

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för
vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Eplerenon Accord 25 mg filmdragerade tabletter

Eplerenon Accord 50 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 25 mg eplerenon.

Varje tablett innehåller 50 mg eplerenon.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Eplerenon Accord 25 mg filmdragerade tabletter: Varje tablett innehåller 19 mg laktosmonohydrat (se avsnitt 4.4).

Eplerenon Accord 50 mg filmdragerade tabletter: Varje tablett innehåller 38 mg laktosmonohydrat (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpmedel, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Eplerenon Accord 25 mg filmdragerade tabletter: Gula, rombformade, bikonvexa filmdragerade tabletter, märkta med "E1" på ena sidan och ingen märkning på andra sidan. Längd $7,20 \pm 0,3$ mm, bredd $6,40 \pm 0,3$ mm och tjocklek $3,15 \pm 0,3$ mm.

Eplerenon Accord 50 mg filmdragerade tabletter: Gula, rombformade, bikonvexa filmdragerade tabletter, märkta med "E2" på ena sidan och ingen märkning på andra sidan. Längd $9,00 \pm 0,3$ mm, bredd $8,10 \pm 0,3$ mm och tjocklek $4,25 \pm 0,3$ mm.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Eplerenon är avsett:

- som tillägg till standardterapi inkluderande beta-blockerare, för reduktion av kardiovaskulär mortalitet och morbiditet hos stabila patienter med vänsterkammardysfunktion ($LVEF \leq 40\%$) och kliniska tecken på hjärtsvikt efter nyligen genomgången hjärtinfarkt.
- som tillägg till optimerad standardterapi, för reduktion av kardiovaskulär mortalitet och morbiditet hos vuxna patienter med NYHA (New York Heart Association) klass II (kronisk) hjärtsvikt och systolisk vänsterkammardysfunktion ($LVEF \leq 30\%$) (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

För individuell dosjustering finns styrkorna 25 mg och 50 mg tillgängliga. Den maximala doseringen är 50 mg dagligen.

För patienter med hjärtsvikt efter hjärtinfarkt:

Den rekommenderade underhållsdosen av eplerenon är 50 mg en gång dagligen. Behandlingen bör inledas med 25 mg en gång dagligen och titreras upp till måldosen 50 mg per dag, helst inom 4 veckor, med beaktande av kaliumnivån i serum (se tabell 1).

Eplerenonbehandling bör normalt startas inom 3–14 dagar efter en akut hjärtinfarkt.

För patienter med NYHA klass II (kronisk) hjärtsvikt:

För patienter med kronisk hjärtsvikt NYHA klass II bör behandlingen inledas med 25 mg en gång dagligen och titreras upp till måldosen 50 mg per dag, helst inom 4 veckor, med beaktande av kaliumnivån i serum (se tabell 1 och avsnitt 4.4).

Patienter med ett serumkalium på $> 5,0$ mmol/liter ska inte påbörja behandling med eplerenon (se avsnitt 4.3).

Serumkalium bör mätas innan behandling med eplerenon inleds, under behandlingens första vecka och en månad efter påbörjad behandling eller ändrad dosering. Serumkalium bör därefter mätas regelbundet vid behov.

Efter behandlingsstart bör dosen anpassas till den uppmätta kaliumnivån i serum enligt tabell 1.

Tabell 1: Dosjusteringstabell efter behandlingsstart

Serumkalium (mmol/liter)	Åtgärd	Dosjustering
-----------------------------	--------	--------------

< 5,0	Öka	25 mg varannan dag till 25 mg en gång dagligen
		25 mg en gång dagligen till 50 mg en gång dagligen
5,0–5,4	Behåll doseringen	Ingen dosjustering
5,5–5,9	Minska	50 mg en gång dagligen till 25 mg en gång dagligen
		25 mg en gång dagligen till 25 mg varannan dag
		25 mg varannan dag till utsatt medicinering
≥ 6,0	Sätt ut läkemedlet	Ej relevant

Om eplerenon satts ut på grund av kaliumnivå i serum $\geq 6,0$ mmol/liter kan behandling med eplerenon återupptas med dosering en 25 mg varannan dag när kaliumvärdet har sjunkit under 5,0 mmol/liter.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av eplerenon hos barn och ungdomar har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2.

