

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inspira 25 mg filmdrasjerte tabletter

Inspira 50 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 25 mg eplerenon.

Hver tablett inneholder 50 mg eplerenon.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver 25 mg tablett inneholder 33,9 mg laktose tilsvarende 35,7 mg laktosemonohydrat (se pkt. 4.4)

Hver 50 mg tablett inneholder 67,8 mg laktose tilsvarende 71,4 mg laktosemonohydrat (se pkt. 4.4)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

25 mg tablett: gul tablett med "VLE" på den ene siden av tablett, "NSR" over "25" på den andre siden av tablett.

50 mg tablett: gul tablett med "VLE" på den ene siden av tablett, "NSR" over "50" på den andre siden av tablett.

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 finnes styrkene 25 mg og 50 mg tilgjengelig. 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 etter 1 måned etter behandlingsstart eller dosejustering. Kaliumnivået i serum bør deretter følges 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	25mg annenhver dag til 25mg én gang daglig 25mg én gang daglig til 50mg én gang daglig
5,0 – 5,4	Vedlikeholde	Ingen dosejustering
5,5 – 5,9	Redusere	50mg én gang daglig til 25mg én gang daglig 25mg én gang daglig til 25mg annenhver dag 25mg annenhver dag til midlertidig opphold
≥ 6,0	Midlertidig opphold	Ikke relevant

Etter midlertidig opphold i behandlingen med eplerenon p.g.a serumkalium $\geq 6,0$ 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 initial dosejustering til eldre. P.g.a 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 mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Periodevis kontroll av serumkalium er anbefalt (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen initial dosejustering er nødvendig for pasienter med svakt 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 hver andre 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 dialyserbar.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen initial dosejustering er nødvendig for pasienter med mild til moderat leversvikt. På grunn av økt systemisk eksponering for eplerenon hos pasienter med mild 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, for eksempel amiodaron, diltiazem og verapamil, kan man starte med en dose på 25 mg én gang daglig og denne dosen bør ikke overstiges (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 nyresvikt (eGFR < 30 ml pr. minutt pr. 1,73 m²)
- Pasienter med alvorlig leversvikt (Child-Pugh klasse C)
- Pasienter som får kaliumsparende diuretika eller sterke hemmere av CYP 3A4 (f.eks. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromycin, telitromycin og nefazodon) (se pkt. 4.5)
- Kombinasjon av en ACE-hemmer og en angiotensin reseptorblokker sammen med eplerenon

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hyperkalemi

På grunn av virkningsmekanismen kan eplerenon gi hyperkalemi. Nivået av serumkalium bør følges hos alle pasienter ved behandlingsstart og ved endring av dosen. Deretter anbefales periodevis monitorering hos pasienter med risiko for utvikling av hyperkalemi, spesielt hos eldre pasienter, pasienter med nyresvikt (se pkt. 4.2) og pasienter med diabetes. Bruk av kaliumtilskudd etter behandlingsstart med eplerenon anbefales ikke p.g.a økt fare for hyperkalemi. Dosereduksjon av eplerenon har 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 angiotensin reseptorblokker. Kombinasjon av en ACE-hemmer og en angiotensin reseptorblokker 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 mild til moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse A og B). Elektrolyttnivået bør følges hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Bruk av eplerenon til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke undersøkt og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.2 og 4.3)

CYP3A4 indukere

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

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

Laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, 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, angiotensin reseptorblokkere

Risikoen for hyperkalemi kan øke når eplerenon brukes i kombinasjon med en ACE-hemmer og/eller en angiotensin reseptorblokker. 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 angiotensin reseptorblokker sammen med eplerenon bør ikke brukes (se pkt. 4.3 og 4.4).

Litium

Det er ikke utført legemiddelinteraksjonsstudier med eplerenon og litium. Litiumforgiftning 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 (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)

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 bruk av trimetoprim og eplerenon øker risikoen for hyperkalemi. Serumkalium og nyrefunksjonen bør følges, 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 mht postural hypotensjon er anbefalt ved samtidig behandling med alfa-1-blokkere.

