

**Gerenvoieerde versie**

**EPLERENON TEVA 25 MG  
EPLERENON TEVA 50 MG  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 24 augustus 2020**

**Bladzijde : 1**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Eplerenon Teva 25 mg, filmomhulde tabletten

Eplerenon Teva 50 mg, filmomhulde tabletten

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Eplerenon Teva 25 mg, filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg eplerenon.

Eplerenon Teva 50 mg, filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg eplerenon.

Hulpstof met bekend effect:

Eplerenon Teva 25 mg, filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 38 mg lactosemonohydraat (overeenkomend met 36 mg lactose, zie rubriek 4.4).

Eplerenon Teva 50 mg, filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 76 mg lactosemonohydraat (overeenkomend met 73 mg lactose, zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Eplerenon Teva 25 mg, filmomhulde tabletten

Gele, diamantvormige, dubbelbolle filmomhulde tablet van ongeveer 6,4 mm breed en 7,4 mm lang met de inscriptie "E25" aan de ene zijde en glad aan de andere zijde.

Eplerenon Teva 50 mg, filmomhulde tabletten

Gele, diamantvormige, dubbelbolle filmomhulde tablet van ongeveer 8,0 mm breed en 9,5 mm lang met de inscriptie "E50" aan de ene zijde en glad aan de andere zijde.

**4. KLINISCHE GEGEVENS**

## Gerenvoieerde versie

### EPLERENON TEVA 25 MG EPLERENON TEVA 50 MG filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 24 augustus 2020

Bladzijde : 2

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Eplerenon is geïndiceerd:

- als adjuvans aan de standaardtherapie, waaronder bètablokkers, voor reductie van het risico van cardiovasculaire (CV) mortaliteit en morbiditeit bij stabiele patiënten met linkerventrikeldisfunctie (LVEF  $\leq$  40%) en klinisch bewijs van hartfalen na een recent myocardinfarct (MI).
- als adjuvans aan de optimale standaardtherapie voor reductie van het risico op CV mortaliteit en morbiditeit bij volwassen patiënten met chronisch hartfalen (New York Heart Association (NYHA) klasse II) en systolische linkerventrikeldisfunctie (LVEF  $\leq$  30%) (zie rubriek 5.1).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Om de dosering individueel te kunnen instellen zijn er 25 mg en 50 mg tabletten beschikbaar. De maximale dosering bedraagt 50 mg per dag.

##### *Voor patiënten met hartfalen na een MI*

De aanbevolen onderhoudsdosering van eplerenon is 50 mg éénmaal daags. De behandeling dient te worden gestart met 25 mg éénmaal daags en vervolgens getitreerd tot de onderhoudsdosering van 50 mg éénmaal daags bij voorkeur binnen 4 weken, waarbij rekening gehouden dient te worden met de serumkaliumspiegel (zie tabel 1). De behandeling met eplerenon dient gewoonlijk binnen 3 –14 dagen na een acuut MI begonnen te worden.

##### *Voor patiënten met chronisch hartfalen (NYHA klasse II)*

Bij patiënten met chronisch hartfalen (NYHA klasse II) dient de behandeling te worden gestart met 25 mg eenmaal daags waarna de dosering bij voorkeur binnen 4 weken getitreerd wordt tot de onderhoudsdosering van 50 mg eenmaal daags, waarbij rekening gehouden dient te worden met de serumkaliumspiegel (zie tabel 1 en rubriek 4.4).

Patiënten met een serumkaliumgehalte  $>$  5,0 mmol/l dienen niet de behandeling met eplerenon te starten (zie rubriek 4.3).

De serumkaliumspiegel dient gemeten te worden alvorens te starten met de eplerenonbehandeling, in de eerste week van de behandeling en een maand na de start van de behandeling of doseringsaanpassing. De serumkaliumspiegel dient daarna periodiek indien nodig onderzocht te worden.

De dosering dient na de start van de therapie op basis van de serumkaliumspiegel te worden aangepast volgens tabel 1.

Tabel 1: Doseringaanpassingstabel na de start van de behandeling

Serumkalium (mmol/l)	Actie	Doseringaanpassing
----------------------	-------	--------------------

**Gerenvoieerde versie****EPLERENON TEVA 25 MG  
EPLERENON TEVA 50 MG  
filmomhulde tabletten****MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS****Datum : 24 augustus 2020****1.3.1 : Productinformatie****Bladzijde : 3**

< 5,0	Verhogen	25 mg om de dag wordt 25 mg eenmaal daags 25 mg eenmaal daags wordt 50 mg eenmaal daags
5,0 – 5,4	Handhaven	Geen doseringsaanpassing
5,5 – 5,9	Verlagen	50 mg eenmaal daags wordt 25 mg eenmaal daags 25 mg eenmaal daags wordt 25 mg om de dag 25 mg om de dag wordt toediening staken
≥ 6,0	Staken	n.v.t.

Nadat de eplerenon toediening is gestaakt vanwege een serumkaliumspiegel  $\geq 6,0$  mmol/l, kan de behandeling worden hervat met een dosis van 25 mg om de dag zodra de serumkaliumspiegels zijn gedaald tot beneden 5,0 mmol/l.

