

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eplerenon Medical Valley 25 mg filmdrasjerte tabletter.

Eplerenon Medical Valley 50 mg filmdrasjerte tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 25 mg eplerenon.

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg eplerenon.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Eplerenon Medical Valley 25 mg filmdrasjerte tabletter: Én filmdrasjert tablett inneholder 35,08 mg laktose (som laktosemonohydrat) (se pkt. 4.4).

Eplerenon Medical Valley 50 mg filmdrasjerte tabletter: Én filmdrasjert tablett inneholder 70,16 mg laktose (som laktosemonohydrat) (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Eplerenon Medical Valley 25 mg filmdrasjerte tabletter: Hvit eller gråhvit, 6 mm, rund, bikonveks filmdrasjert tablett. Merking på én side: "CG3", umerket på motsatt side.

Eplerenon Medical Valley 50 mg filmdrasjerte tabletter: Hvit eller gråhvit, 8 mm, rund, bikonveks filmdrasjert tablett. Merking på én side: "CG4", umerket på motsatt side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Eplerenon er indisert til:

- som tillegg til standard behandling som inkluderer betablokkere, for å redusere risikoen for kardiovaskulær (CV) mortalitet og morbiditet hos stabile pasienter med dysfunksjon i venstre ventrikkel ($LVEF \leq 40\%$) og klinisk påvist hjertesvikt etter nylig myokardinfarkt (MI).
- som tillegg til standard, optimal behandling for å redusere risikoen for CV mortalitet og morbiditet hos voksne pasienter med New York Heart Association (NYHA)-klasse II (kronisk) hjertesvikt og systolisk dysfunksjon i venstre hjertekammer ($LVEF \leq 30\%$) (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

For pasienter med hjertesvikt etter hjerteinfarkt:

Den anbefalte vedlikeholdsdosen av eplerenon er 50 mg én gang daglig. Behandling skal initieres ved 25 mg én gang daglig og titreres til måldosen på 50 mg én gang daglig, helst innen 4 uker, med vurdering av kaliumnivået i serum (se tabell 1). Behandling med eplerenon skal som regel startes innen 3–14 dager etter et akutt MI.

Til pasienter med NYHA-klasse II (kronisk) hjertesvikt:

Til pasienter med kronisk NYHA-klasse II hjertesvikt skal behandling initieres med en dose på 25 mg én gang daglig og titreres til måldosen på 50 mg én gang daglig, helst innen 4 uker, med vurdering av kaliumnivået i serum (se tabell 1 og pkt. 4.4).

Pasienter med serumkalium > 5,0 mmol/l skal ikke startes på eplerenon (se pkt. 4.3).

Serumkalium skal måles før initiering av eplerenonbehandling, innen den første uken og én måned etter behandlingsstart, eller etter en dosejustering. Serumkalium skal deretter evalueres jevnlig ved behov.

Etter initiering skal dosen justeres basert på kaliumnivået i serum, som vist i tabell 1.

Tabell 1: Dosejusteringstabell etter initiering

Serumkalium (mmol/l)	Tiltak	Dosejustering
< 5,0	Økning	25 mg AHD* til 25 mg én gang daglig 25 mg til 50 mg én gang daglig
5,0–5,4	Vedlikehold	Ingen dosejustering
5,5–5,9	Reduksjon	50 mg til 25 mg én gang daglig 25 mg én gang daglig til 25 mg AHD* 25 mg AHD* til seponering
≥ 6,0	Seponering	Ikke relevant

* AHD: Annenhver dag

Etter seponering av eplerenon grunnet serumkalium ≥ 6,0 mmol/l, kan eplerenon startes på nytt ved en dose på 25 mg annenhver dag når kaliumnivåene er blitt lavere enn 5,0 mmol/l.