Trisykliske antidepressiva, nevroleptika, amifostine, baklofen

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

Glukokortikoider, tetracosactid

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 CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 eller CYP3A4 isozymene. 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. 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 legemidler 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 (ketakonazol 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 eplerenon AUC. En mer markert nedgang i eplerenon AUC kan skje med sterkere CYP3A4-induktorer som rifampicin. På grunn av faren for redusert eplerenoneffekt 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, er det ikke forventet signifikante interaksjoner når antacida gis sammen med eplerenon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelig data på bruk av eplerenon til gravide kvinner. Dyreforsøk har ikke avdekket direkte eller indirekte bivirkninger relatert til graviditet, fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Forsiktighet bør utvises ved forskrivning til gravide kvinner.

Amming

Det er ukjent om eplerenon utskilles i brystmelk etter peroralt inntak. Prekliniske data viser imidlertid innhold av eplerenon og/eller metabolitter i brystmelk hos rotter, men at rotteunger eksponert på denne måten utviklet seg normalt. På grunn av det ukjente potensialet for bivirkninger hos det diende barnet, må det avgjøres om det er ammingen eller behandling med legemidlet som bør stoppes, avhengig av hvor viktig legemidlet er 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 eplerenons påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Eplerenon gir 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 pr. 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

MedDRA systemorganklasse	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>	hypotyreodisme
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer <i>Vanlige</i> <i>Mindre vanlige</i>	hyperkalemi (se pkt. 4.3 og 4.4), hyperkolesterolemi, hyponatremi, dehydrering, hypertriglyceridemi
Psykiatriske lidelser <i>Vanlige</i>	søvnløshet
Nevrologiske sykdommer <i>Vanlige</i> <i>Mindre vanlige</i>	synkope, svimmelhet, hodepine hypoestesi
Hjertesykdommer <i>Vanlige</i> <i>Mindre vanlige</i>	venstresidig hjertesvikt, atrieflimmer takykardi
Karsykdommer <i>Vanlige</i> <i>Mindre vanlige</i>	hypotensjon arteriell leggtrombose, ortostatisk hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum <i>Vanlige</i>	hoste
Gastrointestinale sykdommer <i>Vanlige</i> <i>Mindre vanlige</i>	diaré, kvalme, forstoppelse, oppkast flatulens

Hud- og underhudssykdommer <i>Vanlige</i> <i>Mindre vanlige</i>	utslett, kløe angioødem, hyperhidrose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett <i>Vanlige</i> <i>Mindre vanlige</i>	muskelkramper, rygg smerter muskel-/skjelettsmerter
Sykdommer i nyre og urinveier <i>Vanlige</i>	nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 4.5)
Sykdommer i lever og galleveier <i>Mindre vanlige</i>	kolecystitt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer <i>Mindre vanlige</i>	gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet <i>Vanlige</i> <i>Mindre vanlige</i>	asteni ubehag
Undersøkelser <i>Vanlige</i> <i>Mindre vanlige</i>	økt urinstoff i blodet, økt kreatinin i blodet reduksjon i epidermal vekstfaktor reseptorer, økt glukose i blodet

I EPHESUS var det numerisk flere tilfeller av slag i den eldste pasientgruppen (≥ 75 år). Det var imidlertid ingen signifikant forskjell mellom forekomst av slag i eplerenon- (30) i forhold til placebo-gruppen (22). I EMPHASIS-HF, var antallet 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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Der er ingen rapporterte tilfeller av bivirkninger forbundet med overdose av eplerenon hos mennesker. Det 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: Aldosteronantagonist, ATC-kode: C03DA04

Virkningsmekanisme

Eplerenon har en relativ selektivitet m.h.t. binding til rekombinante humane mineralokortikoid reseptorer, sammenlignet med dets binding til rekombinante humane glukokortikoid-,

progesteron- og androgen reseptorer. 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-renin aktiviteten og det sirkulerende aldosteronnivået overstiger likevel ikke effekten av eplerenon.

