

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eplerenon Accord 25 mg filmdrasjerte tabletter

Eplerenon Accord 50 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 25 mg eplerenon.

Hver tablett inneholder 50 mg eplerenon.

Hjelpestoffer(er) med kjent effekt:

Hver 25 mg tablett inneholder 19 mg laktosemonohydrat (se pkt. 4.4).

Hver 50 mg tablett inneholder 38 mg laktosemonohydrat (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

For 25 mg tabletter: Gule diamantformede bikonvekse filmdrasjerte tabletter, merket "E1" på én side og umerket på den andre. De filmdrasjerte tablettenes lengde, bredde og tykkelse er henholdsvis 7,20 ±0,3 mm, 6,40 ±0,3 mm og 3,15 ±0,3 mm.

For 50 mg tabletter: Gule diamantformede bikonvekse filmdrasjerte tabletter, merket "E2" på én side og umerket på den andre. De filmdrasjerte tablettenes lengde, bredde og tykkelse er henholdsvis 9,00 ±0,3 mm, 8,10 ±0,3 mm og 4,25 ±0,3 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Eplerenon er indisert:

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

For individuell dosejustering er styrkene 25 mg og 50 mg tilgjengelig. Maksimalt doseregime er 50 mg daglig.

For pasienter med hjertesvikt etter MI:

Den anbefalte vedlikeholdsdosen av eplerenon er 50 mg én gang daglig. Behandling skal starte med 25 mg én gang daglig og titreres til måldosen på 50 mg én gang daglig, helst innen 4 uker, tatt i betraktning kaliumnivået i serum (se tabell 1). Behandling med eplerenon skal normalt startes innen 3–14 dager etter et akutt myokardinfarkt.

For pasienter med NYHA klasse II (kronisk) hjertesvikt:

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

Hos pasienter med et serumkaliumnivå på $> 5,0$ mmol/l skal ikke behandling med eplerenon startes (se pkt. 4.3).

Serumkalium skal måles før oppstart av behandling med eplerenon, innen den første uken og etter én måned etter starten av behandlingen eller ved dosejustering. Serumkalium skal deretter evalueres jevnlig ved behov.

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

Tabell 1: Dosejusteringstabell etter oppstart.

Serumkalium (mmol/l)	Tiltak	Dosejustering
< 5,0	Øk	25 mg annenhver dag 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 annenhver dag
		25 mg annenhver dag til seponering
$\geq 6,0$	Midlertidig opphold	Ikke relevant

Etter midlertidig opphold i behandlingen med eplerenon grunnet serumkalium $\geq 6,0$ mmol/l, startes eplerenon på nytt ved dosen 25 mg annenhver dag når kaliumnivåene har sunket under 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 dosejustering ved oppstart er nødvendig hos eldre. Grunnet en aldersrelatert svekkelse av nyrefunksjon, er risikoen for hyperkalemi høyere hos eldre pasienter. Risikoen kan økes ytterligere hvis det også foreligger komorbiditet forbundet med økt systemisk eksponering, spesielt lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Periodisk overvåkning av kaliumnivået i serum er anbefalt (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering ved oppstart er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon. Periodisk overvåkning av serumkalium med dosejustering i samsvar med tabell 1 er anbefalt.

Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCl 30–60 ml/min.) skal startes med 25 mg annenhver

dag, og dosen skal justeres basert på kaliumnivået (se tabell 1). Periodisk overvåkning av kaliumnivået i serum er anbefalt (se pkt. 4.4).

Det foreligger ingen erfaring fra pasienter med $\text{CrCl} < 50 \text{ ml min.}$ med hjertesvikt etter MI. Bruken av eplerenon hos disse pasientene skal utføres med forsiktighet. Doser over 25 mg daglig er ikke undersøkt hos pasienter med $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min.}$

Eplerenon er kontraindisert hos pasienter med kraftig nedsatt nyrefunksjon ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min.}$) (se pkt. 4.3).