*Pediatri sche patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van eplerenon bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 5.1 en 5.2.

*Ouderen*

Er is geen aanpassing van de aanvangsdosering nodig voor ouderen. Ten gevolge van een leeftijd gerelateerde afname van de nierfunctie, is bij oudere patiënten het risico van hyperkaliëmie verhoogd. Dit risico kan verder toenemen als er sprake is van co-morbiditeit, gerelateerd aan verhoogde systemische blootstelling, in het bijzonder in geval van een milde tot matige leverinsufficiëntie. Aanbevolen wordt de serumkaliumspiegel periodiek te controleren (zie rubriek 4.4).

*Nierinsufficiëntie*

Er is geen aanpassing van de aanvangsdosering nodig voor patiënten met lichte nierinsufficiëntie. Aanbevolen wordt de serumkaliumspiegel bij dosis aanpassing volgens tabel 1 periodiek te controleren (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-60 ml/min) dient de behandeling gestart te worden met 25 mg om de dag. De dosering dient aangepast te worden op basis van de serumkaliumspiegel (zie tabel 1). Aanbevolen wordt de serumkaliumspiegel periodiek te controleren (zie rubriek 4.4).

Er is geen ervaring met patiënten met een creatinineklaring van  $< 50$  ml/min met hartfalen na een myocardi infarct. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het gebruik van eplerenon bij deze patiënten.

Doseringen boven de 25 mg per dag zijn niet onderzocht bij patiënten met een creatinineklaring van  $< 50$  ml/min.

Gebruik bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $< 30$  ml/min) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Eplerenon kan niet gedialyseerd worden.

## Gerenvoieerde versie

### EPLERENON TEVA 25 MG EPLERENON TEVA 50 MG filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 24 augustus 2020

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 4

#### *Leverinsufficiëntie*

Er is geen aanpassing van de aanvangsdosering nodig voor patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie. Tengevolge van een verhoogde systemische blootstelling aan eplerenon bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie, wordt aanbevolen de serumkaliumspiegel van deze patiënten vaak te controleren, in het bijzonder als zij ouder zijn (zie rubriek 4.4).

#### *Co-medicatie*

In geval van co-medicatie met zwakke tot matige CYP3A4-remmers, bijvoorbeeld amiodaron, diltiazem en verapamil, kan begonnen worden met de dosis van 25 mg eenmaal daags. De dosering dient niet hoger te zijn dan 25 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.5).

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tabletten moeten heel worden ingeslikt met water.

Eplerenon kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Patiënten met een serumkaliumspiegel > 5,0 mmol/l bij de start van de behandeling
- Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (eGFR < 30 ml per min per 1,73 m<sup>2</sup>)
- Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C)
- Patiënten die worden behandeld met kaliumsparende diuretica of met sterke CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, claritromycine, telitromycine en nefazodon) (zie rubriek 4.5)
- De combinatie van een angiotensine-converterend enzym-remmer (ACE-remmer) en een angiotensinereceptorblokker (ARB) met eplerenon

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### *Hyperkaliëmie*

Overeenkomstig het werkingsmechanisme, kan hyperkaliëmie optreden met eplerenon. Serumkaliumspiegels dienen bij elke patiënt gecontroleerd te worden bij aanvang van de behandeling en bij verandering van de dosering. Daarna wordt periodieke controle aanbevolen, vooral bij die patiënten die risico lopen om hyperkaliëmie te ontwikkelen, zoals oudere patiënten, patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2) en diabetespatiënten. Het gebruik van kaliumsupplementen na aanvang van de eplerenonbehandeling wordt afgeraden vanwege een verhoogd risico op hyperkaliëmie. Het is aangetoond dat verlaging van de dosering van eplerenon de serumkaliumspiegels verlaagt. In één studie is aangetoond dat de toevoeging van hydrochloorthiazide aan de behandeling met eplerenon een toename van de serumkaliumspiegel compenseert.

## Gerenvoieerde versie

### EPLERENON TEVA 25 MG EPLERENON TEVA 50 MG filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 24 augustus 2020

Bladzijde : 5

Het risico op hyperkaliëmie kan toenemen wanneer eplerenon wordt gebruikt in combinatie met een ACE-remmer en/of een ARB. Eplerenon mag niet samen met de combinatie van een ACE-remmer en een ARB (zie rubrieken 4.3 en 4.5) worden gebruikt.

#### *Nierinsufficiëntie*

Kaliumspiegels dienen regelmatig te worden bepaald bij patiënten met nierinsufficiëntie, waaronder patiënten met diabetische microalbuminurie. Het risico op hyperkaliëmie neemt toe met de afname van de nierfunctie. Hoewel de data van de *Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study* (EPHESUS) bij patiënten met type 2 diabetes en microalbuminurie beperkt zijn, werd bij dit kleine aantal patiënten een toename van het voorkomen van hyperkaliëmie waargenomen. Daarom dienen deze patiënten met voorzichtigheid te worden behandeld. Eplerenon wordt niet door hemodialyse verwijderd.