Pediatrisk populasjon

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

Eldre

Ingen innledende dosejustering er nødvendig hos eldre. Grunnet aldersrelatert nedsatt nyrefunksjon, er risikoen for hyperkalemi høyere hos eldre pasienter. Denne risikoen kan økes ytterligere når det også foreligger komorbiditet forbundet med økt systemisk eksponering, spesielt lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Periodisk overvåkning av serumkalium er anbefalt (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen innledende dosejustering er nødvendig hos eldre med lett nedsatt nyrefunksjon. Periodisk overvåkning av serumkalium med dosejustering i henhold til tabell 1 er anbefalt.

Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (DrCI 30–60 ml/min) skal starte med 25 mg annenhver dag, og dosen justeres basert på kaliumnivået (se tabell 1). Periodisk overvåking av serumkalium anbefales (se pkt. 4.4).

Det er ingen erfaring hos pasienter med CrCl < 50 ml/min med hjertesvikt etter hjerteinfarkt. Bruken av eplerenon i disse pasientene skal gjøres med forsiktighet.

Doser over 25 mg daglig er ikke studert hos pasienter med CrCl < 50 ml/min. Pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/min) kontraindiseres (se pkt. 4.3). Eplerenon kan ikke dialyseres.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen innledende dosejustering er nødvendig for pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Grunnet økt systemisk eksponering for eplerenon hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon, er hyppig og regelmessig overvåkning 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 en startdose på 25 mg én gang daglig initieres. Dosering skal ikke overskride 25 mg én gang daglig (se pkt. 4.5).

Eplerenon kan administreres 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 initiering
- Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml pr. minutt pr. 1,73 m²)
- Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C)
- Pasienter som får kaliumsparende diuretika eller sterke hemmere av CYP 3A4 (f.eks. itraconazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromycin, telitromycin og nefazodon) (se pkt. 4.5).
- Kombinasjon av en angiotensin-konverterende enzym (ACE)-hemmer og en angiotensin reseptorblokker (ARB) med eplerenon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hyperkalemi:

På grunn av virkningsmekanismen kan hyperkalemi oppstå med eplerenon. Kaliumnivåer i serum skal overvåkes hos alle pasienter ved initiering av behandling og ved doseendring. Deretter anbefales periodisk overvåkning, spesielt hos pasienter med risiko for utvikling av hyperkalemi, for eksempel eldre pasienter, pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2) og pasienter med diabetes. Bruk av kaliumtilskudd etter initiering av eplerenonbehandling er ikke anbefalt grunnet økt risiko for hyperkalemi. Dosereduksjon av eplerenon er påvist å redusere kaliumnivåer i serum. I én studie er tilsetningen av hydroklorotiazid i eplerenonbehandling påvist å kompensere for økninger i serumkalium.

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

Nedsatt nyrefunksjon:

Kaliumnivåer skal overvåkes jevnlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert diabetisk mikroalbuminuri. Risikoen for hyperkalemi øker når nyrefunksjonen svekkes. Selv om data fra EPHEUS-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 kan ikke fjernes med hemodialyse.

Nedsatt leverfunksjon:

Ingen økninger av serumkalium over 5,5 mmol/l ble observert hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh-klasse A og B). Elektrolyttnivåene skal overvåkes hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Bruken av eplerenon hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke evaluert, og slik bruk er derfor ikke kontraindisert (se pkt. 4.2 og 4.3).

CYP3A4-induktorer:

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

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

Hjelpestoffer

Laktose:

Tablettene inneholder laktose og bør ikke gis til pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon.

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:

Grunnet økt risiko for hyperkalemi skal eplerenon ikke administreres til pasienter som får andre kaliumsparende diuretika og kaliumtilskudd (se pkt. 4.3). Kaliumsparende diuretika kan også forsterke effekten av antihypertensiva og andre diuretika.

ACE-hemmere, angiotensinreseptorblokkere:

Risikoen for hyperkalemi kan øke når eplerenon brukes i kombinasjon med en ACE-hemmer og/eller en angiotensinreseptorblokker. Nøye overvåking av serumkalium og nyrefunksjon anbefales, spesielt hos pasienter med risiko for nedsatt nyrefunksjon, f.eks. eldre pasienter. Trippelkombinasjonen med en ACE-hemmer og en angiotensinreseptorblokker sammen med eplerenon skal 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 samtidig med diuretika og ACE-hemmere (se pkt. 4.4). Samtidig administrasjon av eplerenon og litium bør derfor unngås. Hvis denne kombinasjonen ser ut til å være nødvendig, skal litiumplasmakonsentrasjonene overvåkes (se pkt. 4.4).