Eplerenon kan ikke dialyseres.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering ved oppstart 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 cytokrom(CY)P3A4-hemmere, f.eks. amiodaron, diltiazem og verapamil, kan man starte med en dose på 25 mg én gang daglig. Dosering skal ikke overskride 25 mg én gang daglig (se pkt. 4.5).

Administrasjonsmåte

Eplerenon kan administreres med eller uten mat (se pkt. 5.2). Tablettene skal svelges hele med masse vann.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hyperkalemi

På grunn av virkningsmekanismen kan eplerenon gi hyperkalemi. Kaliumnivåer i serum skal overvåkes hos alle pasienter ved oppstart av behandling og ved doseendringer. Deretter anbefales periodisk overvåkning, spesielt hos pasienter med risiko for å utvikle hyperkalemi, for eksempel eldre pasienter, pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2) og pasienter med diabetes. Bruk av kaliumtilskudd etter oppstart av eplerenonbehandling er ikke anbefalt på grunn av økt risiko for hyperkalemi. Dosereduksjon av eplerenon er påvist å redusere kaliumnivåene i serum. I én studie der hydroklortiazid ble gitt i tillegg til eplerenon ble dette påvist å kompensere for økninger i serumkalium.

Risikoen for hyperkalemi kan øke når eplerenon brukes i kombinasjon med en ACE-hemmer og/eller en ARB. Kombinasjonen av en ACE-hemmer og en ARB 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 Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) hos pasienter med type 2 diabetes og mikroalbuminuri er begrenset, ble økt forekomst av hyperkalemi observert hos denne lille pasientgruppen. Disse pasientene skal derfor behandles med forsiktighet. Eplerenon fjernes ikke ved 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). Elektrolyttnivåer skal overvåkes hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Bruk av eplerenon hos pasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon er ikke evaluert, og er derfor 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, takrolimus skal unngås under behandling med eplerenon (se pkt. 4.5).

Laktose

Tablettene inneholder laktose og skal ikke administreres hos pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, Lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon.

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

Kaliumbesparende diuretika og kaliumtilskudd

Grunnet økt risiko for hyperkalemi skal ikke eplerenon 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, ARB-er

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

Litium

Legemiddelinteraksjonstudier med eplerenon og litium er ikke utført. Litiumtoksisitet har imidlertid blitt 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 anses å være nødvendig, skal litiumkonsentrasjonen i plasma 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 skal unngås. Nøye overvåkning av kaliumnivå i serum og nyrefunksjon anbefales ved behov når cyklosporin og takrolimus skal administreres under behandling med eplerenon (se pkt. 4.4).

Ikke-steroide 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-steroide 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 med eplerenon øker risikoen for hyperkalemi. Overvåkning av kaliumnivå i serum og nyrefunksjon skal utføres, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og hos eldre.

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

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

Trisykliske antidepressiva, nevroleptika, amifostin, baklofen

Samtidig administrasjon av disse legemidlene og eplerenon kan medføre en økning av antihypertensive effekter og høyere risiko for postural hypotensjon.

Glukokortikoider, tetrakosaktid

Samtidig administrasjon av disse legemidlene og eplerenon kan medføre en reduksjon av antihypertensive effekter (natrium- og væskeretensjon).

Farmakokinetiske interaksjoner

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

Digoksin

Systemisk eksponering (AUC) for digoksin øker med 16 % (90 % KI: 4–30 %) ved samtidig administrasjon med eplerenon. Forsiktighet må utvises når digoksin doseres nær den øvre grensen av det terapeutiske området.

Warfarin

Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner er observert med warfarin. Forsiktighet må utvises 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 daglig) førte til en 441 % økning av AUC for eplerenon (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av eplerenon med 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, sakvinavir, amiodaron, diltiazem, verapamil eller flukonazole har ført til signifikante farmakokinetiske

interaksjoner med økninger av AUC fra 98 % til 187 % i rangert rekkefølge. 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 av AUC for eplerenon. En mer markant reduksjon av AUC for eplerenon kan oppstå med sterkere CYP3A4-induktorer, for eksempel rifampicin. Grunnet risiko for redusert effekt av eplerenon, anbefales ikke samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer (rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, johannesurt) med eplerenon (se pkt. 4.4).