#### *Leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie werden geen verhogingen van serumkaliumspiegels boven 5,5 mmol/l waargenomen (Child-Pugh klasse A en B). Elektrolytspiegels dienen te worden gecontroleerd bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie. Het gebruik van eplerenon bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is niet onderzocht en is daarom gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

#### *CYP3A4-inductoren*

Gelijktijdige toediening van eplerenon met sterke CYP3A4-inductoren wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### *Lithium, ciclosporine, tacrolimus*

Lithium, ciclosporine en tacrolimus dienen gedurende de behandeling met eplerenon vermeden te worden (zie rubriek 4.5).

## Hulpstoffen

#### *Lactose*

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### *Natrium*

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Farmacodynamische interacties

#### *Kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen*

Ten gevolge van een verhoogd risico op hyperkaliëmie dient eplerenon niet te worden toegediend aan

## Gerenvoieerde versie

### EPLERENON TEVA 25 MG EPLERENON TEVA 50 MG filmomhulde tabletten

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 24 augustus 2020**

**Bladzijde : 6**

patiënten die worden behandeld met andere kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen (zie rubriek 4.3). Kaliumsparende diuretica kunnen ook het effect van bloeddrukverlagende middelen en andere diuretica verhogen.

#### *ACE-remmers, ARB's*

Het risico op hyperkaliëmie kan toenemen wanneer eplerenon gebruikt wordt in combinatie met een ACE-remmer en/of een ARB. Serumkaliumspiegels dienen nauwgezet gecontroleerd te worden, in het bijzonder bij patiënten met een risico op nierinsufficiëntie of gestoorde leverfunctie, bijvoorbeeld ouderen. De drievoudige combinatie van een ACE-remmer en een ARB met eplerenon dient niet te worden toegepast (zie sectie 4.3 en 4.4).

#### *Lithium*

Er zijn geen interactiestudies van eplerenon met lithium uitgevoerd. Lithiumtoxiciteit is echter gerapporteerd bij patiënten die gelijktijdig met lithium, diuretica en ACE-remmers werden behandeld (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening van eplerenon en lithium dient vermeden te worden. Als deze combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, dienen de lithiumplasmaspiegels gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

#### *Ciclosporine, tacrolimus*

Ciclosporine en tacrolimus kunnen nierinsufficiëntie veroorzaken en de kans op hyperkaliëmie vergroten. Gelijktijdig gebruik van eplerenon en ciclosporine of tacrolimus dient vermeden te worden. Indien noodzakelijk, wordt nauwkeurige controle van de serumkaliumspiegel en de nierfunctie aanbevolen als ciclosporine en tacrolimus worden toegediend tijdens de behandeling met eplerenon (zie rubriek 4.4).

#### *Niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's)*

Behandeling met NSAID's kan acuut nierfalen veroorzaken door een rechtstreekse werking op de glomerulaire filtratie, in het bijzonder bij risicopatiënten (ouderen en/of gedehydrateerde patiënten). Patiënten die eplerenon en NSAID's krijgen dienen adequaat gehydrateerd te worden en hun nierfunctie dient gecontroleerd te worden voor het begin van de behandeling.

#### *Trimethoprim*

Gelijktijdige toediening van trimethoprim en eplerenon verhoogt het risico op hyperkaliëmie. De serumkaliumspiegel en de nierfunctie dienen gecontroleerd te worden, in het bijzonder bij patiënten met nierinsufficiëntie en bij ouderen.

#### *Alfa-I-blokkers (bijvoorbeeld prazosine, alfuzosine)*

Als alfa-I-blokkers worden gecombineerd met eplerenon, is er kans op een toegenomen hypotensie en/of daling van de orthostatische bloeddruk. Aanbevolen wordt om bij gelijktijdige toediening van alfa-I-blokkers de orthostatische bloeddruk klinisch te volgen.

#### *Tricyclische antidepressiva, neuroleptica, amifostine, baclofen*

Gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met eplerenon kan mogelijk een verhoogde

## Gerenvoieerde versie

### EPLERENON TEVA 25 MG EPLERENON TEVA 50 MG filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 24 augustus 2020

Bladzijde : 7

bloeddrukdaling veroorzaken en de kans op orthostatische hypotensie verhogen.

#### *Glucocorticoïden, tetracosactide*

Gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met eplerenon kan mogelijk het antihypertensieve effect verlagen (natrium- en vochtretentie).

#### Farmacokinetische interacties

*In vitro* studies hebben aangetoond dat eplerenon geen remmer is van de CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 of CYP3A4 iso-enzymen. Eplerenon is geen substraat of remmer van P-glycoproteïne.

#### *Digoxine*

De systemische blootstelling (AUC) aan digoxine neemt met 16% (90% CI: 4%-30%) toe wanneer het tegelijk met eplerenon wordt toegediend. Terughoudendheid is gerechtvaardigd als digoxine dicht bij de bovenste limiet van de therapeutische breedte gedoseerd wordt.