Cyklosporin, takrolimus:

Cyklosporin og takrolimus kan føre til nedsatt nyrefunksjon og øke risikoen for hyperkalemi. Samtidig bruk av eplerenon og cyklosporin eller takrolimus bør unngås. Ved behov anbefales nøye overvåking av serumkalium og nyrefunksjon når cyklosporin og takrolimus skal administreres under behandling med eplerenon (se pkt. 4.4).

Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID-er):

Akutt nyresvikt kan oppstå hos risikopasienter (eldre, dehydrerte pasienter, som bruker diuretika, med nedsatt nyrefunksjon) på grunn av nedsatt glomerulær filtrasjon (hemming av vasodilaterende prostaglandiner på grunn av ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler). Disse effektene er generelt reversible. Videre kan det være en reduksjon av antihypertensiv effekt. Sikre tilstrekkelig hydrering av pasientene og overvåk nyrefunksjonen ved begynnelsen av behandlingen og regelmessig under kombinasjonen (se pkt. 4.2 og 4.4).

Trimetoprim:

Samtidig administrasjon av trimetoprim og eplerenon øker risikoen for hyperkalemi. Overvåkning av serumkalium og nyrefunksjon skal utføres, spesielt hos eldre og pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

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

Når alfa-1-blokkere kombineres med eplerenon, kan det oppstå økt hypotensiv effekt og/eller postural hypotensjon. Klinisk overvåkning for postural hypotensjon er anbefalt ved samtidig administrasjon av alfa-1-blokkere.

Trisykliske antidepressiva, nevroleptika, amifostin, baklofen:

Samtidig administrasjon av disse legemidlene og eplerenon kan øke antihypertensive effekter og risikoen for postural hypotensjon.

Glukokortikoider, tetrakosaktid:

Samtidig administrasjon av disse legemidlene og eplerenon kan potensielt redusere antihypertensive effekter (natrium- og væskeretensjon).

Farmakokinetiske interaksjoner

Studier in vitro antyder at eplerenon ikke er en hemmer av CYP1A2-, CYP2C19-, CYP2C9-, CYP2D6- eller CYP3A4-isozymer. Eplerenon er ikke et substrat eller en hemmer av P-glykoprotein.

Digoksin:

Systemisk eksponering (AUC) av digoksin øker med 16 % (90 % CI: 4% - 30%) når det gis sammen med eplerenon. Det skal utvises forsiktighet når digoksin doseres nær den øvre grensen av det terapeutiske området.

Warfarin:

Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner er observert med warfarin. Det skal utvises forsiktighet når warfarin doseres nær den øvre grensen av det terapeutiske området.

CYP3A4-substrater:

Resultater fra farmakokinetiske studier med CYP3A4-probesubstrater, dvs. midazolam og cisaprid, viste ingen signifikante farmakokinetiske interaksjoner når disse legemidlene ble administrert samtidig med eplerenon.

CYP3A4-hemmere:

- Sterke CYP3A4-hemmere: Signifikante farmakokinetiske interaksjoner kan oppstå når eplerenon administreres samtidig med legemidler som hemmer CYP3A4-enzymet. En sterk hemmer av CYP3A4 (ketokonazol 200 mg to ganger pr. dag) førte til en 441 % økning av AUC for eplerenon (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av eplerenon og sterke CYP3A4-hemmere, for eksempel ketokonazol, itraconazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromycin, telitromycin og nefazadon er kontraindisert (se pkt. 4.3).