Äldre

Det krävs ingen initial dosjustering till äldre personer. På grund av den åldersrelaterade försämringen av njurfunktionen ökar risken för hyperkalemi hos äldre patienter. Denna risk kan öka ytterligare

vid komorbiditet som förknippas med ökad systemisk exponering, särskilt lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Regelbunden mätning av serumkalium rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Ingen initial dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt njurfunktion. Regelbunden mätning av serumkalium och dosjusteringar enligt tabell 1 rekommenderas.

Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–60 ml/min) bör sättas in på 25 mg varannan dag och dosen bör justeras baserat på kaliumvärdet (se tabell 1). Regelbunden mätning av serumkalium rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Det finns ingen erfarenhet av patienter med kreatininclearance < 50 ml/min med hjärtsvikt efter hjärtinfarkt. Användning av eplerenon hos dessa patienter bör ske med försiktighet. Doser över 25 mg dagligen har inte studerats hos patienter med kreatininclearance < 50 ml/min.

Användning hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Eplerenon är inte dialyserbart.

Nedsatt leverfunktion

Ingen initial dosjustering behövs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. På grund av en ökad systemisk exponering av eplerenon hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas frekvent och regelbunden mätning av serumkalium hos dessa patienter, särskilt hos äldre (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling

I fall av samtidig behandling med lätta till måttliga CYP3A4-hämmare, t.ex. amiodaron, diltiazem och verapamil, kan en dos på 25 mg en gång dagligen insättas. Dosen bör ej överstiga 25 mg dagligen (se avsnitt 4.5).

Administreringssätt

Eplerenon kan ges med eller utan samtidigt födointag (se avsnitt 5.2). Tabletterna bör sväljas hela med rikligt med vatten.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med serumkalium $> 5,0$ mmol/liter när behandlingen påbörjas.
- Patienter med svår njurinsufficiens (eGFR < 30 ml per minut per $1,73 \text{ m}^2$).
- Patienter med svår leverinsufficiens (Child-Pugh klass C).
- Patienter som får kaliumsparande diuretika eller starka hämmare av CYP3A4 (exempelvis itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromycin, telitromycin och nefazodon) (se avsnitt 4.5).
- Kombinationen av en angiotensinkonverterande enzym (ACE)-hämmare och en angiotensinreceptorblockerare (ARB) med eplerenon.

4.4 Varningar och försiktighet

Hyperkalemi

Hyperkalemi kan uppträda vid användning av eplerenon, i enlighet med dess verkningsmekanism. Kaliumnivån i serum bör mätas hos alla patienter när behandlingen inleds, och vid varje doseringsändring. Därefter rekommenderas regelbunden kontroll, särskilt hos patienter som löper risk att utveckla hyperkalemi, såsom äldre patienter, patienter med njurinsufficiens (se avsnitt 4.2) och patienter med diabetes. Användning av kaliumtillskott efter påbörjad behandling med eplerenon rekommenderas inte på grund av en ökad risk för hyperkalemi. En reduktion av dosen eplerenon har visat sig sänka kaliumnivån i serum. I en studie visade sig ett tillskott av hydroklorotiazid vid behandling med eplerenon kunna motverka ökningen av serumkalium.

Risken för hyperkalemi kan öka när eplerenon används i kombination med en ACE-hämmare och/eller en ARB. Kombinationen av en ACE-hämmare och en ARB med eplerenon bör inte användas (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Nedsatt njurfunktion

Kaliumnivåerna bör kontrolleras regelbundet hos patienter med nedsatt njurfunktion, inklusive vid diabetesrelaterad mikroalbuminuri. Risken för hyperkalemi ökar med försämrad njurfunktion. Data från EPHESUS (Eplerenon Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) gällande patienter med diabetes typ 2 och mikroalbuminuri är begränsad. Hos dessa få patienter observerades en ökad förekomst av hyperkalemi. Dessa patienter bör därför behandlas med försiktighet. Eplerenon avlägsnas inte ur blodet vid hemodialys.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lätt till måttlig leverinsufficiens (Child-Pugh klass A och B) observerades inga värden av serumkalium över 5,5 mmol/liter. Elektrolytnivåerna bör övervakas hos patienter med lätt till måttlig leverinsufficiens. Användningen av eplerenon till patienter med svår leverinsufficiens har inte utvärderats, varför sådan användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.2 och 4.3).

CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering av eplerenon med starka CYP3A4-inducerare rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Litium, cyklosporin och takrolimus bör undvikas under behandling med eplerenon (se avsnitt 4.5).

Laktos

Tabletterna innehåller laktos och bör inte användas hos patienter med något av följande sällsynt ärftliga tillstånd: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Kaliumsparande diuretika och kaliumtillskott

På grund av ökad risk för hyperkalemi bör eplerenon inte ges till patienter som får andra kaliumsparande diuretika och kaliumtillskott (se avsnitt 4.3). Kaliumsparande diuretika kan även förstärka effekten av antihypertensiva medel och andra diuretika.

ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare (ARB)

Risken för hyperkalemi kan öka när eplerenon används i kombination med en ACE-hämmare och/eller en ARB. Noggrann kontroll av serumkalium och njurfunktion rekommenderas, särskilt hos patienter med risk för nedsatt njurfunktion, t.ex. äldre. En trippelkombination av en ACE-hämmare och en ARB med eplerenon bör inte användas (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Litium

Studier på läkemedelsinteraktioner med eplerenon har inte utförts med litium. Litiumtoxicitet har dock rapporterats hos patienter som tagit litium samtidigt med diuretika och ACE-hämmare (se avsnitt 4.4). Samtidig administrering av eplerenon och litium bör undvikas. Om denna kombination anses nödvändig bör litiumplasmakoncentrationen mätas (se avsnitt 4.4).

Cyklosporin, takrolimus

Cyklosporin och takrolimus kan leda till försämrad njurfunktion och ökad risk för hyperkalemi. Samtidig användning av eplerenon och cyklosporin eller takrolimus bör undvikas. Om nödvändigt rekommenderas noggrann kontroll av serumkalium och njurfunktion när cyklosporin och takrolimus ska administreras under behandling med eplerenon (se avsnitt 4.4).

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID)

Akut njursvikt kan uppträda hos riskpatienter (äldre patienter, dehydrerade patienter, patienter som använder diuretika, patienter med nedsatt njurfunktion) på grund av nedsatt glomerulär filtration (hämning av vasodilaterande prostaglandiner på grund av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel). Dessa effekter är vanligtvis reversibla. Den antihypertensiva effekten kan även reduceras. Hydrera patienten och kontrollera njurfunktionen i början av behandlingen samt regelbundet under kombinationsbehandlingen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Trimetoprim

Samtidig administrering av trimetoprim med eplerenon ökar risken för hyperkalemi. Kontroll av serumkalium och njurfunktion bör göras, särskilt hos patienter med försämrad njurfunktion och hos äldre patienter.

Alfa-1-blockerare (t.ex. prazosin, alfuzosin)

När alfa-1-blockerare kombineras med eplerenon finns risk för en ökad hypotensiv effekt och/eller postural hypotoni. Klinisk kontroll av postural hypotoni är rekommenderad under samtidig behandling med alfa-1-blockerare.

Tricykliska antidepressiva, neuroleptika, amifostin, baklofen

Samtidig administrering av dessa läkemedel med eplerenon kan potentiellt öka antihypertensiva effekter och risken för postural hypotoni.

Glukokortikoider, tetrakosaktid

Samtidig administrering av dessa läkemedel med eplerenon kan potentiellt minska antihypertensiva effekter (natrium- och vätskeretention).

Farmakokinetiska interaktioner

In vitro-studier visar att eplerenon inte är en hämmare av isoenzymerna CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 eller CYP3A4. Eplerenon är inte ett substrat eller en hämmare av P-glykoprotein.

