



10. juli 2017

PRODUKTRESUMÉ

for

Inspra, filmovertrukne tabletter

0. D.SP.NR.
22407

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Inspra

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
1 filmovertrukken tablet indeholder 25 mg eller 50 mg eplerenon.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 25 mg filmovertrukken tablet indeholder 35,7 mg lactosemonohydrat (se pkt. 4.4).

Hver 50 mg filmovertrukken tablet indeholder 71,4 mg lactosemonohydrat (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Filmovertrukne tabletter.

25 mg tablet: Gul tablet mærket med ”Pfizer” på den ene side af tabletten, ”NSR” over ”25” på den anden side af tabletten.

50 mg tablet: Gul tablet mærket med ”Pfizer” på den ene side af tabletten, ”NSR” over ”50” på den anden side af tabletten.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Eplerenon er indiceret:

- som tillæg til standardbehandling inkluderende beta-blokker for at reducere risikoen for kardiovaskulær (CV) mortalitet og morbiditet hos stabile patienter med venstre ventrikel dysfunktion (LVEF \leq 40 %) og kliniske tegn på hjertesvigt efter nyligt myokardieinfarkt (MI).
- som tillæg til optimal standardbehandling for at reducere risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet hos voksne patienter med New York Heart Association (NYHA) klasse II (kronisk) hjertesvigt og venstre ventrikel systolisk dysfunktion (LVEF \leq 30 %) (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Styrkerne 25 mg og 50 mg er tilgængelige for individuel dosisjustering. Den maksimale dosis er 50 mg daglig.

Patienter med hjertesvigt efter MI

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis af eplerenon er 50 mg 1 gang daglig. Behandlingen bør initieres med 25 mg 1 gang daglig og titreres op til 50 mg 1 gang daglig helst i løbet af 4 uger afhængigt af serum-kaliumniveauet (se tabel 1). Eplerenon-behandling skal sædvanligvis initieres inden for 3-14 dage efter et akut MI.

Patienter med NYHA klasse II (kronisk) hjertesvigt:

Til patienter med kronisk hjertesvigt NYHA klasse II bør behandlingen initieres med en dosis på 25 mg 1 gang daglig og titreres op til 50 mg 1 gang daglig, helst i løbet af 4 uger afhængigt af serum-kaliumniveauet (se tabel 1 og pkt. 4.4).

Patienter med serum-kalium > 5,0 mmol/l bør ikke påbegynde behandling med eplerenon (se pkt. 4.3).

Serum-kalium bør måles før eplerenon-behandlingen initieres, inden for den første uge og 1 måned efter behandlingens start eller efter dosisjustering. Serum-kalium bør herefter måles jævnlige efter behov.

Efter initiering af behandling bør dosis justeres i forhold til serum-kaliumniveauet, som anført i tabel 1.

Tabel 1: Dosisjustering efter initiering

Serum-kalium (mmol/l)	Handling	Dosisjustering
< 5,0	Øge	25 mg hver anden dag til 25 mg 1 gang daglig 25 mg 1 gang daglig til 50 mg 1 gang daglig
5,0-5,4	Vedligeholde	Ingen dosisjustering
5,5-5,9	Reducere	50 mg 1 gang daglig til 25 mg 1 gang daglig 25 mg 1 gang daglig til 25 mg hver anden dag 25 mg hver anden dag til seponering
≥ 6,0	Seponere	Ikke relevant

Efter seponering af eplerenon på grund af serum-kalium $\geq 6,0$ mmol/l, kan eplerenon-behandlingen startes igen med en dosis på 25 mg hver anden dag, så snart kaliumværdien er faldet til under 5,0 mmol/l.

Pædiatrisk population

Eplerenons sikkerhed og virkning hos børn og unge er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2.

Ældre

Justering af initialdosis hos ældre er ikke nødvendig. Der er en øget risiko for hyperkaliæmi hos ældre patienter på grund af aldersbestemt nedsættelse af nyrefunktionen. Denne risiko kan øges yderligere, når der også er andre samtidige sygdomme tilstede, som øger den systemiske eksponering. Dette ses især ved mild til moderat nedsat leverfunktion. Det anbefales at monitorere serum-kalium jævnligt (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Justering af initialdosis er ikke nødvendig hos patienter med mild nedsat nyrefunktion. Det anbefales at monitorere serum-kalium jævnligt og justere dosis i henhold til tabel 1.

Patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance (CrCl) 30-60 ml/min) bør starte med en dosis på 25 mg hver anden dag, der bør justeres i forhold til kaliumværdien (se tabel 1). Det anbefales at monitorere serum-kaliumværdien jævnligt (se pkt. 4.4).

Der er ingen erfaring hos post myokardieinfarkt (MI) hjertesvigt patienter med CrCl < 50 ml/min. Eplerenon skal bruges med forsigtighed hos disse patienter. Doser over 25 mg daglig er ikke undersøgt hos patienter med CrCl < 50 ml/min.

Eplerenon er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCl < 30 ml/min) (se pkt. 4.3).

Eplerenon er ikke dialyserbart.

Nedsat leverfunktion

Justering af initialdosis er ikke nødvendig hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion. På grund af en øget systemisk eksponering for eplerenon hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion, anbefales det hyppigt og regelmæssigt at monitorere serum-kalium hos disse patienter, især hos ældre (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling

I tilfælde af samtidig behandling med milde til moderate CYP3A4-hæmmere, f.eks. amiodaron, diltiazem og verapamil bør en dosis på 25 mg 1 gang daglig initieres. Dosis bør ikke overskride 25 mg 1 gang daglig (se pkt. 4.5).

Eplerenon kan tages med eller uden føde (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.
- Patienter med serum-kalium > 5,0 mmol/l ved initiering af behandling.
- Patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C).
- Patienter, der anvender kaliumbesparende diuretika eller stærke CYP3A4-hæmmere (f.eks. itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, clarithromycin, telithromycin og nefazodon) (se pkt. 4.5).

- Samtidig brug af eplerenon og en kombination af ACE-hæmmer og en angiotensin-II receptorantagonist (ARB).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hyperkaliæmi

I overensstemmelse med virkningsmekanismen kan hyperkaliæmi opstå med eplerenon. Serum-kaliumniveauet skal monitoreres hos alle patienter når behandlingen initieres og ved ændring i dosis. Det anbefales derefter jævnligt at monitorere serum-kalium især hos patienter med risiko for udvikling af hyperkaliæmi, som f.eks. ældre patienter, patienter med nyreinsufficiens (se pkt. 4.2) og patienter med diabetes. Anvendelse af kaliumtilskud efter start af eplerenon-behandling anbefales ikke på grund af øget risiko for hyperkaliæmi. Dosisreduktion af eplerenon viser et fald i serum-kaliumværdierne. Et studie viser, at tillæg af hydrochlorthiazid til eplerenon-behandling udligner stigninger i serum-kalium.

Risikoen for hyperkaliæmi kan øges, når eplerenon anvendes sammen med ACE-hæmmere og/eller ARB. Kombinationen af en ACE-hæmmer og en ARB med eplerenon bør ikke anvendes (se pkt. 4.3 og 4.5).

Nedsat nyrefunktion

Kaliumværdierne bør monitoreres regelmæssigt hos patienter med nedsat nyrefunktion, inklusive diabetisk mikroalbuminuri. Risikoen for hyperkaliæmi øges med faldende nyrefunktion. Mens data fra ”Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study” (EPHESUS) hos patienter med type 2 diabetes og mikroalbuminuri er begrænset, ses en stigning i forekomsten af hyperkaliæmi hos et lille antal patienter. Disse patienter bør derfor behandles med forsigtighed. Eplerenon fjernes ikke ved hæmodialyse.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke set stigninger i serum-kalium over 5,5 mmol/l hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh klasse A og B). Elektrolytværdier bør monitoreres hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion. Brugen af eplerenon hos patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke evalueret, og er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.2 og 4.3).

CYP3A4 induktorer

Samtidig anvendelse af eplerenon og stærke CYP3A4 induktorer kan ikke anbefales (se pkt. 4.5).

Lithium, ciclosporin, tacrolimus bør undgås under behandling med eplerenon (se pkt. 4.5).