- Milde til moderate CYP3A4-hemmere: Samtidig administrasjon med erytromycin, sakonavir, amiodaron, diltiazem, verapamil eller flukonazol har ført til signifikante farmakokinetiske interaksjoner med rangerte økninger av AUC fra 98 % til 187 %. Dosering av eplerenon skal derfor ikke overskride 25 mg daglig når milde til moderate hemmere av CYP3A4 administreres samtidig med eplerenon (se pkt. 4.2).

CYP3A4-induktorer:

Samtidig administrasjon av johannesurt (en sterk CYP3A4-induktor) med eplerenon forårsaket en 30 % reduksjon i eplerenon-AUC. En mer markert reduksjon i eplerenon-AUC kan oppstå med sterkere CYP3A4-induktorer, for eksempel rifampicin. Grunnet risikoen for redusert eplerenoneffekt, er samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer (rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, johannesurt) med eplerenon ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Antacider:

Basert på resultatene fra en farmakokinetisk klinisk studie, forventes ingen signifikant interaksjon når antacider administreres samtidig 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 til graviditet, embryoføtal utvikling, forløsning og postnatal utvikling (se punkt 5.3). Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av eplerenon til gravide kvinner.

Amming:

Det er ukjent om eplerenon blir skilt ut i morsmelk hos mennesker etter peroral administrasjon. Prekliniske data viser imidlertid at eplerenon og/eller metabolitter finnes i melk hos hunnrotter, og at avkom som eksponeres for denne melken utvikles normalt. På grunn av det ukjente potensialet for bivirkninger hos det diende barnet, skal man beslutte hvorvidt man skal avbryte ammingen eller seponere legemidlet, tatt i betraktning viktigheten av legemidlet for moren.

Fertilitet:

Det finnes ingen tilgjengelige data på effekten på menneskelig fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen til eplerenon på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Eplerenon forårsaker ikke søvnighet eller nedsatt kognitiv funksjon, men ved kjøring eller bruk av maskiner bør man ta hensyn til at svimmelhet kan oppstå under behandling.

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 på samme nivå som placebo.

Bivirkningene oppgitt nedenfor er de med mistenkt tilknytning til behandling og i overkant av placebo, eller er alvorlige og betydelig i overkant av placebo, eller er meldt under overvåkning i tiden etter markedsføring. Bivirkningene er oppført etter organsystem og absolutt frekvens. Frekvenser 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

MedDRA organklasser	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer <i>Mindre vanlige</i>	pyelonefritt, infeksjon, faryngitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer <i>Mindre vanlige</i>	eosinofili
Endokrine sykdommer <i>Mindre vanlige</i>	hypotyreose

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer Vanlige Mindre vanlige	hyperkalemi (se pkt. 4.3 og 4.4), hyperkolesterolemi hyponatremi, dehydrering, hypertriglyseridemi
Psykiatriske lidelser Vanlige	søvnløshet
Nevrologiske sykdommer Vanlige Mindre vanlige	svimmelhet, synkope, hodepine hypoestesi
Hjertesykdommer Vanlige Mindre vanlige	Venstre ventrikkelsvikt, atrieflimmer takykardi
Karsykdommer Vanlige Mindre vanlige	hypotensjon arteriell leggtrombose, ortostatisk hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum Vanlige	hoste
Gastrointestinale sykdommer Vanlige Mindre vanlige	diaré, kvalme, forstoppelse, oppkast flatulens
Hud- og underhudssykdommer Vanlige Mindre vanlige	utslett, kløe hyperhidrose, angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett Vanlige Mindre vanlige	muskelkramper, rygg smerter muskel-/skjelettsmerter
Sykdommer i nyre og urinveier Vanlige	nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 4.5)
Sykdommer i lever og galleveier Mindre vanlige	kolecystitt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer Mindre vanlige	gynecomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Vanlige Mindre vanlige	asteni sykdomsfølelse
Undersøkelser Vanlige Mindre vanlige	økt urea i blodet, økt kreatinin i blodet redusert epidermal vekstfaktorreseptor, økt glukose i blodet

I EPHESUS forekom det numerisk flere tilfeller med slag i den eldste pasientgruppen (> 75 år). Det var imidlertid ingen statistisk signifikant forskjell mellom forekomsten av slag i eplerenongruppen (30) vs. placebogruppen (22). I EMPHASIS-HF, var antallet tilfeller av slag hos de eldste pasientene (≥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

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av bivirkninger forbundet med overdosering av eplerenon hos mennesker. Det mest sannsynlige tegnet på overdosering antas å være hypotensjon eller hyperkalemi. Hvis det oppstår symptomatisk hypotensjon, skal støttende behandling initieres. Hvis det utvikles hyperkalemi, skal standard behandling initieres.