Digoxin

Systemisk exponering (AUC) för digoxin ökar med 16 % (90 % KI: 4 %–30 %) vid samtidig administrering med eplerenon. Försiktighet bör iakttas när digoxin doseras nära den övre gränsen av det terapeutiska fönstret.

Warfarin

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner har observerats med warfarin. Försiktighet bör iakttas när warfarin doseras nära den övre gränsen av det terapeutiska fönstret.

CYP3A4-substrat

Resultat av farmakokinetiska studier med CYP3A4-probsubstraten midazolam och cisaprid visade inga signifikanta farmakokinetiska interaktioner när dessa läkemedel administrerades samtidigt med eplerenon.

CYP3A4-hämmare

- Starka CYP3A4-hämmare: Signifikanta farmakokinetiska interaktioner kan uppträda när eplerenon ges samtidigt med läkemedel som hämmar CYP3A4-enzymet. En stark hämmare av CYP3A4 (ketokonazol 200 mg två gånger dagligen) ledde till en ökning med 441 % av AUC för eplerenon (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning av eplerenon med starka CYP3A4-hämmare såsom ketokonazol, itraconazol, ritonavir, nelfinavir, klaritromycin, telitromycin och nefazadon är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

- Lätta till måttliga CYP3A4-hämmare: Samtidig tillförsel av erytromycin, saquinavir, amiodaron, diltiazem, verapamil och flukonazol har medfört signifikanta farmakokinetiska interaktioner med öknings av AUC på mellan 98 % och 187 %. Dosen av eplerenon bör därför inte överstiga 25 mg dagligen vid samtidig användning av lätta till måttliga CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.2).

CYP3A4-inducerare

Samtidig tillförsel av Johannesört (en stark CYP3A4-inducerare) med eplerenon orsakade en minskning på 30 % av eplerenons AUC. En mer uttalad minskning av eplerenons AUC kan uppträda med starka CYP3A4-inducerare såsom rifampicin. På grund av risk för minskad effekt av eplerenon rekommenderas inte samtidig användning av starka CYP3A4-inducerare (rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, Johannesört) (se avsnitt 4.4).

Antacida

Baserat på resultat av en farmakokinetisk klinisk studie förväntas ingen signifikant interaktion när antacida tas samtidigt som eplerenon.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av eplerenon av gravida kvinnor saknas. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga

effekter vad gäller graviditet, fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födelsen (se avsnitt 5.3). Förskrivning av eplerenon till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Amning

Det är inte känt om eplerenon utsöndras i human bröstmjolk efter oral tillförsel. Prekliniska data visar emellertid att eplerenon och/eller dess metaboliter förekommer i mjölk från råttor, och att råttungar som exponerats på detta sätt utvecklats normalt. Eftersom potentialen för negativa effekter på det ammande barnet är okänd bör beslut om att avbryta antingen amningen eller behandlingen tas, med beaktande av läkemedlets betydelse för moderns hälsa.

Fertilitet

Det finns inga humandata avseende fertilitet tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har gjorts avseende effekterna av eplerenon på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Eplerenon orsakar inte dåsig het eller nedsatta kognitiva funktioner, men i samband med framförandet av fordon eller användandet av maskiner bör man beakta att yrsel kan uppträda under behandlingen.

4.8 Biverkningar

I två studier (Eplerenon Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study [EPHESUS] och Eplerenon in

Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure [EMPHASIS-HF]) var den totala förekomsten av biverkningar lika stor i eplerenongruppen som i placebogruppen.