#### *Warfarine*

Er zijn geen klinisch significante farmacokinetische interacties waargenomen met warfarine. Terughoudendheid is gerechtvaardigd als warfarine dicht bij de bovenste limiet van de therapeutische breedte gedoseerd wordt.

#### *CYP3A4-substraten*

De resultaten van farmacokinetische studies met CYP3A4 onderzoekssubstraten, d.w.z. midazolam en cisapride, vertoonden geen significante farmacokinetische interacties bij gelijktijdige toediening met eplerenon.

#### *CYP3A4-remmers*

- Sterke CYP3A4-remmers: er kunnen significante farmacokinetische interacties plaatsvinden als eplerenon wordt toegediend samen met geneesmiddelen die het CYP3A4-enzym remmen. Een sterke CYP3A4-remmer (ketoconazol 200 mg tweemaal daags) leidde tot een toename met 441 % van de AUC van eplerenon (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van eplerenon met sterke CYP3A4-remmers zoals ketoconazol, itraconazol, ritonavir, nelfinavir, claritromycine, telitromycine en nefazodon is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

- Zwakke tot matige CYP3A4-remmers: Gelijktijdige toediening met erytromycine, saquinavir, amiodaron, diltiazem, verapamil of fluconazol heeft geleid tot significante farmacokinetische interacties met ruime toename van de AUC variërend van 98% tot 187%. De dosering van eplerenon dient daarom niet hoger te zijn dan dagelijks 25 mg als zwakke tot matige CYP3A4-remmers gelijktijdig met eplerenon worden toegediend (zie rubriek 4.2).

#### *CYP3A4-inductoren*

Gelijktijdige toediening van Sint-Janskruid (een sterke CYP3A4-inductor) met eplerenon veroorzaakte

**EPLERENON TEVA 25 MG  
EPLERENON TEVA 50 MG  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 24 augustus 2020**

**Bladzijde : 8**

een afname met 30% van de AUC van eplerenon. Een nog geprononceerdere afname van de AUC van eplerenon kan voorkomen met sterkere CYP3A4-inductoren zoals rifampicine. Ten gevolge van de kans op een afname van de effectiviteit van eplerenon wordt gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren (rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, Sint-Janskruid) met eplerenon afgeraden (zie rubriek 4.4).

#### *Antacida*

Gebaseerd op de resultaten van een farmacokinetisch klinisch onderzoek zijn er geen significante interacties te verwachten als antacida gelijktijdig met eplerenon worden toegediend.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### **Zwangerschap**

Er zijn geen adequate gegevens beschikbaar over het gebruik van eplerenon bij zwangere vrouwen. Uit dierproeven zijn geen directe of indirecte negatieve effecten op de zwangerschap, embryofoetale ontwikkeling, bevalling en postnatale ontwikkeling naar voren gekomen (zie rubriek 5.3). Bij het voorschrijven van eplerenon aan zwangere vrouwen dient terughoudendheid in acht te worden genomen.

### **Borstvoeding**

Het is bij de mens onbekend of eplerenon na orale inname wordt uitgescheiden in de moedermelk. Preklinische data bij ratten tonen echter aan dat eplerenon en/of zijn metabolieten aanwezig zijn in de moedermelk en dat rattenjongen die op deze manier zijn blootgesteld zich normaal ontwikkelen. Wegens de onbekende kans op bijwerkingen bij kinderen die borstvoeding krijgen, dient een afweging te worden gemaakt tussen het staken van de borstvoeding en het staken van de behandeling, waarbij het belang van het geneesmiddel voor de moeder in overweging genomen dient te worden.

### **Vruchtbaarheid**

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van eplerenon op de vruchtbaarheid bij de mens.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er zijn geen studies gedaan naar het effect van eplerenon op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Eplerenon veroorzaakt geen slaperigheid of stoornissen in de waarneming, maar tijdens het rijden of bedienen van machines dient rekening worden gehouden met het feit dat tijdens de behandeling duizeligheid kan optreden.

## **4.8 Bijwerkingen**

In twee onderzoeken (EPHESUS en de *Eplerenon in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure* [EMPHASIS-HF]) was de totale incidentie van bijwerkingen die gemeld werden bij gebruik van eplerenon vergelijkbaar met placebo.

**Gerenvoieerde versie**

**EPLERENON TEVA 25 MG  
EPLERENON TEVA 50 MG  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 24 augustus 2020**  
**Bladzijde : 9**

De hieronder vermelde bijwerkingen hebben een vermoede relatie met behandeling en zijn vaker gemeld dan bij placebogebruik of zijn ernstig en significant vaker gemeld dan bij placebogebruik, of zijn waargenomen tijdens post-marketing onderzoek. De bijwerkingen zijn ingedeeld op orgaansysteem en absolute frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:  
Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

*Tabel 2: Frequentie van bijwerkingen in placebogecontroleerde onderzoeken met eplerenon*