Eplerenon kan ikke fjernes med hemodialyse. Eplerenon er påvist å bindes til kull i høy grad.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: aldosteronantagonister,
ATC-kode: C03DA04

Virkningsmekanisme

Eplerenon har relativ selektivitet ved binding til rekombinante humane mineralokortikoidreseptorer sammenlignet med binding til rekombinante humane glukokortikoid-, progesteron- og androgenreseptorer. Eplerenon forebygger binding av aldosteron, et sentralt hormon i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS), som er involvert i reguleringen av blodtrykk og patofysiologien til kardiovaskulær (CV) sykdom.

Farmakodynamiske effekter

Det er vist at eplerenon produserer vedvarende økninger av plasmarenin og serumaldosteron, konsistent med hemmingen av den negative regulatoriske tilbakemeldingen av aldosteron på reninutskillelse. Den resulterende økningen av plasmareninaktivitet og sirkulerende nivåer av aldosteron bekjemper ikke effektene av eplerenon.

I doseområdestudier av kronisk hjertesvikt (NYHA-klassifikasjon II-IV) førte tilsetning av eplerenon i standard behandling til forventede doseavhengige økninger av aldosteron. Likeledes, i en kardiorenal understudie av EPHESUS, førte behandling med eplerenon til en signifikant økning av aldosteron. Disse resultatene bekrefter blokaden av mineralokortikoidreseptorer i disse populasjonene.

Eplerenon ble studert i eplerenonstudien av effekt og overlevelse ved hjertesvikt etter akutt myokardinfarkt (EPHESUS). EPHESUS var en dobbeltblindet, placebokontrollert studie, med 3 års varighet, av 6632 personer med akutt MI, venstresidig ventrikulær dysfunksjon (som målt av venstre ventrikulær ejeksjonsfraksjon [LVEF] $\leq 40\%$) og kliniske tegn på hjertesvikt. Innen 3 til 14 dager (median 7 dager) etter akutt MI fikk personene eplerenon eller placebo i tillegg til standard behandlinger ved en startdose på 25 mg én gang daglig, titrert til måldosen på 50 mg én gang daglig etter 4 uker hvis serumkalium $< 5,0$ mmol/l. Under studien fikk personene standard behandling, deriblant acetylsalisylsyre (92 %), ACE-hemmere (90 %), β -blokkere (83 %), nitrater (72 %), sløyfediuretika (66 %) eller HMG CoA-reduktasehemmere (60 %).

I EPHESUS var de ko-primære endepunktene mortalitet av alle årsaker og det kombinerte endepunktet CV dødsfall eller CV sykehusinnleggelse; 14,4 % av personene anvist til eplerenon og 16,7 % av personene anvist til placebo døde (alle årsaker), mens 26,7 % av personene anvist til eplerenon og 30,0 % anvist til placebo oppfylte det kombinerte endepunktet CV dødsfall eller kardiovaskulær sykehusinnleggelse. I EPHESUS reduserte derfor eplerenon risikoen for dødsfall av enhver årsak med 15 % (RR 0,85; 95 % CI, 0,75–0,96; $p = 0,008$) sammenlignet med placebo, hovedsakelig ved å redusere CV mortalitet. Risikoen for CV dødsfall eller CV sykehusinnleggelse ble redusert med 13 % med eplerenon (RR 0,87; 95 % CI, 0,79–0,95; $p=0,002$). De absolutte risikoreduksjonene for endepunktene mortalitet av alle årsaker og CV mortalitet/sykehusinnleggelse var henholdsvis 2,3 og