Lactose

Tabletterne indeholder lactose, og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamiske interaktioner

Kaliumbesparende diuretika og kaliumtilskud

På grund af øget risiko for hyperkaliæmi må eplerenon ikke anvendes hos patienter, der samtidig får andre kaliumbesparende diuretika og kaliumtilskud (se pkt. 4.3).

Kaliumbesparende diuretika kan også forstærke virkningen af antihypertensiva og andre diuretika.

ACE-hæmmere, ARBere

Risikoen for hyperkaliæmi kan øges ved samtidig anvendelse af eplerenon og ACE-hæmmere og/eller ARB. Tæt monitorering af serum-kalium og nyrefunktionen anbefales, især hos patienter med risiko for nedsat nyrefunktion, f.eks. ældre. Den tredobbelte kombination med en ACE-hæmmer og en ARB med eplerenon bør ikke anvendes (se pkt. 4.3 og 4.4).

Lithium

Der er ikke udført lægemiddelinteraktionsstudier med eplerenon og lithium. Der er imidlertid set lithium-toksicitet hos patienter, der anvender lithium samtidig med diuretika og ACE-hæmmere (se pkt. 4.4). Samtidig anvendelse af eplerenon og lithium bør undgås. Hvis denne kombination er nødvendig, bør lithiumplasmakoncentrationerne monitoreres (se pkt. 4.4).

Ciclosporin, tacrolimus

Ciclosporin og tacrolimus kan føre til nedsat nyrefunktion og øget risiko for hyperkaliæmi. Samtidig anvendelse af eplerenon og ciclosporin eller tacrolimus bør undgås. Hvis ciclosporin og tacrolimus er nødvendig under eplerenon-behandling, anbefales tæt monitorering af serum-kalium og nyrefunktionen (se pkt. 4.4).

Nonsteroid antiinflammatoriske midler (NSAID)

Behandling med NSAID kan føre til akut nyresvigt ved direkte virkning på den glomerulære filtration, især hos risikopatienter (ældre og/eller dehydrerede patienter). Patienter, der får NSAID, bør have tilført tilstrækkelig væske samt få nyrefunktionen monitoreret, før eplerenon-behandling initieres.

Trimethoprim

Samtidig anvendelse af eplerenon og trimethoprim øger risikoen for hyperkaliæmi. Serumkalium og nyrefunktionen bør monitoreres, især hos patienter med nedsat nyrefunktion og hos ældre.

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

Når alfa-1-blokkere kombineres med eplerenon er der mulighed for øget hypotensiv virkning og/eller postural hypotension. Klinisk monitorering for postural hypotension anbefales under samtidig behandling med alfa-1-blokkere.

Tricykliske antidepressiva, neuroleptika, amifostin, baclofen

Samtidig anvendelse af eplerenon og disse lægemidler kan muligvis øge de antihypertensive virkninger og risikoen for postural hypotension.

Glucokorticoider, tetracosactid

Samtidig anvendelse af eplerenon og disse lægemidler kan muligvis nedsætte de antihypertensive virkninger (natrium- og væskeretension).

Farmakokinetiske interaktioner

In-vitro studier tyder på, at eplerenon ikke er en hæmmer af CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 eller CYP3A4 isoenzymer. Eplerenon er ikke et substrat eller en hæmmer af P-Glycoprotein.

Digoxin

Systemisk eksponering (AUC) for digoxin øges med 16% (90% CI: 4%-30%) ved samtidig anvendelse af eplerenon. Forsigtighed tilrådes når digoxin anvendes i doser nær den øvre grænse af det terapeutiske område.

Warfarin

Der er ikke set klinisk betydende farmakokinetisk interaktion med warfarin. Forsigtighed tilrådes når warfarin anvendes i doser nær den øvre grænse af det terapeutiske område.

CYP3A4-substrater

Resultater af farmakokinetiske studier med CYP3A4-substrater, dvs. midazolam og cisaprid, viser ingen betydende farmakokinetiske interaktioner, når disse lægemidler anvendes samtidigt med eplerenon.