<b>Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA</b>	<b>Bijwerking</b>
<b><i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i></b>	
Soms	pyelonefritis, infectie, faryngitis
<b><i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i></b>	
Soms	eosinofilie
<b><i>Endocriene aandoeningen</i></b>	
Soms	hypothyreoïdie
<b><i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i></b>	
Vaak	hyperkaliëmie (zie rubrieken 4.3 en 4.4), hypercholesterolemie
Soms	hyponatriëmie, dehydratie, hypertriglyceridemie
<b><i>Psychische stoornissen</i></b>	
Vaak	slapeloosheid
<b><i>Zenuwstelselaandoeningen</i></b>	
Vaak	syncope, duizeligheid, hoofdpijn
Soms	hypo-esthesie
<b><i>Hartaandoeningen</i></b>	
Vaak	linkerventrikelfalen, atriumfibrilleren
Soms	tachycardie
<b><i>Bloedvataandoeningen</i></b>	
Vaak	hypotensie
Soms	arteriële trombose in het been, orthostatische hypotensie
<b><i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i></b>	
Vaak	hoesten
<b><i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i></b>	
Vaak	diarree, misselijkheid, obstipatie, braken
Soms	flatulentie
<b><i>Lever- en galaandoeningen</i></b>	
Soms	cholecystitis
<b><i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i></b>	
Vaak	huiduitslag, jeuk
Soms	angio-oedeem, hyperhidrose
<b><i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i></b>	

## Gerenvoieerde versie

<b>EPLERENON TEVA 25 MG EPLERENON TEVA 50 MG filmomhulde tabletten</b>	
<b>MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS</b>	<b>Datum : 24 augustus 2020</b>
<b>1.3.1 : Productinformatie</b>	<b>Bladzijde : 10</b>

Vaak	spierspasmen, rugpijn
Soms	pijn van het skeletspierstelsel
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Vaak	niersufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 4.4)
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Soms	gynaecomastie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Vaak	asthenie
Soms	algehele malaise
<b>Onderzoeken</b>	
Vaak	verhoogde bloedureumwaarde, verhoogde bloedcreatininewaarde
Soms	verminderde epidermale groeifactorreceptor, verhoogde bloedglucosewaarde

In EPHESUS waren er getalsmatig meer gevallen van beroerte in de groep hoogbejaarden ( $\geq 75$  jaar). Er was echter geen statistisch significant verschil tussen het voorkomen van beroerte in de eplerenongroep (30) versus placebogroep (22). In EMPHASIS-HF bedroeg het aantal gevallen van beroerte in de groep hoogbejaarden ( $\geq 75$  jaar) 9 in de eplerenongroep en 8 in de placebogroep.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van bijwerkingen geassocieerd met overdosering van eplerenon bij mensen gemeld. De meest waarschijnlijke uiting van overdosering bij de mens zal naar verwachting hypotensie of hyperkaliëmie zijn. Eplerenon kan niet door middel van hemodialyse worden verwijderd. Het is aangetoond dat eplerenon goed aan geactiveerde kool bindt. Indien symptomatische hypotensie optreedt, dient een ondersteunende behandeling te worden gestart. Indien hyperkaliëmie ontstaat, dient met de standaardbehandeling gestart te worden.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: aldosteron antagonisten  
ATC-code: C03DA04

## Gerenvoieerde versie

### EPLERENON TEVA 25 MG EPLERENON TEVA 50 MG filmomhulde tabletten

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 24 augustus 2020**

**Bladzijde : 11**

#### Werkingsmechanisme

Eplerenon bindt relatief selectief aan recombinant humane mineralocorticoïdreceptoren vergeleken met zijn binding aan recombinant humane glucocorticoïd-, progesteron- en androgeenreceptoren. Eplerenon voorkomt de binding van aldosteron, een van de voornaamste hormonen in het renine-angiotensine-aldosteron-systeem (RAAS), dat betrokken is bij de regulering van de bloeddruk en de pathofysiologie van CV aandoeningen.

#### Farmacodynamische effecten

Het is aangetoond dat eplerenon een aanhoudende toename in plasmarenine- en serumaldosteronspiegels veroorzaakt, die in overeenstemming is met remming van het negatieve feedbacksysteem van aldosteron op de renine-afgifte. De hieruit voortvloeiende toename in plasmarenine-activiteit en aldosteronspiegels overtreffen de effecten van eplerenon niet.

Bij dose-range studies bij chronisch hartfalen (NYHA classificaties II-IV) resulteerde de toevoeging van eplerenon aan de standaardbehandeling zoals verwacht in dosisafhankelijke toenames van aldosteron. Hiermee vergelijkbaar leidde behandeling met eplerenon in een cardiorenale substudie van de EPHECUS-studie tot een significante toename van aldosteron. Deze resultaten bevestigen de blokkade van de mineralocorticoïdreceptor in deze populaties.