Antacider

Basert på resultater 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 indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryoføtal utvikling, fødsel og postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Forsiktighet skal utvises når eplerenon forskrives til gravide kvinner.

Amming

Det er ukjent om eplerenon blir skilt ut i morsmelk etter oral administrasjon. Prekliniske data viser imidlertid at eplerenon og/eller metabolitter er tilstede i melken til diegivende rotter, og at avkom som eksponeres for denne melken utvikles normalt. På grunn av det ukjente potensialet for bivirkninger hos det diende barnet, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller legemidlet seponeres, tatt i betraktning viktigheten av legemidlet for moren.

Fertilitet

Det finnes ikke tilgjengelige data på effekter på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort studier på eplerenons effekt på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Eplerenon forårsaker ikke søvnighet eller nedsatt kognitiv funksjon, men ved kjøring eller bruk av maskiner må man ta i betraktning 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 totale forekomsten av bivirkninger rapportert med eplerenon lik den med placebo.

Bivirkningene rapportert under er de som har antatt tilknytning til behandlingen og høyere frekvens enn placebogruppen, er alvorlige og har signifikant høyere frekvens enn placebo, eller er observert etter markedsføring. Bivirkninger 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: Bivirkningsfrekvens i placebokontrollerte studier av eplerenon

MedDRA-organ klassesystem	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Mindre vanlige	pyelonefritt, infeksjon, faryngitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Mindre vanlige	eosinofili
Endokrine sykdommer	
Mindre vanlige	hypotyreose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	hyperkalemi (se pkt. 4.3 og 4.4) hyperkolesterolemi
Mindre vanlige	hyponatremi, dehydrering, hypertriglyseridemi
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	insomnia
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	svimmelhet, synkope, hodepine
Mindre vanlige	hypoestesi
Hjertesykdommer	
Vanlige	venstresidig hjertesvikt, atrieflimmer
Mindre vanlige	takykardi
Karsykdommer	
Vanlige	hypotensjon
Mindre vanlige	arteriell trombose i ekstremitet, ortostatisk hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige	hoste
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	diaré, kvalme, forstoppelse, brekninger
Mindre vanlige	flatulens
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	utslett, pruritus
Mindre vanlige	hyperhidrose, angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige	muskelspasmer, rygg smerter
Mindre vanlige	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	gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	asteni
Mindre vanlige	malaise
Undersøkelser	
Vanlige	økte ureaverdier i blodet, økte kreatininverdier i blodet
Mindre vanlige	reduksjon av epidermal vekstfaktorreseptorer, økte glukoseverdier i blodet

I EPHEUS var antallet slagtilfeller høyere i den svært eldre populasjonen (> 75 år). Det var

imidlertid ingen statistisk signifikant forskjell mellom forekomsten av slag i eplerenongruppen (30) sammenlignet med placebogruppen (22). I EMPHASIS- HF var antallet slagtilfeller hos svært eldre (≥ 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 ikke rapportert bivirkninger forbundet med overdosering av eplerenon hos mennesker. Den mest sannsynlige manifestasjonen av overdosering hos mennesker forventes å være hypotensjon eller hyperkalemi. Eplerenon kan ikke fjernes ved hemodialyse. Eplerenon er påvist å bindes i utstrakt grad til medisinsk kull. Hvis det oppstår symptomatisk hypotensjon, skal støttende behandling startes. Hvis hyperkalemi utvikles, skal standardbehandling startes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: aldosteronantagonister, ATC-kode: C03DA04

Virkningsmekanisme

Eplerenon har en relativ selektivitet ved binding til rekombinante humane mineralokortikoidreseptorer sammenlignet med bindingen til rekombinant humant glukokortikoid-, progesteron- og androgenreseptorer. Eplerenon forhindrer bindingen av aldosteron, et viktig hormon i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS), som er involvert i reguleringen av blodtrykk og patofysiologien ved kardiovaskulær sykdom.