De biverkningar som anges nedan är de som misstänks ha ett samband med behandlingen och överstiger frekvensen för placebo eller är allvarliga och signifikant överstiger frekvensen för placebo, eller har observerats vid uppföljning efter marknadsintroduktionen. Biverkningarna är listade efter organsystem och absolut frekvens. Frekvenserna definieras som:

mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Biverkningsfrekvens i placebokontrollerade eplerenonstudier

MedDRA-klassificering av organsystemen	Biverkning
Infektioner och infestationer	
Mindre vanliga	pyelonefrit, infektion, faryngit
Blodet och lymfsystemet	
Mindre vanliga	eosinofili
Endokrina systemet	
Mindre vanliga	hypotyreoidism
Metabolism och nutrition	
Vanliga	hyperkalemi (se avsnitt 4.3 och 4.4) hyperkolesterolemi
Mindre vanliga	

	hyponatremi, dehydrering, hypertriglyceridemi
Psykiska störningar	
Vanliga	insomni
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	yrsel, svimning, huvudvärk
Mindre vanliga	hypestesi
Hjärtat	
Vanliga	vänsterkammarsvikt, förmaksflimmer
Mindre vanliga	takykardi
Blodkärl	
Vanliga	hypotoni
Mindre vanliga	arteriell trombos i extremitet, ortostatisk hypotoni
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Vanliga	hosta
Magtarmkanalen	
Vanliga	diarré, illamående, förstoppning, kräkningar
Mindre vanliga	flatulens
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	hudutslag, klåda
Mindre vanliga	hyperhidros, angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	muskelkramp, ryggsmärta
Mindre vanliga	muskuloskeletal smärta
Njurar och urinvägar	
Vanliga	

	nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 4.5)
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga	kolecystit
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	asteni
Mindre vanliga	sjukdomskänsla
Undersökningar	
Vanliga	förhöjt blodurea, förhöjt blodkreatinin
Mindre vanliga	minskad epidermal tillväxtfaktorreceptor, förhöjt blodglukos

I EPHESUS fanns fler antal fall av stroke i den äldre-äldre gruppen (≥ 75 års ålder). Det fanns dock ingen statistisk signifikant skillnad mellan förekomsten av stroke i eplerenongruppen (30) jämfört med placebogruppen (22). I EMPHASIS-HF var antal fall av stroke hos de äldre-äldre (≥ 75 års ålder) 9 i eplerenongruppen och 8 i placebogruppen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Inga fall av biverkningar associerade med överdosering av eplerenon hos människa har rapporterats. De mest sannolika tecknen vid överdosering hos människa är hypotoni eller hyperkalemi. Eplerenon kan inte avlägsnas ur blodet genom hemodialys. Eplerenon har visat sig binda starkt till aktivt kol. Om symptomgivande hypotoni utvecklas bör stödjande behandling sättas in. Om hyperkalemi utvecklas bör denna behandlas på sedvanligt sätt.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: aldosteronantagonister, ATC-kod: C03DA04

Verkningsmekanism

Eplerenon binder selektivt till rekombinanta humana mineralkortikoidreceptorer jämfört med bindningen till rekombinanta humana glukokortikoid-, progesteron- och androgena receptorer. Eplerenon förhindrar bindning av aldosteron, ett centralt hormon i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS), som deltar i regleringen av blodtrycket och är involverat i patofysiologin vid kardiovaskulär sjukdom.

Farmakodynamisk effekt

Eplerenon har visat sig ge en kvarstående ökning av plasmarenin och serumaldosteron, vilket är i överensstämmelse med en hämning av aldosteronets negativa återkoppling på utsöndringen av renin. Den resulterande ökningen av plasmareninaktiviteten och cirkulerande aldosteron upphäver inte effekten av eplerenon.

I dosintervallstudier vid kronisk hjärtsvikt (NYHA klass II–IV) resulterade tillägg av eplerenon till standardbehandling i förväntad dosberoende ökning av aldosteron. På motsvarande sätt uppnåddes i en kardiorenal delstudie inom EPHESUS en signifikant ökning av aldosteronnivån vid behandling med eplerenon. Dessa resultat bekräftar att mineralkortikoidreceptorn blockeras i dessa populationer.