Eplerenon werd bestudeerd in de EPHECUS-studie. De EPHECUS-studie was een dubbelblind, placebogecontroleerd, 3 jaar durend onderzoek bij 6632 proefpersonen met een acuut MI, linker-ventrikeldisfunctie (gemeten als linkerventrikel-ejectiefractie [LVEF]  $\leq$  40%) en klinische symptomen van hartfalen. Binnen 3 tot 14 dagen (mediaan 7 dagen) na een acuut myocardinfarct kregen proefpersonen, naast de standaardtherapie, eplerenon of placebo met een startdosering van 25 mg éénmaal daags, die in 4 weken getitreerd werd naar de onderhoudsdosering van 50 mg éénmaal daags, indien de kaliumspiegel  $<$  5,0 mmol/l was. Tijdens de studie kregen de proefpersonen standaardzorg, die acetylsalicylzuur (92%), ACE-remmers (90%), bètablokkers (83%), nitraten (72%), lisdiuretica (66%) of HMG-CoA reductase remmers (60%) omvatte.

In de EPHECUS-studie waren de co-primaire eindpunten overlijden (alle oorzaken) en het gecombineerde eindpunt overlijden of ziekenhuisopname door cardiovasculaire aandoeningen; 14,4% van de eplerenon proefpersonen en 16,7% van de placebo proefpersonen overleden (alle oorzaken). 26,7% van de eplerenon proefpersonen en 30,0% van de placebo proefpersonen bereikten het gecombineerde eindpunt overlijden of ziekenhuisopname door cardiovasculaire aandoeningen. In de EPHECUS-studie verlaagde eplerenon dus het algehele risico op overlijden van elke oorzaak met 15% (RR 0,85; 95% BI 0,75-0,96;  $p=0,008$ ) vergeleken met placebo, primair door reductie van de CV mortaliteit. Het risico op overlijden of ziekenhuisopname door CV aandoeningen werd verlaagd met 13% door eplerenon (RR 0,87; 95% BI, 0,79-0,95;  $p=0,002$ ). De absolute risicoverlagingen voor de eindpunten overlijden (alle oorzaken) en overlijden of ziekenhuisopname door CV aandoeningen waren respectievelijk 2,3% en 3,3%. Klinische werkzaamheid werd primair aangetoond wanneer behandeling met eplerenon werd gestart bij proefpersonen jonger dan 75 jaar. De voordelen bij proefpersonen ouder dan 75 jaar, zijn niet duidelijk. De NYHA functionele classificatie verbeterde of bleef gelijk bij een statistisch significant groter deel van de proefpersonen die behandeld werden met eplerenon

**EPLERENON TEVA 25 MG  
EPLERENON TEVA 50 MG  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 24 augustus 2020**

**Bladzijde : 12**

vergeleken met placebo. De incidentie van hyperkaliëmie was 3,4% in de eplerenongroep versus 2,0% in de placebogroep ( $p < 0,001$ ). De incidentie van hypokaliëmie was 0,5% in de eplerenongroep versus 1,5% in de placebogroep ( $p < 0,001$ ).

Er zijn geen consistente effecten van eplerenon op hartslagfrequentie, QRS-duur, PR- of QT-interval waargenomen bij 147 normale proefpersonen die werden onderzocht op electrocardiografische veranderingen tijdens farmacokinetische studies.

In de EMPHASIS-HF-studie werd het effect van eplerenon wanneer het gegeven werd als toevoeging aan de standaardbehandeling onderzocht op klinische uitkomsten bij proefpersonen met systolisch hartfalen en lichte symptomen (NYHA functionele klasse II).

Proefpersonen werden opgenomen wanneer zij een leeftijd van ten minste 55 jaar oud, een LVEF van  $\leq 30\%$  of een LVEF van  $\leq 35\%$  in aanvulling op een QRS-duur van  $> 130$  ms hadden, en ofwel ziekenhuisopname vanwege CV oorzaken binnen 6 maanden voor inclusie ofwel een plasmaconcentratie van het B-type natriuretische peptide (BNP) van ten minste 250 pg/ml of een plasmaconcentratie van N-terminaal pro-BNP van ten minste 500 pg/ml voor mannen (750 pg/ml voor vrouwen). De behandeling met eplerenon werd gestart met 25 mg eenmaal daags en werd na 4 weken verhoogd tot 50 mg eenmaal daags indien de serumkaliumspiegel  $< 5,0$  mmol/l was. Indien de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) 30-49 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> was, werd de behandeling met eplerenon gestart met 25 mg om de dag en verhoogd tot 25 mg eenmaal daags.

In totaal werden 2737 proefpersonen gerandomiseerd (dubbelblind) naar een behandeling met eplerenon of placebo inclusief uitgangsbehandeling met diuretica (85%), ACE-remmers (78%), angiotensine-II-receptorblokkers (19%), bètablokkers (87%), anti-trombotica (88%), lipideverlagende middelen (63%) en digitalisglycosiden (27%). De gemiddelde LVEF was ongeveer 26% en de gemiddelde QRS-duur was ongeveer 122 ms. De meeste proefpersonen (83,4%) waren eerder opgenomen in het ziekenhuis om cardiovasculaire redenen in de 6 maanden voor randomisatie; ongeveer 50% van hen vanwege hartfalen. Ongeveer 20% van de proefpersonen had een geïmplanteerde defibrillator of een apparaat voor cardiale resynchronisatietherapie.