Farmakodynamiske effekter

Eplerenon er påvist å gi vedvarende økninger av plasmarenin og serumaldosteron, i samsvar med hemming av den negative aldosteronreguleringen av reninsekresjon. Den resulterende økte plasmareninaktiviteten og nivåene av sirkulerende aldosteron opphever ikke effektene av eplerenon.

I doseområdestudier ved kronisk hjertesvikt (NYHA-klasse II-IV), førte tillegg av eplerenon til standardbehandling til forventet doseavhengig økning av aldosteron. Tilsvarende, i en kardiorenal substudie av EPHESUS, førte behandling med eplerenon til en signifikant økning av aldosteron. Disse resultatene bekrefter blokaden av mineralokortikoidreseptoren i disse populasjonene.

Eplerenon ble studert i EPHESUS. EPHESUS var en dobbeltblindet, placebokontrollert studie med 3 års varighet, med 6632 personer med akutt MI, dysfunksjon i venstre ventrikkel (som målt via venstre ventrikkels ejejsjonsfraksjon [LVEF] ≤ 40 %), og kliniske tegn på hjertesvikt. Innen 3 til 14 dager (median 7 dager) etter et akutt myokardinfarkt, fikk pasienter eplerenon eller placebo i tillegg til standardbehandlinger med en oppstartsdose på 25 mg én gang daglig og titrert til måldosen på 50 mg én gang daglig etter 4 uker hvis serumkalium var $< 5,0$ mmol/l. Under studien fikk forsøkspersoner standardbehandling, inkludert acetylsalisylsyre (92 %), ACE-hemmere (90 %), betablokkere (83 %), nitrater (72 %), slyngediuretika (66 %) eller HMG CoA-reduktasehemmere (60 %).

I EPHESUS var de koprimære endepunktene mortalitet uansett årsak og det kombinerte endepunktet kardiovaskulær mortalitet eller kardiovaskulær sykehusinnleggelse; 14,4 % av forsøkspersoner

tilordnet til eplerenon og 16,7 % av forsøkspersoner tilordnet til placebo døde (uansett årsaker), mens 26,7 % av forsøkspersoner tilordnet til eplerenon og 30,0 % tilordnet til placebo oppfylte det kombinerte endepunktet kardiovaskulær mortalitet eller sykehusinnleggelse. I EPHESUS, reduserte eplerenon derfor risikoen for mortalitet uansett årsak med 15 % (RR 0,85; 95 % KI, 0,75–0,96; $p=0,008$) sammenlignet med placebo, primært ved å redusere kardiovaskulær mortalitet. Risikoen for kardiovaskulær mortalitet eller kardiovaskulær sykehusinnleggelse ble redusert med 13 % med eplerenon (RR 0,87; 95 % KI, 0,79–0,95; $p=0,002$). De absolutte risikoreduksjonene for endepunktene mortalitet av alle årsaker og kardiovaskulær mortalitet/sykehusinnleggelse var henholdsvis 2,3 % og 3,3 %. Klinisk effekt ble primært demonstrert når eplerenonbehandling ble startet hos forsøkspersoner i alderen < 75 år. Behandlingseffekten hos personer over 75 år er uklar. NYHA-funksjonsklassifisering ble bedre eller forble stabil i en statistisk signifikant høyere andel personer som fikk eplerenon sammenlignet med placebo. Forekomsten av hyperkalemi var 3,4 % i eplerenongruppen i forhold til 2,0 % i placebogruppen ($p < 0,001$). Forekomsten av hypokalemi var 0,5 % i eplerenongruppen i forhold til 1,5 % i placebogruppen ($p < 0,001$).

Ingen effekter som kan knyttes til eplerenon på hjertefrekvens, QRS-varighet, PR- eller QT intervall ble observert hos 147 friske personer evaluert for elektrokardiografiske endringer under farmakokinetiske studier.

