PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Eplerenon Stada 25 mg filmdragerade tabletter.
Eplerenon Stada 50 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 25 mg eplerenon.
Varje tablett innehåller 50 mg eplerenon.

Hjälpämne med känd effekt:
Eplerenon Stada 25 mg filmdragerad tablett: En tablett innehåller 35,08 mg laktos (som laktosmonohydrat) (se avsnitt 4.4).

Eplerenon Stada 50 mg filmdragerad tablett: En tablett innehåller 70,16 mg laktos (som laktosmonohydrat) (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Eplerenon Stada 25 mg filmdragerad tablett: Vit eller nästan vit, rund, bikonvex filmdragerad tablett med diameter ca 6 mm. Märkta med ”CG3” på ena siden och ingen märkning på andra sidan.

Eplerenon Stada 50 mg filmdragerad tablett: Vit eller nästan vit, rund, bikonvex filmdragerad tablett med diameter ca 8 mm. Märkta med ”CG4” på ena siden och ingen märkning på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Eplerenon är indicerat:

- som tillägg till standardterapi inkluderande beta-blockerare, för reduktion av kardiovaskulär mortalitet och morbiditet hos stabila patienter med vänsterkammardysfunktion (LVEF ≤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 New York Heart Association (NYHA) klass II (kronisk) hjärtsvikt och systolisk vänsterkammardysfunktion (LVEF ≤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 hjärtsviktspatienter 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). Eplerenonterapi 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 skall ej 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	Se nedan

Om eplerenon satts ut på grund av kaliumnivån i serum ≥6,0 mmol/liter kan behandling med eplerenon återupptas med doseringen 25 mg varannan dag när kaliumvärdet 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
Normal dosering gäller även för äldre patienter. På grund av den åldersrelaterade försämringen av njurfunktionen ökar risken för hyperkalemi hos äldre patienter. Denna risk kan öka ytterligare vid co-morbiditet som leder till ökad systemisk exponering, särskilt lätt till måttlig nedsättning av leverfunktionen. Regelbunden mätning av serumkalium rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion
Normal dosering gäller även för patienter med lätt nedsättning av njurfunktionen. Regelbunden mätning av serumkalium med 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 ej dialyserbart.

Nedsatt leverfunktion
Normal dosering gäller även för patienter med lätt till måttlig nedsättning av leverfunktionen. På grund av en ökad systemisk exponering av eplerenon hos patienter med lätt till moderat nedsättning av leverfunktionen, 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 startdos med 25 mg en gång dagligen insättas. Dosen bör ej överstiga 25 mg dagligen (se avsnitt 4.5).

Eplerenon kan ges med eller utan samtidigt födointag (se avsnitt 5.2).

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 avancerad njurinsufficiens (eGFR <30 ml per minut per 1,73 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 angiotensin converting enzyme (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. Användningen 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 Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) gällande patienter med diabetes typ 2 och mikroalbuminuri är begränsad. Hos dessa få patienter observerades en ökad förekomst av hyperkalemi. Dessa patienter bör därför kontrolleras noggrant. 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 prövats, 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, takrolimus bör undvikas under behandling med eplerenon (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen
Laktos
Tabletterna innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: 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, ARB
Risken för hyperkalemi kan öka när eplerenon används i kombination med en ACE-hämmare och/eller en ARB. En 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 ej 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 av 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 (NSAIDs)
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 behandling 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 potential 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 CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 eller CYP3A4 isozymer. Eplerenon är inte ett substrat eller en hämmare av P-glykoprotein.

Digoxin
Systemisk exponering (AUC) av digoxin ökar med 16 % (90 % CI: 4 % - 30 %) vid samtidig behandling med eplerenon. Försiktighet bör iakttas när digoxin doseras nära den övre gränsen av det terapeutiska fönstret.