I dose-bestemmelses studier 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 den mineralkortikoide reseptor hos denne pasientgruppen.

Eplerenon ble studert i EPHESUS studien. EPHESUS var en dobbel-blind, placebo kontrollert studie, med 3 års varighet, med 6632 personer med akutt hjerteinfarkt, venstre ventrikeldysfunksjon (målt ved venstre ventrikel ejeksjonsfraksjon $LVEF \leq 40\%$), og kliniske tegn på hjertesvikt. Innen 3 til 14 dager (median 7 dager) etter et akutt hjerteinfarkt, fikk personene 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 primærendepunkter død uansett årsak og det kombinerte endepunkt CV død eller CV sykehusinnleggelse. 14,4 % av personene som fikk eplerenon og 16,7 % av personene 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 endepunkt CV død eller sykehusinnleggelse. I EPHESUS reduserte altså eplerenon risikoen for død uansett årsak med 15 % (RR 0,85; 95 % CI, 0,75-0,96; $p = 0,008$) sammenlignet med placebo, hovedsakelig ved å redusere kardiovaskulær (CV) død. Risikoen for CV død eller CV sykehusinnleggelse ble redusert med 13 % med eplerenon (RR 0,87; 95 % CI, 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 initiert 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 personene 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 hjerterefrekvens, QRS-varighet, eller PR- eller QT-intervall på 147 friske frivillige som ble evaluert m.h.t 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 av kardiovaskulære

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 én gang daglig og ble etter 4 uker økt til 50 mg én gang daglig dersom serumkalium nivåene var < 5,0 mmol/l. Alternativt, hvis estimert glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) var 30-49 ml/min/1,73 m², var startdosen av eplerenon 25 mg annenhver dag, med økning til 25 mg én 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 kardiovaskulær årsak eller sykehusinnleggelse for hjertesvikt inntraff hos 249 (18,3 %) personer i eplerenongruppen og hos 356 (25,9 %) personer i placebogruppen (RR 0,63, 95 % CI, 0,54-0,74; p<0,001). Effekten av eplerenon på utfallet av det primære endepunktet var gjennomgående i alle de predefinerte undergruppene.

Det sekundære endepunktet, død uansett årsak, ble møtt hos 171 (12,5 %) personer i eplerenongruppen og 213 (15,5 %) personer 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 (11,8 %) personer i eplerenongruppen og 96 (7,2 %) personer 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).

Pediatrik populasjon

Eplerenon har ikke blitt studert hos pediatriske personer med hjertesvikt.

I en 10-ukers studie av 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 pediatrik sikkerhetsstudie med 149 personer (i alderen 5 til 17 år) var sikkerhetsprofilen tilsvarende den hos voksne. Eplerenon har ikke blitt studert hos hypertensive personer yngre enn 4 år fordi studien hos eldre pediatriske personer viste en mangel på effektivitet (se pkt. 4.2).

Enhver (langsiktig) effekt på hormonstatus hos pediatriske personer har ikke blitt studert.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Den absolutte biotilgjengeligheten av eplerenon er 69 % etter oral administrasjon av én tablett på 100 mg. Maksimal plasmakonsentrasjon nås etter ca. 1,5 til 2 timer. Både maks plasmanivåer (C_{max}) og arealet under kurven (AUC) er proporsjonal med dosen for doser fra 10 mg til 100 mg

og mindre enn proporsjonal for doser over 100 mg. Steady-state nås innen 2 dager. Absorpsjonen påvirkes ikke av mat.

Distribusjon

Plasmaproteinbindingen av eplerenon er ca 50 % og er hovedsakelig bundet til alfa 1-syre glykoproteiner. Distribusjonsvolumet 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 eplerenon dose gjenfinnes uendret i urin og faeces. Etter en enkel dose med radioaktivt merket legemiddel ble ca 32 % av dosen utskilt i faeces og ca 67 % utskilt i urinen. Eliminasjonshalveringstiden for eplerenon er ca 3 til 6 timer. Plasmaclearance er ca 10 l/time.