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

Personer ble inkludert dersom de var minst 55 år gamle, hadde $LVEF \leq 30\%$ eller $LVEF \leq 35\%$ i tillegg til QRS-varighet på > 130 msek, og var enten innlagt på sykehus grunnet kardiovaskulære årsaker 6 måneder før inklusjon eller hadde et plasmanivå av natriuretisk peptid av B-type (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 hvis serumkaliumnivået var $< 5,0$ mmol/l. Alternativt, hvis den estimert glomerulære filtrasjonshastigheten (GFR) var 30-49 ml/min./1,73 m², var startdosen av eplerenone 25 mg annenhver dag, og økt til 25 mg én gang daglig.

Totalt 2737 personer ble randomisert (dobbelblindet) til behandling med eplerenon eller placebo, inkludert baselinebehandling med diuretika (85 %), angiotensin II-reseptorblokkere (19 %), betablokkere (87 %), antitrombotiske midler (88 %), lipidsenkende legemidler (63 %), og digitalisglykosider (27 %). Gjennomsnittlig LVEF var $\sim 26\%$ og gjennomsnittlig QRS-varighet var ~ 122 msek. De fleste personene (83,4 %) var tidligere innlagt på sykehus av kardiovaskulære årsaker innen 6 måneder før randomiseringen, ca. 50 % av dem grunnet hjertesvikt. Omtrent 20 % av personene hadde implantert defibrillatorer eller fått kardial resynkroniseringsbehandling.

Det primære endepunktet, dødsfall av kardiovaskulære årsaker eller sykehusinnleggelse grunnet hjertesvikt, inntraff hos 249 (18,3 %) personer i eplerenongruppen og 356 (25,9 %) personer i placebogruppen (RR 0,63, 95 % KI, 0,54–0,74; $p < 0,001$). Effekten av eplerenon på resultatene for de primære endepunktene var gjennomgående i alle predefinerte undergrupper.

Det sekundære endepunktet for mortalitet uansett årsak ble oppfylt av 171 (12,5 %) personer i eplerenongruppen og 213 (15,5 %) personer i placebogruppen (RR 0,76; 95 % KI, 0,62–0,93; $p = 0,008$). Mortalitet av kardiovaskulære årsaker ble rapportert hos 147 (10,8 %) personer i eplerenongruppen og 185 (13,5 %) personer 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 %) personer i eplerenongruppen og 96 (7,2 %) personer i placebogruppen ($p < 0,001$). Hypokalemi, definert som serumkaliumnivåer $< 4,0$ 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 er ikke studert hos pediatriske pasienter med hjertesvikt.

I en ti-ukers studie av pediatriske pasienter med hypertensjon (i alderen fire til 17 år, n=304), reduserte ikke eplerenon blodtrykket effektivt ved doser (fra 25 mg opptil 100 mg daglig) som gav eksponering tilsvarende den hos voksne. I denne studien og i en ett-års pediatrisk sikkerhetsstudie hos 149 personer var sikkerhetsprofilen tilsvarende den hos voksne. Eplerenon er ikke studert hos hypertensive pasienter under fire år, siden studien hos eldre pediatriske pasienter viste manglende effekt (se pkt. 4.2).

Eventuelle (langsiktige) effekter på hormonstatus hos pediatriske pasienter, er ikke studert.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Den absolutte biotilgjengeligheten av eplerenon er 69 % etter oral administrasjon av en 100 mg tablett. Maksimal plasmakonsentrasjon nås etter ca. 1,5 til 2 timer. Både maksimale plasmanivåer ($C_{\max}$) og areal under kurven (AUC) er doseproporsjonal for doser på 10 mg til 100 mg, og mindre enn proporsjonal ved doser over 100 mg. Steady-state nås innen 2 dager. Absorpsjon påvirkes ikke av mat.

Distribusjon

Plasmaproteinbindingen av eplerenon er ca. 50 % og er hovedsakelig bundet til alfa-1-syreglykoproteiner. Distribusjonsvolumet ved steady-state er estimert til 42-90 l. Eplerenon bindes fortrinnsvis ikke til erytrocytter.