CYP3A4-hæmmere

Stærke CYP3A4-hæmmere: Betydende farmakokinetiske interaktioner kan opstå, når eplerenon anvendes samtidig med lægemidler, der hæmmer CYP3A4-enzymet. En stærk CYP3A4-hæmmer (ketoconazol 200 mg 2 gange daglig) førte til en stigning i AUC af eplerenon på 441 % (se pkt. 4.3). Samtidig anvendelse af eplerenon og stærke CYP3A4-hæmmere, som f.eks. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, nelfinavir, clarithromycin, telithromycin og nefazadon er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Milde til moderate CYP3A-hæmmere: Samtidig anvendelse af erythromycin, saquinavir, amiodaron, diltiazem, verapamil eller fluconazol førte til betydende farmakokinetiske interaktioner med stigninger i AUC anført i rækkefølge fra 98 % -187 %. Eplerenon-dosis bør derfor ikke overstige 25 mg daglig, når eplerenon anvendes samtidig med milde til moderate hæmmere af CYP3A4 (se pkt. 4.2).

CYP3A4-induktorer

Samtidig anvendelse af prikbladet perikon (en stærk CYP3A4-induktor) og eplerenon førte til et fald på 30 % i eplerenons AUC. Et mere udtalt fald i eplerenons AUC kan opstå med stærkere CYP3A4 induktorer, som f.eks. rifampicin. På grund af risiko for nedsat effekt af eplerenon kan samtidig anvendelse af stærke CYP3A4-induktorer (rifampicin, carbamazepin, fenytoin, phenobarbital, prikbladet perikon) med eplerenon ikke anbefales (se pkt. 4.4).

Antacida

På baggrund af resultaterne af et farmakokinetisk klinisk studie forventes ingen betydende interaktion, når antacida anvendes samtidigt med eplerenon.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Der er begrænset data vedrørende anvendelse af eplerenon hos gravide. Dyreforsøg tyder ikke på direkte eller indirekte skadelige virkninger på svangerskab, den embryonale/føtale

udvikling, fødsel eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Eplerenon bør kun anvendes med forsigtighed til gravide.

Amning

Det vides ikke om eplerenon udskilles i modermælk hos mennesker efter oral indtagelse. Prækliniske data viser imidlertid, at eplerenon og/eller metabolitter findes i modermælk hos rotter, og at rotteafkom eksponeret ad denne vej, udvikles normalt.

Eftersom muligheden for bivirkninger hos spædbarnet er ukendt, skal det besluttes om amning skal ophøre, eller om behandlingen skal afbrydes, under hensyntagen til vigtigheden af lægemidlet for moderen.

Fertilitet

Der er ingen humane data, hvad angår fertilitet.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Eplerenon forårsager ikke dødsghed eller nedsættelse af den kognitive funktion, men, når man fører motorkøretøj eller betjener maskiner, bør man være opmærksom på, at eplerenon kan give svimmelhed 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 hyppighed af bivirkninger med eplerenon den samme som for placebo.

De nedenfor nævnte bivirkninger er med formodet sammenhæng til behandlingen, og hvor bivirkningerne forekommer hyppigere end for placebo, er alvorlige og forekommer signifikant hyppigere end for placebo eller er rapporteret efter markedsføring.

Bivirkningerne er anført efter organklasse og absolut hyppighed. Hyppigheden er defineret som:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2: Frekvenser af bivirkninger i kontrollerede kliniske studier med eplerenon.

Systemorganklasser i henhold til MedDRA	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme <i>Ikke almindelig</i>	Pyelonephritis, infektion, faryngitis.
Blod og lymfesystem <i>Ikke almindelig</i>	Eosinofili.
Det endokrine system <i>Ikke almindelig</i>	Hypothyroidisme.