Warfarin
Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner has 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 -substraten midazolam och cisaprid visade inga signifikanta farmakokinetiska interaktioner när dessa läkemedel administrerades samtidigt som 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 (200 mg ketokonazol 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, itrakonazol, 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 eller flukonazol har medfört signifikanta farmakokinetiska interaktioner med ökningar 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 30 % minskning 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, fosterutvecklingen, förlossningen eller utveckling efter födelsen (se avsnitt 5.3). Förskrivning av eplerenon till gravida kvinnor skall ske med försiktighet.

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

Fertilitet
Inga humana data om fertilitet finns 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 dåsighet 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 (EPHESUS och Eplerenone 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 enligt följande:
Mycket vanliga *(≥1/10)*
Vanliga *(≥1/100 till <1/10)*
Mindre vanliga *(≥1/1000 till <1/100)*
Sällsynta *(≥1/10 000, <1/1 000)*
Mycket sällsynta *(<1/10 000)*
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* *Mindre vanliga*	hyperkalemi (se avsnitt 4.3 och 4.4), hyperkolesterolemi hyponatremi, dehydrering, hypertriglyceridemi

Psykiska störningar *Vanliga*	 insomnia
Centrala och perifera nervsystemet *Vanliga* *Mindre vanliga*	 yrsel, svimning, huvudvärk hypoestesi
Hjärtat *Vanliga* *Mindre vanliga*	 vänsterkammarsvikt, förmaksflimmer takykardi
Blodkärl *Vanliga* *Mindre vanliga*	 hypotoni arteriell trombos i extremitet, ortostatisk hypotoni
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum *Vanliga*	 hosta
Magtarmkanalen *Vanliga* *Mindre vanliga*	 diarré, illamående, förstoppning, kräkningar flatulens
Lever och gallvägar *Mindre vanliga*	 kolecystit
Hud och subkutan vävnad *Vanliga* *Mindre vanliga*	 hudutslag, klåda hyperhidros, angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv *Vanliga* *Mindre vanliga*	 muskelkramp, ryggsmärta muskuloskeletal smärta
Njurar och urinvägar *Vanliga*	 nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 4.5)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel *Mindre vanliga*	 gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället *Vanliga* *Mindre vanliga*	 asteni sjukdomskänsla
Undersökningar *Vanliga* *Mindre vanliga*	 förhöjt blodurea, förhöjt blodkreatinin 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
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

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 symtomgivande 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 feedback 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. EPHESUS var en dubbelblind, placebokontrollerad studie, med 3 års uppföljning, med 6 632 personer med akut hjärtinfarkt, vänsterkammardysfunktion (definierad som en ejektionsfraktion LVEF ≤40 %) samt kliniska tecken på hjärtsvikt. Inom 3 till 14 dagar (medianvärde 7 dagar) efter en akut hjärtinfarkt fick personerna 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 under 5,0 mmol/liter. Under studien gavs personerna standardbehandling omfattande acetylsalicylsyra (92 %), ACE-hämmare (90 %), beta-blockerare (83 %), nitrater (72 %), loopdiuretika (66 %) eller HMG CoA-reduktashämmare (60 %).

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

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

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

Personer inkluderades om de var minst 55 år, hade en LVEF ≤30 % eller ≤35 % samt en QRS duration av >130 msek och var antingen sjukhusvårdade pga 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 förväntat glomerulär filtrationshastighet (GFR) var 30-49 ml/min/1,73 m^2, 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 av diuretika (85 %), ACE-hämmare (78 %), angiotensin II-receptorblockerare (19 %), betablockerare (87 %), antitrombotiska läkemedel (88 %), lipidsänkande medel (63 %) och digitalisglykosider (27 %). Medelvärdet av LVEF var ~26 % och medelvärdet för QRS duration var ~122 msek. De flesta personerna (83,4 %) hade tidigare sjukhusvårdats pga. kardiovaskulära händelser inom 6 månaders randomisering, med omkring 50 % av dem pga. hjärtsvikt. Omkring 20 % av personerna hade implanterade defibrillatorer eller resynkroniseringsterapi.