Het primaire eindpunt, overlijden door CV oorzaken of ziekenhuisopname door hartfalen, werd bereikt door 249 proefpersonen (18,3%) in de eplerenongroep en door 356 proefpersonen (25,9%) in de placebogroep (RR 0,63; 95% BI 0,54-0,74;  $p < 0,001$ ). Het effect van eplerenon op de uitkomsten van het primaire eindpunt kwam overeen in alle vooraf gespecificeerde subgroepen.

Het secundaire eindpunt, mortaliteit door alle oorzaken, werd bereikt door 171 (12,5%) proefpersonen in de eplerenongroep en door 213 (15,5%) proefpersonen in de placebogroep (RR 0,76; 95% BI, 0,62-0,93;  $p = 0,008$ ). Overlijden door CV oorzaken werd gerapporteerd bij 147 (10,8%) proefpersonen in de eplerenongroep en 185 patiënten (13,5%) in de placebogroep (RR 0,76; 95% BI, 0,61-0,94;  $p = 0,01$ ).

Tijdens het onderzoek werd hyperkaliëmie (serumkaliumspiegel  $> 5,5$  mmol/l) gemeld bij 158 proefpersonen (11,8%) in de eplerenongroep en bij 96 (7,2%) proefpersonen in de placebogroep

## Gerenvoieerde versie

### EPLERENON TEVA 25 MG EPLERENON TEVA 50 MG filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 24 augustus 2020

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 13

( $p < 0,001$ ). Hypokaliëmie, gedefinieerd als een serumkaliumspiegel van  $< 4,0$  mmol/l, was statistisch lager met eplerenon in vergelijking met placebo (38,9% voor eplerenon vergeleken met 48,4% voor placebo,  $p < 0,0001$ ).

#### Pediatrische patiënten

Er is geen onderzoek gedaan naar eplerenon bij pediatrische proefpersonen met hartfalen.

In een 10 weken durend onderzoek onder pediatrische proefpersonen met hypertensie (leeftijd van 4 tot en met 16 jaar,  $n=304$ ) bleek eplerenon, in doses (van 25 mg tot 100 mg per dag) met een gelijkwaardige blootstelling als bij volwassenen, de bloeddruk niet op een efficiënte manier te verlagen. In dit onderzoek en in een 1 jaar durend onderzoek naar de veiligheid onder 149 pediatrische proefpersonen (leeftijd van 5 tot en met 17 jaar) was het veiligheidsprofiel gelijk aan dat van volwassenen. Er is geen onderzoek gedaan naar eplerenon bij proefpersonen met hypertensie jonger dan 4 jaar omdat het onderzoek bij oudere pediatrische proefpersonen een gebrek aan efficiëntie vertoonde (zie rubriek 4.2).

Er is geen onderzoek gedaan naar (langdurige) effecten op de hormonale status bij pediatrische proefpersonen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### **Absorptie**

De absolute biologische beschikbaarheid van eplerenon is 69% na orale toediening van een tablet van 100 mg. Maximale plasmaconcentraties worden na ongeveer 1,5 tot 2 uur bereikt. Zowel piekplasmaconcentraties ( $C_{max}$ ) als oppervlakte onder de curve (AUC) zijn dosisevenredig voor doses van 10 mg tot 100 mg en minder dan evenredig bij doses boven 100 mg. Steady-state plasmaspiegels worden binnen 2 dagen bereikt. Absorptie wordt niet beïnvloed door voedsel.

### **Distributie**

De plasma-eiwitbinding van eplerenon is ongeveer 50% en is primair gebonden aan alfa 1-zuur glycoproteïne. Het schijnbare verdelingsvolume in de steady state wordt geschat op 42-90 liter. Eplerenon bindt niet bij voorkeur aan rode bloedcellen.

### **Biotransformatie**

Het metabolisme van eplerenon wordt primair gemedieerd door CYP3A4. Er zijn bij de mens geen actieve metabolieten van eplerenon geïdentificeerd in plasma.

### **Eliminatie**

Minder dan 5% van een dosis eplerenon wordt onveranderd teruggevonden in de urine en feces. Na een enkelvoudige orale dosis radiogelabeld geneesmiddel werd ongeveer 32% van de dosis uitgescheiden in de feces en ongeveer 67% in de urine. De eliminatie halfwaardetijd van eplerenon is ongeveer 3 tot 6 uur. De schijnbare plasmaklaring is ongeveer 10 l/uur.

### **Bijzondere populaties**

*Leeftijd, geslacht en ras*

## Gerenvooider versie

### EPLERENON TEVA 25 MG EPLERENON TEVA 50 MG filmomhulde tabletten

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 24 augustus 2020**

**Bladzijde : 14**

De farmacokinetiek van eplerenon in een dosering van 100 mg eenmaal daags is onderzocht bij ouderen ( $\geq 65$  jaar), bij mannelijke en vrouwelijke patiënten en bij negroïden. De farmacokinetiek van eplerenon bij mannen verschilt niet significant van de farmacokinetiek bij vrouwen. In de steady state hadden ouderen een toename in C<sub>max</sub> (22%) en AUC (45%) in vergelijking met jongere patiënten (18 tot 45 jaar). In de steady state was C<sub>max</sub> 19% lager en de AUC 26% lager bij negroïden (zie rubriek 4.2).