3,3 %. Klinisk effekt ble primært demonstrert når eplerenonbehandling ble initiert hos personer < 75 år. Fordelene med behandling hos personer over 75 år er uklare. NYHAs funksjonelle klassifikasjon ble bedre eller forholdt seg stabil for en statistisk signifikant høyere andel personene som fikk eplerenon sammenlignet med placebo. Forekomsten av hyperkalemi var 3,4 % i eplerenongruppen kontra 2,0 % i placebogruppen ($p < 0,001$). Forekomsten av hypokalemi var 0,5 % i eplerenongruppen kontra 1,5 % i placebogruppen ($p < 0,001$).

Det ble ikke observert konsekvente effekter av eplerenon på hjerterytme, QRS-varighet eller PR- eller QT-intervall hos 147 normale pasienter evaluert med hensyn til elektrokardiografiske endringer under farmakokinetiske studier.

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

Personene 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 for CV årsaker 6 måneder før inklusjon eller hadde et plasmanivå av B-type natriuretisk peptid (BNP) på minst 250 pg/ml eller et plasma nivå av N-terminal pro-BNP på minst 500 pg/ml hos menn (750 pg/ml hos kvinner). Startdosen av eplerenon var 25 mg en gang daglig og ble etter 4 uker økt til 50 mg en gang daglig dersom serumkalium nivåene var $< 5,0$ mmol/l. Alternativt, hvis estimert GFR var 30-49 ml/min/1,73 m², var startdosen av eplerenon 25 mg annenhver dag, med økning til 25 mg en gang daglig.

Totalt ble 2737 personer 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 digitalis glykosider (27 %). Gjennomsnittlig LFVE var ~ 26 % og gjennomsnittlig QRS varighet var ~ 122 msek. De fleste personene (83,4 %) var i løpet av de siste 6 månedene før randomiseringen innlagt på sykehus av kardiovaskulære årsaker, ca 50 % av dem pga. hjertesvikt. Omkring 20 % av personene hadde implantert defibrillator eller fått kardial resynkroniseringsbehandling.

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

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

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

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

Pediatrisk populasjon

Eplerenon har ikke blitt studert hos pediatriske pasienter med hjertesvikt.

I en 10-ukers studie av pediatriske pasienter med hypertensjon (i alderen 4 til 17 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 var sikkerhetsprofilen tilsvarende den hos voksne. Eplerenon har ikke blitt studert hos

hypertensive pasienter yngre enn 4 år fordi studien hos eldre pediatrike pasienter viste en mangel på effekt (se pkt. 4.2).

Enhver (langsiktig) effekt på hormonstatus hos pediatrike pasienter har ikke blitt studert.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Den absolutte biotilgjengeligheten til eplerenon er 69 % etter oral administrasjon av én tablett på 100 mg. Maksimale plasmakonsentrasjoner nås etter ca. 1,5 til 2 timer. Både maks. plasmanivåer (C_{max}) og areal under kurve (AUC) er doseproporsjonalt for doser på 10 til 100 mg, og mindre enn proporsjonalt ved doser over 100 mg. Steady state nås innen 2 dager. Absorpsjon påvirkes ikke av mat.

Distribusjon

Plasmaproteinbinding av eplerenon er ca. 50 %, og bindes primært til alfa 1-syre-glykoproteiner. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet ved steady state anslås å være 42-90 l. Eplerenon bindes som regel ikke til røde blodceller.

Biotransformasjon

Metabolismen av eplerenon medieres primært via CYP3A4. Ingen aktive metabolitter fra eplerenon er identifisert i human plasma.