Det primära effektmåttet, dödsfall av kardiovaskulära orsaker eller sjukhusinläggning pga hjärtsvikt förekom hos 249 (18,3 %) personer i eplerenongruppen och 356 (25,9 %) personer i placebogruppen (RR 0,63, 95 % CI, 0,54 - 0,74; p <0,001). Effekten av eplerenon på utfallet av det primära effektmåttet var konsistenta för alla förspecificerade subgrupper.

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

Under studien rapporterades hyperkalemi (kaliumnivå i serum >5,5 mmol/liter) hos 158 (11,8 %) personer i eplerenongruppen och 96 (7,2 %) personer i placebogruppen (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).

Pediatrisk population
Eplerenon har inte studerats hos pediatriska patienter med hjärtsvikt.

I en tioveckorsstudie med pediatriska 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 pediatrisk säkerhetsstudie med 149 patienter, var säkerhetsprofilen jämförbar med den hos vuxna. Eplerenon har inte studerats hos patienter under fyra år med hypertoni eftersom studien med äldre pediatriska patienter visade bristande effekt (se avsnitt 4.2).

Eventuella (långtids-)effekter på pediatriska personers hormonella status har inte studerats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption
Den absoluta biotillgängligheten för eplerenon är 69 % efter en dos på 100 mg tablett. Maximal plasmakoncentration nås efter ungefär 1,5 till 2 timmar. Både maximal plasmakoncentration (C_{max}) och arean under kurvan (AUC) ökar proportionellt med dos i intervallet 10 mg till 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 CYP 3A4. 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 oral dos 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 patientgrupper

Ålder, kön, ras
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).

Pediatrisk population
En populationsfarmakokinetisk modell för eplerenon-koncentrationer baserad på två studier med 51 pediatriska patienter med hypertoni visar att patienternas kroppsvikt hade en statistiskt signifikant påverkan på distributionsvolymen av eplerenon men inte för dess clearance. Distributionsvolym och maximal exponering för eplerenon hos en tung pediatrisk 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 pediatriska patienter och ökades efter två veckor till 25 mg två gånger dagligen och eventuellt till 50 mg två gånger dagligen om detta var kliniskt indicerat. Vid dessa doser var den högsta observerade eplerenon-koncentrationen hos pediatriska patienter inte väsentligt högre än hos vuxna patienter med en startdos på 50 mg dagligen.

Njurinsufficiens
Farmakokinetiken hos eplerenon utvärderades för patienter med varierande grad av njurinsufficiens, och för patienter som behandlades med hemodialys. I förhållande till kontrollgruppen ökade AUC och C_{max} vid steady state hos patienter med avancerad njurinsufficens 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 till patienter med starkt 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 subgrupp patienter i EPHESUS, att clearance för eplerenon hos patienter med hjärtsvikt var jämförbar med den hos friska äldre personer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska studier av allmäntoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionstoxiska effekter visade inga särskilda risker för människor.

I studier av toxicitet vid upprepad hög 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

Tablettkärnan:
Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa (typ 101)
Kroskarmellosnatrium
Hypromellos (typ 2910)
Mikrokristallin cellulosa (typ 102)
Natriumlaurilsulfat
Talk
Magnesiumstearat

Tablettdrageringen:
Laktosmonohydrat
Hypromellos (typ 2910)
Titandioxid (E171)
Makrogol 400

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Eplerenon Stada filmdragerade tabletter är förpackade i PVC/aluminium blister.
Blisterna är förpackade i kartonger med en bipacksedel som bifogas i varje kartong.

Förpackningsstorlek: 10, 20, 30, 50, 90, 100 filmdragerade 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 50994
50 mg: 50995

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2014-09-11
Datum för den senaste förnyelsen: 2016-04-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-11-23