Eplerenon studerades i studien EPHESUS (Eplerenon Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival). EPHESUS var en dubbelblind, placebokontrollerad 3-årig studie med 6 632 patienter med akut hjärtinfarkt, vänsterkammardysfunktion (definierad som en ejektionsfraktion [LVEF] ≤ 40 %) samt kliniska tecken på hjärtsvikt. Inom 3–14 dagar (medianvärde 7 dagar) efter en akut hjärtinfarkt fick patienterna eplerenon eller placebo i tillägg till standardbehandling, med en initial dos på 25 mg en gång dagligen, som titrerades upp till måldosen 50 mg en gång dagligen efter 4 veckor, om serumkalium var $< 5,0$ mmol/liter. Under studien gavs patienterna standardbehandling omfattande acetylsalicylsyra (92 %), ACE-hämmare (90 %), betablockerare (83 %), nitrater (72 %), loopdiuretika (66 %) eller HMG CoA-reduktashämmare (60 %).

I EPHESUS utgjordes det primära effektmåttet av total mortalitet samt kombinationen av kardiovaskulär död eller kardiovaskulär

sjukhusinläggning; 14,4 % av patienterna i eplerenongruppen och 16,7 % av patienterna i placebogruppern dog (total mortalitet), medan 26,7 % av patienterna i eplerenongruppen och 30,0 % i placebogruppern drabbades av kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning. Därmed reducerade eplerenon risken för dödsfall i EPHESUS oavsett orsak med 15 % (RR 0,85; 95 % KI, 0,75–0,96; $p=0,008$) jämfört med placebo, framför allt genom en minskning av kardiovaskulär mortalitet. Risken för kardiovaskulär död eller kardiovaskulär sjukhusinläggning minskades med 13 % med eplerenon (RR 0,87; 95 % KI, 0,79–0,95; $p=0,002$). Den absoluta riskreduktionen för totalmortalitet och kardiovaskulär mortalitet/sjukhusinläggning var 2,3 % respektive 3,3 %. Den kliniska effekten var tydligast när eplerenonbehandling påbörjades hos patienter som var < 75 år. Värdet av behandlingen för patienter som är äldre än 75 år är oklart. Klassificering enligt NYHA förbättrades eller var oförändrad för en statistiskt signifikant större andel patienter som fick eplerenon jämfört med placebo. Incidensen av hyperkalemi var 3,4 % i eplerenongruppen jämfört med 2,0 % i placebogruppern ($p < 0,001$). Incidensen av hypokalemi var 0,5 % i eplerenongruppen jämfört med 1,5 % i placebogruppern ($p < 0,001$).

Hos 147 friska försökspersoner noterades vid EKG i samband med farmakokinetiska studier inga säkra effekter av eplerenon på hjärtfrekvens, QRS-intervall samt PR- eller QT-intervallen.

I EMPHASIS-HF-studien undersöktes effekten av eplerenon i tillägg till standardbehandling avseende kliniskt utfall hos patienter med systolisk hjärtsvikt och lindriga symtom (NYHA funktionsklass II).

Patienter inkluderades om de var minst 55 år, hade en ejektionsfraktion (LVEF) på $\leq 30\%$ eller $\leq 35\%$ samt en QRS-duration på > 130 msek och var antingen sjukhusvårdade p.g.a. kardiovaskulära händelser 6 månader före inklusion eller hade en plasmanivå av B-typ natriuretisk peptid (BNP) på minst 250 pg/ml eller en plasmanivå av N-terminal pro-BNP på minst 500 pg/ml hos män (750 pg/ml hos kvinnor). Eplerenon startades med en dos på 25 mg en gång dagligen och ökades efter 4 veckor till 50 mg en gång dagligen om kaliumnivån i serum var $< 5,0$ mmol/liter. Alternativt, om förväntad GFR var 30–49 ml/min/1,73 m², startades eplerenon med 25 mg varannan dag och ökades till 25 mg en gång dagligen.

Totalt randomiserades 2 737 patienter (dubbelblind) till behandling med eplerenon eller placebo inklusive standardbehandling med diuretika (85 %), ACE-hämmare (78 %), angiotensin II-receptorblockerare (19 %), betablockerare (87 %), antitrombotiska läkemedel (88 %), lipidsänkande medel (63 %) och digitalisglykosider (27 %). Medelvärde av LVEF var $\sim 26\%$ och medelvärde för QRS-duration var ~ 122 msek. De flesta patienterna (83,4 %) hade tidigare sjukhusvårdats p.g.a. kardiovaskulära händelser inom 6 månaders randomisering, omkring 50 % av dem p.g.a. hjärtsvikt. Omkring 20 % av patienterna hade implanterade defibrillatorer eller resynkroniseringsterapi.