Spesielle populasjoner

Alder, kjønn og rase

Farmakokinetikken til eplerenon ved en dose på 100 mg daglig er undersøkt hos eldre (≥ 65 år), hos kvinner og menn, og hos fargede. Eplerenons farmakokinetikk skilte seg ikke signifikant mellom kvinner og menn. Ved steady-state hadde de eldre deltakerne økning i $C_{\max}$ (22 %) og AUC(45%) sammenlignet med yngre deltakere (18 til 45 år). Ved steady-state var $C_{\max}$ 19 % lavere og AUC var 26 % lavere hos fargede. (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

En farmakokinetisk populasjonsmodell med eplerenonkonsentrasjoner fra to studier med 51 pediatriske hypertensive personer i alderen 4 til 16 år identifiserte 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 initiert 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 indikert. Ved disse dosene var de høyest observerte eplerenonkonsentrasjonene hos pediatriske pasienter ikke betydelig høyere enn de hos voksne som begynte behandling ved 50 mg én gang daglig.

Nedsatt nyrefunksjon

Eplerenons farmakokinetikk ble undersøkt hos pasienter med varierende grad av nyresvikt og hos pasienter med dialysebehandling. Sammenlignet med kontrollpersoner, økt steady-state AUC og $C_{\max}$ med henholdsvis 38% og 24% hos pasienter med alvorlig nyresvikt, og minsket med henholdsvis 26% og 3% hos pasienter på dialysebehandling. 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 i pasienter med moderat (Child-Pugh Class B) leversvikt og sammenlignet med normale personer. Steady-state $C_{\max}$ og AUC for eplerenon økt med henholdsvis 3,6% og 42% (se pkt. 4.2). Da bruken av eplerenon ikke er undersøkt hos

pasienter med alvorlig leversvikt, 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 hjertesvikt pasienter henholdsvis 38% og 30% høyere. En farmakokinetisk populasjonsanalyse 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

Studier av preklinisk sikkerhetsfarmakologi, genotoksisitet, karsinogent potensiale og reproduksjonstoksisitet avdekket ingen spesiell fare for mennesker.

I toksisitetsstudier med gjentatt dosering ble det observert prostata atrofi i rotter og hunder når eksponeringsnivået var litt over klinisk dose. Prostataforandringene var ikke forbundet med funksjonelle bivirkninger. Den kliniske relevans av disse data er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
Krysskarmellosenatrium (E468)
HyPROMellose (E464)
Natriumlaurylsulfat
Talkum (E553b)
Magnesiumstearat (E470b)

Tablettdrasjering:

Opadry gult:

HyPROMellose (E464)
Titandioksid (E171)
Makrogol 400
Polysorbat 80 (E433)
Gult jernoksid (E172)
Rødt jernoksid (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)

25 mg tabletter

Ugjennomsiktige PVC/Al blisterpakninger med 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 eller 200 tabletter.

Ugjennomsiktige PVC/Al perforerte endose blisterpakninger med 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1, 100 x 1 eller 200 x 1 (10 pakninger med 20 x 1) tabletter.

HDPE boks med 100 tabletter.

50 mg tabletter

Ugjennomsiktige PVC/Al blisterpakninger med 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 eller 200 tabletter.

Ugjennomsiktige PVC/Al perforerte endose blisterpakninger med 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1, 100 x 1 eller 200 x 1 (10 pakninger med 20 x 1) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Upjohn EESV,
Capelle aan den IJssel,
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Inspra 25 mg filmdrasjerte tabletter: 04-2664

Inspra 50 mg filmdrasjerte tabletter: 04-2665

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. august 2004

Dato for siste fornyelse: 16. mars 2009

10. OPPDATERINGSDATO

13.01.2025