $C_{\max}$  med henholdsvis 38 % og 24 % hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og minsket med henholdsvis 26 % og 3 % hos pasienter på hemodialyse. Det ble ikke observert noen korrelasjon mellom plasmaclearance av eplerenon og kreatininclearance. Eplerenon fjernes ikke ved hemodialyse (se pkt. 4.4).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Farmakokinetikken til eplerenon 400 mg er undersøkt hos pasienter med moderat (Child-Pugh Class B) nedsatt leverfunksjon og sammenlignet med normale personer. Steady-state  $C_{\max}$  og AUC for eplerenon økte med henholdsvis 3,6 % og 42 % (se pkt. 4.2). Da bruken av eplerenon ikke er undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, er eplerenon kontraindisert for denne pasientgruppen (se pkt. 4.3).

### *Hjertesvikt*

Farmakokinetikken til eplerenon 50 mg ble evaluert hos pasienter med hjertesvikt (NYHA-klassifisering II-IV). Sammenlignet med friske personer med matchende alder, vekt og kjønn, var steady-state AUC og  $C_{\max}$  hos hjertesviktpasienter henholdsvis 38 % og 30 % høyere. En populasjonsfarmakokinetisk analyse av eplerenon basert på et utvalg av pasienter fra EPHESUS indikerer, i tråd med resultatene over, at clearance av eplerenon hos pasienter med hjertesvikt var tilsvarende som for friske eldre personer.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

I toksisitetsstudier med gjentatt dosering ble det observert prostataatrofi hos rotter og hunder når eksponeringsnivået var litt over klinisk eksponeringsnivå. Prostataforandringene var ikke forbundet med funksjonelle bivirkninger. Den kliniske relevansen av disse funnene er ukjent.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Laktosemonohydrat  
Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Krysskarmellosenatrium  
Hypromellose  
Magnesiumstearat  
Natriumlaurylsulfat

#### Filmdrasjering

Hypromellose  
Makrogol 400  
Titandioksid (E171)  
Polysorbat 80  
Jernoksid, gul (E172)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Blisterpakninger (PVC/PVDC hvit opak/aluminiumsfolie): 10, 20, 28, 30, 50, 90 og 100 filmdrasjerte tabletter, i en eske.

Perforerte endoseblisterpakninger (PVC/PVDC hvit opak/aluminiumsfolie): 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 og 100 x 1 filmdrasjerte tabletter, i en eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenia

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

25 mg: 17-11561

50 mg: 17-11562

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. august 2018

**10. OPPDATERINGSDATO**

17.05.2019