Det primära effektmåttet, dödsfall av kardiovaskulära orsaker eller sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt förekom hos 249 patienter (18,3 %) i eplerenongruppen och 356 patienter (25,9 %) i placebogruppen (RR 0,63, 95 % KI, 0,54–0,74; $p < 0,001$). Effekten av eplerenon på utfallet av det primära effektmåttet var konsistent för alla förspecificerade undergrupper.

Det sekundära effektmåttet av alla dödsorsaker uppnåddes av 171 patienter (12,5 %) i eplerenongruppen och 213 patienter (15,5 %) i placebogrupper (RR 0,76; 95 % KI, 0,62–0,93; $p = 0,008$). Dödsfall av kardiovaskulära orsaker rapporterades hos 147 (10,8 %) patienter i eplerenongruppen och 185 (13,5 %) patienter i placebogrupper (RR 0,76; 95 % KI, 0,61–0,94; $p = 0,01$).

Under studien rapporterades hyperkalemi (kaliumnivå i serum $> 5,5$ mmol/liter) hos 158 patienter (11,8 %) i eplerenongruppen och 96 patienter (7,2 %) i placebogrupper ($p < 0,001$). Hypokalemi, definierad som kaliumnivåer i serum $< 4,0$ mmol/liter, var statistiskt sett lägre med eplerenon jämfört med placebo (38,9 % för eplerenon jämfört med 48,4 % för placebo $p < 0,0001$).

Pediatrik population

Eplerenon har inte studerats hos pediatrika patienter med hjärtsvikt.

I en tioveckorsstudie med pediatrika patienter med hypertoni (åldern 4 till 17 år, $n=304$) uppnåddes inte någon effektiv sänkning av blodtrycket med eplerenon i doser (från 25 mg till 100 mg dagligen) som gav en exponering jämförbar med den hos vuxna patienter. I denna studie och i en ettårig pediatrik säkerhetsstudie med 149 patienter var säkerhetsprofilen jämförbar med den hos vuxna personer. Eplerenon har inte studerats hos patienter under fyra år med hypertoni eftersom studien med äldre pediatrika patienter visade bristande effekt (se avsnitt 4.2).

Eventuella (långtids-)effekter på pediatrika patienters hormonella status har inte studerats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den absoluta biotillgängligheten för eplerenon är 69 % efter administrering av en 100 mg oral tablett. Maximal plasmakoncentration nås efter cirka 1,5 till 2 timmar. Både maximal plasmakoncentration ($C_{\max}$) och arean under kurvan (AUC) ökar proportionellt med doser i intervallet 10-100 mg, men ökar mindre än dos vid doser över 100 mg. Steady state uppnås inom 2 dagar. Absorptionen påverkas inte av födointag.

Distribution

Bindningen av eplerenon till plasmaprotein är omkring 50 %. Bindningen sker främst till alfa-1-syra glykoproteiner. Distributionsvolymen vid steady state uppskattas vara 42-90 liter. Eplerenon binder företrädesvis inte till röda blodkroppar.

Metabolism

Eplerenon metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4. Inga aktiva metaboliter av eplerenon har identifierats i human plasma.

Eliminering

Mindre än 5 % av en dos eplerenon återfinns oförändrad i urin eller feces. Efter en peroral engångsdos av radioaktivt märkt eplerenon utsöndrades ungefär 32 % av dosen i feces och ungefär 67 % i urinen. Eliminationshalveringstiden är 3-6 timmar och plasmaclearance cirka 10 liter/timme.