Eliminasjon

Mindre enn 5 % av eplerenon gjenfinnes som uendret legemiddel i urin og avføring. Etter en oral enkeltdose av radiomerket legemiddel, ble ca. 32 % av dosen utskilt i avføring, og ca. 67 % ble utskilt i urin. Halveringstiden til 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 (≥ 65 år), hos menn og kvinner, og hos personer av afrikansk etnisitet. Farmakokinetikken til eplerenon var ikke signifikant forskjellig hos menn og kvinner. Ved steady state opplevde eldre pasienter økninger av C_{max} (22 %) og AUC (45 %) sammenlignet med yngre pasienter (18 til 45 år). Ved steady state var C_{max} 19 % lavere og AUC 26 % lavere hos personer av afrikansk etnisitet (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon:

En farmakokinetisk populasjonsmodell med eplerenonkonsentrasjoner fra to studier med 51 pediatrike hypertensive pasienter identifiserte at pasientens kroppsvekt hadde statistisk signifikant effekt på distribusjonsvolumet for eplerenon, men ikke på clearance. Distribusjonsvolumet og toppeksposeringen for eplerenon hos en tyngre pediatrik 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 initiert med 25 mg én gang daglig hos pediatrike pasienter og økt til 25 mg to ganger daglig etter 2 uker, og til slutt til 50 mg to ganger daglig hvis klinisk indikert. Ved disse dosene var de høyest observerte eplerenonkonsentrasjonene hos pediatrike pasienter ikke betydelig høyere enn de hos voksne som begynte behandling ved 50 mg én gang daglig.

Nedsatt nyrefunksjon:

Farmakokinetikken til eplerenon ble evaluert hos pasienter med ulik grad av nedsatt nyrefunksjon, og hos pasienter som gjennomgår hemodialyse. Sammenlignet med kontrollpasienter ble steady-state AUC og C_{max} økt med henholdsvis 38 % og 24 % hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og ble redusert med henholdsvis 26 % og 3 % hos pasienter som gjennomgår hemodialyse. Det ble ikke

observert noen sammenheng mellom plasmaclearance av eplerenon og kreatininclearance. Eplerenon kan ikke fjernes med hemodialyse (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon:

Farmakokinetikken for eplerenon 400 mg er undersøkt hos pasienter med moderat (Child-Pugh-klasse B) nedsatt leverfunksjon, og sammenlignet med normale pasienter. Steady-state $C_{\max}$ og AUC for eplerenon ble økt med henholdsvis 3,6 % og 42 % (se pkt. 4.2). Siden bruken av eplerenon ikke er undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, er eplerenon kontraindisert i 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 forsøkspersoner med tilsvarende alder, vekt og kjønn, var steady state AUC og $C_{\max}$ hos pasienter med hjertesvikt henholdsvis 38 % og 30 % høyere. En farmakokinetisk populasjonsanalyse av eplerenon basert på et undersett pasienter fra EPHEUS indikerer at clearance av eplerenon hos pasienter med hjertesvikt som tilsvarte den hos friske eldre pasienter, noe som er i overensstemmelse med resultatene ovenfor.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet, karsinogent potensial og reproduksjonstoksisitet indikerer ingen spesiell fare for mennesker.

I toksisitetsstudier med gjentatt dosering ble prostataatrofi observert i rotte og hund ved eksponeringsnivåer litt over kliniske eksponeringsnivåer. Prostataendringene var ikke forbundet med negative konsekvenser for funksjonaliteten. Den kliniske relevansen av disse funnene er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (type 101)
Krysskarmellosenatrium
Hyppromellose (type 2910)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (type 102)
Natriumlaurilsulfat
Talkum
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering:

Laktosemonohydrat
Hyppromellose (type 2910)
Titandioksid (E171)
Makrogol 4000

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)

Eplerenon Medical Valley filmdrasjerte tabletter er innpakket i PVC//aluminiumblister. Blisterpakningene er pakket inn i pappesker med et pakningsvedlegg i hver eske.

Pakningsstørrelse: 10, 20, 30, 50, 90, 100 filmdrasjerte tabletter.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
SE-236 32 Höllviken
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

25 mg: MTnr.14-10124
50 mg: MTnr.14-10125

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17.10.2014
Dato for siste fornyelse: 01.04.2016

10. OPPDATERINGSDATO

18.11.2022