#### *Pediatische patiënten*

Uit een farmacokinetisch populatiemodel voor eplerenon concentraties uit twee onderzoeken bij 51 pediatische proefpersonen van 4 tot 16 jaar oud met hypertensie bleek dat het lichaamsgewicht van de patiënten een statistisch significant effect had op het distributievolume van eplerenon, maar niet op de klaring ervan. Het distributievolume en de piekblootstelling van eplerenon bij een zwaardere pediatische patiënt zullen naar verwachting dezelfde zijn als bij een volwassene met een vergelijkbaar lichaamsgewicht; bij een lichtere patiënt van 45 kg ligt het distributievolume ongeveer 40 % lager en zal de piekblootstelling naar verwachting hoger zijn dan bij doorsnee volwassenen. De behandeling met eplerenon werd ingesteld op 25 mg eenmaal daags bij pediatische patiënten en na 2 weken verhoogd tot 25 mg tweemaal daags, en indien klinisch geïndiceerd uiteindelijk naar 50 mg tweemaal daags. In deze doses waren de hoogste waargenomen eplerenon concentraties bij pediatische proefpersonen niet aanzienlijk hoger dan bij volwassenen bij wie werd gestart met 50 mg eenmaal daags.

#### *Nierinsufficiëntie*

De farmacokinetiek van eplerenon werd onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie van uiteenlopende ernst en bij patiënten die hemodialyse ondergingen. Vergeleken met de controlepatiënten, namen de AUC en C<sub>max</sub> in de steady state met respectievelijk 38% en 24% toe bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en respectievelijk met 26% en met 3% af bij patiënten die hemodialyse ondergingen. Er werd geen correlatie gevonden tussen de plasmaklaring van eplerenon en de creatinineklaring. Eplerenon wordt niet verwijderd door hemodialyse (zie rubriek 4.4).

#### *Leverinsufficiëntie*

De farmacokinetiek van eplerenon 400 mg is onderzocht bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B) en is vergeleken met normale patiënten. C<sub>max</sub> en AUC van eplerenon in de steady state waren respectievelijk met 3,6% en met 42% verhoogd (zie rubriek 4.2). Omdat het gebruik van eplerenon niet onderzocht is bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, is eplerenon gecontra-indiceerd voor deze patiëntengroep (zie rubriek 4.3).

#### *Hartfalen*

De farmacokinetiek van eplerenon 50 mg werd onderzocht bij patiënten met hartfalen (NYHA klasse II-IV). In vergelijking met gezonde vrijwilligers met vergelijkbare leeftijd, gewicht en geslacht waren steady state waarden van AUC en C<sub>max</sub> bij patiënten met hartfalen respectievelijk 38% en 30% hoger. Een populatiefarmacokinetische analyse van eplerenon, gebaseerd op een subpopulatie uit de EPHEUS-studie, geeft in overeenstemming met deze resultaten aan dat de klaring van eplerenon bij patiënten met hartfalen vergelijkbaar was met de corresponderende waarden die werden bepaald bij oudere gezonde vrijwilligers.

## Gerenvoieerde versie

EPLERENON TEVA 25 MG  
EPLERENON TEVA 50 MG  
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 24 augustus 2020

Bladzijde : 15

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

In toxiciteitstudies bij herhaalde dosering werd prostaatatrofie aangetoond in ratten en honden, bij blootstellingsniveaus vlak boven de klinische blootstellingsniveaus. De prostaatveranderingen werden niet in verband gebracht met nadelige functionele gevolgen. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose

Type A crospovidon

Natriumlaurylsulfaat

Talk (E553b)

Magnesiumstearaat

Filmcoating:

Poly(vinylalcohol) (E1203)

Titaandioxide (E171)

Macrogol 3350 (E1521)

Talk (E553b)

Geel ijzeroxide (E172)

Rood ijzeroxide (E172)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

**Gerenvoieerde versie**

**EPLERENON TEVA 25 MG  
EPLERENON TEVA 50 MG  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 24 augustus 2020**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 16**

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PVdC/Aluminiumblisterverpakking: 1, 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 en 200 filmomhulde tabletten.

PVC/PVdC geperforeerde aluminiumblisterverpakking (eenheidsafleververpakking): 20x1, 30x1, 50x1, 90x1, 100x1, 20x1 filmomhulde tablet.

Kalenderverpakking Eplerenon Teva 25 mg: 30 en 100 filmomhulde tabletten

Kalenderverpakking Eplerenon Teva 50 mg: 100 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva Nederland B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Eplerenon Teva 25 mg, filmomhulde tabletten: RVG 115186

Eplerenon Teva 50 mg, filmomhulde tabletten: RVG 115187

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 1 augustus 2014.

Datum van laatste verlenging: 10 juni 2017

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4; 22 april 2021

**Gerenvoieerde versie**

**EPLERENON TEVA 25 MG  
EPLERENON TEVA 50 MG  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS  
1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 24 augustus 2020  
Bladzijde : 17**

0820.8v.EV