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

Mindre enn 5 % av en eplerenondose gjenfinnes som uendret legemiddel i urin og feces. Etter en enkeltdose med radioaktivt merket legemiddel ble ca. 32 % av dosen utskilt i feces, og ca. 67 % ble utskilt i urin. 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 (≥ 65 år), hos menn og kvinner og hos svarte. Farmakokinetikken til eplerenon var ikke signifikant forskjellig mellom menn og kvinner. Ved steady-state hadde eldre personer økninger i $C_{\max}$ (22 %) og AUC (45 %) sammenlignet med yngre personer (18 til 45 år). Ved steady-state var $C_{\max}$ 19 % lavere og AUC var 26 % lavere hos svarte (se pkt. 4.2.).

Pediatrisk populasjon

En farmakokinetisk populasjonsmodell med eplerenonkonsentrasjoner fra to studier hos 51 pediatriske hypertensive pasienter identifiserte at pasientens kroppsvekt hadde statistisk signifikant effekt på distribusjonsvolumet, men ikke på clearance. Distribusjonsvolum og maksimal eksponering 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 med 25 mg én gang daglig hos pediatriske pasienter og økt til 25 mg to ganger daglig etter 2 uker og etter hvert til 50 mg to ganger daglig, hvis klinisk indisert. Ved disse dosene var de høyeste observerte eplerenonkonsentrasjonene hos pediatriske pasienter ikke betydelig høyere enn de hos voksne med startdose 50 mg én gang daglig.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til eplerenon ble evaluert hos pasienter med varierende grader av nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter som gjennomgår hemodialyse. Sammenlignet med kontrollpersoner økte AUC og C_{max} ved steady-state med henholdsvis 38 % og 24 % hos pasienter med kraftig nedsatt nyrefunksjon, og ble redusert med henholdsvis 26 % og 3 % hos pasienter som gjennomgår hemodialyse. Ingen korrelasjon ble observert 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 klasse B) nedsatt leverfunksjon og ble sammenlignet med friske personer. C_{max} og AUC for eplerenon ved steady-state økte med henholdsvis 3,6 % og 42 % (se pkt. 4.2) for denne gruppen sammenlignet med friske personer. Siden bruken av eplerenon ikke er undersøkt hos pasienter med 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-klasse II-IV). Sammenlignet med friske personer med tilsvarende alder, vekt og kjønn, var AUC og C_{max} ved steady-state hos pasienter med hjertesvikt henholdsvis 38 % og 30 % høyere. En farmakokinetisk populasjonsanalyse av eplerenon basert på et undermengde pasienter fra EPHESUS indikerer at clearance av eplerenon hos pasienter med hjertesvikt var lik den hos friske eldre personer, noe som samsvarer med resultatene ovenfor.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet, karsinogent potensiale og reproduksjonstoksisitet avdekket ingen spesiell fare for mennesker.

I studier av toksisitet ved gjentatte doser ble prostataatrofi observert i rotte og hund ved eksponeringsnivåer litt over kliniske eksponeringsnivåer. Prostataendringene ble ikke assosiert med negative funksjonskonsekvenser. Den kliniske relevansen av disse funnene er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
HyPROMellose
KrySSKarmellosenatrium
Talkum
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering:

Opadry13B520013 gul:
HyPROMellose
Titandioksid (E171)
Makrogol 400
Polysorbat 80
Jernoksid, gult (E172)
Jernoksid, rødt (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)

Eplerenon Accord 25 mg/50 mg filmdrasjerte tabletter er pakket inn i alu-hvit ugjennomsiktig PVC-blistar inneholdende 10, 20, 28, 30, 50, 90 eller 100 tabletter eller i alu-hvite ugjennomsiktige PVC perforerte endoseblister inneholdende 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 eller 100 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

25 mg: 15-10918

50 mg: 15-10919

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06. april 2016

Dato for siste fornyelse: 29. juli 2020

10. OPPDATERINGSDATO

21.12.2022