Särskilda populationer

Ålder, kön och etnicitet

Farmakokinetiken för eplerenon vid doseringen 100 mg en gång dagligen har undersökts för äldre (≥ 65 år), män respektive kvinnor, samt svarta. Farmakokinetiken för eplerenon skilde sig inte signifikant mellan män och kvinnor. Vid steady state hade äldre patienter ökade värden för $C_{\max}$ (22 %) och AUC (45 %) jämfört med yngre patienter (18–45 år). Vid steady state var $C_{\max}$ 19 % lägre och AUC 26 % lägre hos svarta (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

En populationsfarmakokinetisk modell för eplerenon-koncentrationer baserad på två studier med 51 pediatrika patienter med hypertoni visar att patienternas kroppsvikt hade en statistiskt signifikant påverkan på distributionsvolymen av eplerenon men inte på dess clearance. Distributionsvolym och maximal exponering för eplerenon hos en tung pediatrik patient förväntas likna den hos vuxna med samma kroppsvikt. Hos en lätt patient på 45 kg är distributionsvolymen omkring 40 % lägre och den maximala exponeringen förväntas vara högre än hos en typisk vuxen patient. Behandlingen med eplerenon inleddes med 25 mg en gång dagligen hos pediatrika patienter och ökades efter två veckor till 25 mg två gånger dagligen och slutligen till 50 mg två gånger dagligen, om detta var kliniskt indicerat. Vid dessa doser var den högsta observerade eplerenon-koncentrationen hos pediatrika patienter inte väsentligt högre än hos vuxna patienter med en startdos på 50 mg en gång dagligen.

Njurinsufficiens

Farmakokinetiken för eplerenon utvärderades hos patienter med varierande grad av njurinsufficiens, och hos patienter som behandlades med hemodialys. I förhållande till kontrollgruppen ökade AUC och $C_{\max}$ vid steady state hos patienter med svår njurinsufficiens med 38 % respektive 24 %, och minskade hos patienter som behandlades med hemodialys med 26 % respektive 3 %. Ingen korrelation observerades mellan plasmaclearance av eplerenon och kreatininclearance. Eplerenon avlägsnas inte ur blodet vid hemodialys (se avsnitt 4.4).

Leverinsufficiens

Farmakokinetiken för eplerenon 400 mg har undersökts hos patienter med måttlig (Child-Pugh klass B) nedsättning av leverfunktionen och jämförts med friska personer. $C_{\max}$ och AUC för eplerenon vid steady state ökade med 3,6 % respektive 42 % (se avsnitt 4.2). Användningen av eplerenon hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion har inte undersökts, varför eplerenon är kontraindicerat hos denna patientgrupp (se avsnitt 4.3).

Hjärtsvikt

Farmakokinetiken för eplerenon 50 mg utvärderades hos patienter med hjärtsvikt (NYHA klass II–IV). I jämförelse med friska kontrollpersoner med motsvarande ålder, kroppsvikt och kön var AUC och $C_{\max}$ vid steady state hos patienter med hjärtsvikt 38 % respektive 30 % högre. I enlighet med dessa resultat indikerar en populationsfarmakokinetisk analys av en undergrupp patienter i EPHEUS att clearance för eplerenon hos patienter med hjärtsvikt var jämförbar med den hos friska äldre personer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

I studier av toxicitet vid upprepad dosering konstaterades prostataatrofi hos råttor och hundar vid exponeringsnivåer som låg något högre än den kliniska exponeringsnivån. Dessa prostataförändringar var inte knutna till några funktionsstörningar. Den kliniska relevansen för dessa förändringar är okänd.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Hypromellos
Kroskarmellosnatrium
Talk
Magnesiumstearat

Tablettdragering:

Opadry 13B520013 gul:

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol 400
Polysorbat 80
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Eplerenon filmdragerade tabletter 25 mg och 50 mg är förpackade i Alu – vita ogenomskinliga PVC-blister innehållande 10, 20, 28, 30, 50, 90 eller 100 tabletter eller i Alu – vita ogenomskinliga perforerade endosblister av PVC innehållande 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 eller 100 x 1 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 51560; 50 mg: 51561

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2015-10-15

Förnyat godkännande: 2020-07-29

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-01-17