Metabolisme og ernæring <i>Almindelig</i>	Hyperkaliaemi (se pkt. 4.3 og 4.4), hyperkolesterolaemi.
<i>Ikke almindelig</i>	Hyponatriæmi, dehydrering, hypertriglyceridaemi.
Psykiske forstyrrelser <i>Almindelig</i>	Søvnløshed.
Nervesystemet <i>Almindelige</i>	Synkope, svimmelhed, hovedpine.
<i>Ikke almindelige</i>	Hypæstesi.
Hjerte <i>Almindelig</i>	Venstresidig hjertesvigt, atrieflimren
<i>Ikke almindelige</i>	Takykardi.
Vaskulære sygdomme <i>Almindelig</i>	Hypotension.
<i>Ikke almindelige</i>	Arteriel trombose i ekstremiteter, ortostatisk hypotension.
Luftveje, thorax og mediastinum <i>Almindelig</i>	Hoste.
Mave-tarm-kanalen <i>Almindelige</i>	Diarré, kvalme, obstipation, opkastning.
<i>Ikke almindelige</i>	Flatulens.
Hud og subkutane væv <i>Almindelige</i>	Udslæt, kløe.
<i>Ikke almindelig</i>	Angioødem, hyperhidrose.
Knogler, led, muskler og bindevæv <i>Almindelige</i>	Muskelkramper, rygsmerter.
<i>Ikke almindelig</i>	Muskuloskeletale smerter.
Nyrer og urinveje <i>Almindelig</i>	Nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 4.5).
Lever og galdeveje <i>Ikke almindelig</i>	Cholecystitis.
Det reproduktive system og mammae <i>Ikke almindelig</i>	Gynækomasti.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet <i>Almindelig</i>	Asteni.
<i>Ikke almindelige</i>	Utilpashed.
Undersøgelser <i>Almindelig</i>	Stigning i carbamid (BUN), øget kreatinin.
<i>Ikke almindelige</i>	Nedsat epidermal vækstfaktor, stigning i blodsukker.

I EPHESUS studiet ses numerisk flere tilfælde af apopleksi i gruppen med meget ældre (≥ 75 år). Der er imidlertid ingen statistisk signifikant forskel mellem hyppigheden af apopleksi i eplerenongruppen (30) versus placebogruppen (22). I EMPHASIS-HF studiet var antallet af apopleksi i gruppen med meget ældre (≥ 75 år) 9 i eplererengruppen og 8 i placebogruppen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Der er ikke indberettet nogen tilfælde af bivirkninger ved overdosering med eplerenon hos mennesker. Det mest sandsynlige tegn på overdosis hos mennesker er hypotension eller hyperkaliæmi. Eplerenon kan ikke fjernes ved hæmodialyse. Eplerenon bindes i udstrakt grad til kul. Hvis der opstår symptomatisk hypotension, bør understøttende behandling initieres. Standardbehandling initieres ved udvikling af hyperkaliæmi.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

Farmakoterapeutisk gruppe: Aldosteron antagonist, ATC kode: C03DA04

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

Eplerenon har relativ selektivitet i bindingen af recombinant human mineralokorticoideceptorer sammenlignet med dets binding til rekombinant human glucokorticoide, progesteron og androgenreceptorer. Eplerenon forhindrer bindingen af

aldosteron, et nøglehormon i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS), som medinddrages i reguleringen af blodtrykket og patofysiologien af CV-sygdomme.

Farmakodynamisk virkning

Eplerenon har vist sig at frembringe vedholdende stigninger i plasma-renin og serum-aldosteron, som er i overensstemmelse med hæmningen af den negative regulatoriske tilbagekobling af aldosteron på reninsekretionen. Den deraf fremkaldte øgede plasmareninaktivitet og de cirkulerende aldosteronniveauer ophæver ikke eplerenons effekt.

I dosis-respons studier af kronisk hjertesvigt (NYHA klasse II-IV) resulterer tillæg af eplerenon til standardbehandling i forventede dosisafhængige stigninger i aldosteron. Tilsvarende ses i et kardiorenalt sub-studie af EPHESUS, at eplerenon-behandling fører til en signifikant stigning i aldosteron. Disse resultater bekræfter blokaden af mineralokorticoideceptoren i disse populationer.

I eplerenonstudiet (EPHESUS) undersøges eplerenons effekt på hjertesvigt og overlevelse efter post-akut myokardieinfarkt. EPHESUS var et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie af 3-års varighed på 6632 patienter med akut (MI, reduceret venstresidig ventrikelfunktion (som blev målt ved venstresidig ventrikelluddrivningsfraktion LVEF \leq 40 %) samt kliniske tegn på hjertesvigt. Inden for 3 til 14 dage (median 7 dage) efter et akut MI fik patienterne eplerenon eller placebo i tillæg til standardbehandlinger med en initialdosis på 25 mg 1 gang daglig, og blev titreret op til en vedligeholdelsesdosis på 50 mg 1 gang daglig efter 4 uger, hvis serum-kalium var $< 5,0$ mmol/l. Under studiet fik patienterne standardbehandling, såsom acetylsalicylsyre (92 %), ACE-hæmmere (90 %), betablokkere (83 %), nitrater (72 %), loop-diuretika (66 %) eller HMG-CoA reductase-hæmmere (60 %).

I EPHESUS studiet er de sideordnede primære endepunkter død af alle årsager samt det kombinerede endepunkt af kardiovaskulær død eller kardiovaskulære indlæggelse; 14,4 % af patienterne, der fik eplerenon, og 16,7 % af patienterne, der fik placebo døde (af alle årsager), mens 26,7 % af patienterne, der fik eplerenon og 30,0 % af patienterne, der fik placebo, opfyldte det kombinerede endepunkt af CV død eller indlæggelse. Derfor reducerer eplerenon i EPHESUS studiet risikoen for død af alle årsager med 15 % (RR 0,85; 95 % CI, 0,75-0,96; $p = 0,008$) sammenlignet med placebo, primært ved at reducere CV mortalitet. Risikoen for CV død eller CV indlæggelse reduceres med 13 % med eplerenon (RR 0,87; 95 % CI, 0,79-0,95; $p = 0,002$). De absolutte risikoreduktioner for endepunkterne død af alle årsager, og den CV mortalitet/indlæggelse er henholdsvis 2,3 % og 3,3 %. Klinisk effekt er primært vist med eplerenon, når eplerenon-behandling initieres hos patienter < 75 år. Fordelen ved behandlingen af disse patienter over 75 år er uklar. Forbedringen eller stabiliseringen i den funktionelle NYHA klassifikation forbliver stabil hos et statistisk signifikant større antal patienter, der får eplerenon sammenlignet med placebo. Hyppigheden af hyperkaliæmi er 3,4 % i eplerenongruppen versus 2,0 % i placebogruppen ($p < 0,001$). Hyppigheden af hypokaliæmi er 0,5 % i eplerenongruppen versus 1,5 % i placebogruppen ($p < 0,001$).

Der ses ingen ensartet effekt af eplerenon på hjertefrekvens, QRS-varighed eller PR- eller QT-intervallet hos 147 raske forsøgspersoner, som fik evalueret elektrokardiogramændringer under farmakokinetiske studier.

I EMPHASIS-HF studiet blev virkningen af eplerenon, givet som tillæg til standardterapi, undersøgt mht. klinisk effekt hos patienter med systolisk hjertesvigt og milde symptomer (NYHA klasse II).

Patienterne blev inkluderet, hvis de var mindst 55 år, havde LVEF ≤ 30 % eller LVEF ≤ 35 %, med QRS varighed >130 msec, og havde enten været hospitalsindlagt af CV årsager 6 måneder forud for inklusion eller havde et plasmaniveau af B-type natriuretisk peptid (BNP) på mindst 250 pg/ml eller et plasmaniveau af N-terminal pro-BNP på mindst 500 pg/ml hos mænd (750 pg/ml hos kvinder). Eplerenon blev påbegyndt med en dosis på 25 mg én gang daglig og blev øget efter 4 uger til 50 mg én gang daglig, hvis niveauet af serumkalium var $<5,0$ mmol/l. Hvis den estimerede glomerulære filtrationsrate (GFR) var 30-49 ml/min/1,73 m², blev eplerenon påbegyndt ved 25 mg hver anden dag og øget til 25 mg én gang daglig.

I alt blev 2737 patienter randomiseret (dobbeltblindt) til behandling med eplerenon eller placebo inklusive baseline terapi med diuretika (85 %), ACE-hæmmere (78 %), angiotensin II-receptorblokkere (19 %), betablokkere (87 %), antitrombotiske præparater (88 %), lipidsænkende lægemidler (63 %), og digitalis glycosider (27 %). Den gennemsnitlige LVEF var ~ 26 % og den gennemsnitlige QRS varighed var ~ 122 msec. De fleste patienter (83,4 %) havde været hospitalsindlagt af CV årsager inden for 6 måneder af randomiseringen, hvor ca. 50 % skyldes hjertesvigt. Cirka 20 % af patienterne havde indopereret defibrilator (ICD) eller modtog kardial resynkroniserende behandling.

Det primære endepunkt, død af CV årsager eller hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt indtraf hos 249 (18,3 %) patienter i eplerenongruppen og 356 (25,9 %) i placebogruppen (RR 0,63; 95 % CI, 0,54-0,74; $p<0,001$). Virkningen af eplerenon på det primære endepunkt var konsistent for alle præspecificerede undergrupper.

Det sekundære endepunkt, død af enhver årsag blev opfyldt hos 171 (12,5 %) patienter i eplererongruppen og 213 (15,5 %) patienter i placebogruppen (RR 0,76; 95 % CI, 0,62-0,93; $p=0,008$). Død af kardiovaskulære årsager blev rapporteret hos 147 (10,8 %) patienter i eplerenongruppen og 185 (13,5 %) patienter i placebogruppen (RR 0,76; 95 % CI, 0,61-0,94; $p=0,01$).

I løbet af studiet blev hyperkaliæmi (serumkalium niveau $>5,5$ mmol/l) rapporteret hos 158 (11,8 %) patienter i eplerenongruppen og 96 (7,2 %) patienter i placebogruppen ($P<0,001$). Hypokaliæmi defineret som serumkaliumniveau $<4,0$ mmol/l var statistisk lavere med eplerenon sammenlignet med placebo (38,9 % for eplerenon sammenlignet med placebo 48,4 %, $p<0,0001$).

Pædiatrisk population

Eplerenon er ikke undersøgt hos pædiatriske patienter med hjertesvigt.

I et 10-ugers studie med pædiatriske patienter med hypertension (i alderen 4-16 år, $n=304$), der fik doser (fra 25 mg op til 100 mg pr. dag) svarende til samme eksponering som hos voksne, nedsatte eplerenon ikke blodtrykket effektivt. I dette studie og i et 1-års pædiatrisk sikkerhedsstudie hos 149 patienter (i alderen 5-17 år) svarede sikkerhedsprofilen til sikkerhedsprofilen hos voksne. Eplerenon er ikke undersøgt hos hypertensive patienter under 4 år, fordi studiet hos ældre pædiatriske patienter viste manglende virkning (se pkt. 4.2).

En eventuel (langtids-)virkning på hormonel status hos pædiatriske patienter er ikke undersøgt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Den absolutte biotilgængelighed af eplerenon er 69 % efter oral administration af en 100 mg tablet. Maksimal plasmakoncentration opnås efter ca. 1,5-2 timer. Både maksimal plasmakoncentration (C_{\max}) og arealet under kurven (AUC) er dosis-proportionalt for doser på 10 mg-100 mg og mindre end proportionalt ved doser over 100 mg. Steady-state opnås inden for 2 dage. Absorptionen er ikke påvirket af fødeindtagelse.

Fordeling

Plasmaproteinbindingen af eplerenon er ca. 50 %, og er primært bundet til alfa-1-syreglycoproteiner. Det tilsyneladende fordelingsvolumen ved steady state er omkring 42-90 l. Eplerenon bindes ikke fortrinsvist til de røde blodlegemer.

Biotransformation

Eplerenon metaboliseres primært medieret via CYP3A4. Der er ikke identificeret nogen aktive metabolitter af eplerenon i humant plasma.

Elimination

Mindre end 5 % af eplerenon-dosis genfindes som uomdannet stof i urin og fæces. Efter en oral enkeltdosis af radioaktivt mærket lægemiddelstof udskilles ca. 32 % af dosis i fæces, og ca. 67 % udskilles i urin. Eliminationshalveringstiden af eplerenon er ca. 3-6 timer. Den tilsyneladende plasma-clearance er ca. 10 l/time.

Særlige patientgrupper

Alder, køn og race

Eplerenons farmakokinetik ved en dosis på 100 mg 1 gang daglig er undersøgt hos ældre (≥ 65 år) hos mænd og kvinder samt hos sorte. Eplerenons farmakokinetik er ikke signifikant forskellig mellem mænd og kvinder. Ved steady state ses hos ældre forsøgspersoner en stigning i C_{\max} (22 %) og AUC (45 %) sammenlignet med yngre forsøgspersoner (18-45 år). Ved steady state er C_{\max} 19 % lavere og AUC 26 % lavere hos sorte (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

En farmakokinetisk populationsmodel for eplerenonkoncentrationer fra 2 studier med 51 pædiatriske patienter med hypertension i alderen 4-16 år fastslog, at patientens kropsvægt havde en statistisk signifikant virkning på eplerenons distributionsvolumen, men ikke på dets clearance. Eplerenons distributionsvolumen og maksimale eksponering hos en tungere pædiatrisk patient forventes at være den samme som hos en voksen med tilsvarende kropsvægt. Hos en lettere patient på 45 kg er distributionsvolumen ca. 40 % lavere, og den maksimale eksponering forventes at være højere end hos gennemsnitlige voksne. Eplerenonbehandlingen blev initieret med 25 mg 1 gang dagligt hos pædiatriske patienter og øget til 25 mg 2 gange dagligt efter 2 uger, og eventuelt 50 mg 2 gange dagligt, hvis klinisk nødvendigt. Ved disse doser var de højeste observerede eplerenonkoncentrationer hos pædiatriske forsøgspersoner ikke betydeligt højere end hos voksne, hvor startdosis var 50 mg 1 gang dagligt.

Nedsat nyrefunktion

Eplerenons farmakokinetik er evalueret hos patienter med forskellige grader af nyreinsufficiens, og hos patienter, der var i hæmodialyse. Sammenlignet med kontrolgruppen steg steady state AUC og C_{\max} med henholdsvis 38 % og 24 % hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, og faldt med henholdsvis 26 % og 3 % hos hæmodialysepatienter. Der ses ingen korrelation mellem plasma-clearance af eplerenon og kreatinin-clearance. Eplerenon fjernes ikke ved hæmodialyse (se pkt. 4.4).

Leverinsufficiens

Farmakokinetikken af 400 mg eplerenon er undersøgt hos patienter med moderat (Child-Pugh klasse B) nedsat leverfunktion og sammenlignet med raske forsøgspersoner. Steady state C_{\max} og AUC af eplerenon stiger med henholdsvis 3,6 % og 42 % (se pkt. 4.2). Eftersom brugen af eplerenon ikke er undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, er eplerenon kontraindiceret hos denne patientgruppe (se pkt. 4.3).

Hjertesvigt

Farmakokinetikken af 50 mg eplerenon er evalueret hos patienter med hjertesvigt (NYHA klassifikation II-IV). Sammenlignet med raske forsøgspersoner, der matcher i alder, vægt og køn, var steady state AUC og C_{\max} hos patienter med hjertesvigt henholdsvis 38 % og 30 % højere. I overensstemmelse med disse resultater viser den farmakokinetiske populationsanalyse af eplerenon, der er baseret på en delmængde af patienterne fra EPHESUS, at eplerenon-clearance hos patienter med hjertesvigt var den samme, som den der ses hos raske ældre forsøgspersoner.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

Toksicitetsstudier efter gentagne doser viser prostata-atrofi hos rotter og hunde ved doser lidt over de kliniske doser. Ændringerne i prostata blev ikke forbundet med uønskede funktionsmæssige konsekvenser. Den kliniske betydning af disse fund kendes ikke.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter:

Lactosemonohydrat
Microkrystallinsk cellulose (E460)
Croscarmellose (E468)
Hypromellose (E464)
Natriumlaurilsulfat
Talcum (E553b)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk:

Gul opadry:
Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Macrogol 400

Polysorbat 80 (E433)
Jernoxid, gul (E172)
Jernoxid, rød (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Uigennemsigtig PVC/Aluminiumblister, der indeholder 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 eller 200 tabletter.

Uigennemsigtig PVC/perforeret, enkeltdosis aluminiumblister, der indeholder 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1, 100 eller 200 x 1 (10 pakker á 20 x 1) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

25 mg: 36569

50 mg: 36570

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

30. august 2004

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

10. juli 2017