

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eplerenon Accord 25 mg filmomhulde tabletten

Eplerenon Accord 50 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 25mg-tablet bevat 25 mg eplerenon.

Elke 50mg-tablet bevat 50 mg eplerenon.

Hulpstof met bekend effect:

Elke 25 mg tablet bevat 19 mg lactosemonohydraat (zie rubriek 4.4).

Elke 50 mg tablet bevat 38 mg lactosemonohydraat (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Voor de 25 mg tablet: Gele, diamantvormige, biconvexe, filmomhulde tabletten met de opdruk 'E1' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant. De lengte, breedte en dikte van de filmomhulde tablet is respectievelijk $7,20 \pm 0,3$ mm, $6,40 \pm 0,3$ mm en $3,15 \pm 0,3$ mm.

Voor de 50 mg tablet: Gele, diamantvormige, biconvexe, filmomhulde tabletten met de opdruk 'E2' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant. De lengte, breedte en dikte van de filmomhulde tablet is respectievelijk $9,00 \pm 0,3$ mm, $8,10 \pm 0,3$ mm en $4,25 \pm 0,3$ mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Eplerenon is geïndiceerd:

- als adjuvans aan de standaardtherapie, waaronder bètablokkers, voor reductie van het risico van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bij stabiele patiënten met linkerventrikeldisfunctie ($LVEF \leq 40\%$) en klinisch bewijs van hartfalen na een recent myocardinfarct.
- als adjuvans aan de optimale standaardtherapie voor reductie van het risico op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bij volwassen patiënten met chronisch hartfalen (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 myocardinfarct:

De aanbevolen onderhoudsdosering van eplerenon is 50 mg eenmaal daags. De behandeling dient te worden gestart met 25 mg eenmaal daags en vervolgens getitreerd tot de onderhoudsdosering van 50 mg eenmaal 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 myocardinfarct 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).

Bij patiënten met een serumkaliumgehalte $> 5,0$ mmol/l dient niet met de behandeling met eplerenon gestart te worden (zie rubriek 4.3).

De serumkaliumspiegel dient gemeten te worden alvorens te starten met de eplerenon behandeling, 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: Doseringsaanpassingstabel na de start van de behandeling

Serumkalium (mmol/l)	Actie	Doseringsaanpassing
< 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
$\geq 6,0$	Staken	n.v.t.

Nadat de eplerenontoediening 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.

Pediatrische patiënten

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

Ouderen

Er is geen aanpassing van de aanvangsdosering nodig voor ouderen. Tengevolge van een leeftijdgerelateerde 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 leverfunctiestoornis. Aanbevolen wordt de serumkaliumspiegel periodiek te controleren (zie rubriek 4.4).

Verminderde nierfunctie

Er is geen aanpassing van de aanvangsdosering nodig voor patiënten met lichte nierfunctiestoornissen. Aanbevolen wordt de serumkaliumspiegel periodiek te controleren en de dosering volgens tabel 1 aan te passen.

Bij patiënten met matige nierfunctiestoornissen (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 myocardinfarct. 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 nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Eplerenon is niet dialyseerbaar.

Verminderde leverfunctie

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

Gelijktijdige behandeling

In geval van gelijktijdige behandeling 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

Eplerenon kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2). De tabletten moeten heel worden ingeslikt met een ruime hoeveelheid water.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een 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 m²)
- 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 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 met nierfunctiestoornissen (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.

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

Verminderde nierfunctie:

Kaliumspiegels dienen regelmatig te worden bepaald bij patiënten met nierfunctiestoornissen, 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-studie) 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.

Verminderde leverfunctie:

Leverfunctiestoornissen: Bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornissen 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 leverfunctiestoornissen. Het gebruik van eplerenon bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen is niet onderzocht en is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.2 en 4.3).

CYP3A4-inductoren:

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

Lithium, cyclosporine, tacrolimus dient te worden vermeden gedurende de behandeling met eplerenon (zie rubriek 4.5).

Lactose:

De tabletten bevatten lactose en mogen niet gebruikt worden bij patiënten met zeldzame, erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactase-deficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 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:

Tengevolge van een verhoogd risico op hyperkaliëmie dient eplerenon niet te worden toegediend aan 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, ARBs:

Het risico op hyperkaliëmie kan toenemen wanneer eplerenon gebruikt wordt in combinatie met een ACE-remmer of een ARB. Serumkaliumspiegels en de nierfunctie dienen nauwgezet gecontroleerd te worden, in het bijzonder bij patiënten met een risico op nierfunctiestoornissen, bijvoorbeeld ouderen. De drievoudige combinatie van een ACE-remmer en een ARB met eplerenon dient niet te worden toegepast (zie rubriek 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 lithiumplasma'spiegels gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Cyclosporine, tacrolimus:

Ciclosporine en tacrolimus kunnen nierfunctiestoornissen 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)..

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's):

Een acuut nierfalen kan optreden bij risicopatiënten (bejaarde en/of gedehydrateerde patiënten die diuretica gebruiken en nierinsufficiëntie hebben) door een verminderde glomerulaire filtratie (remming van de vasodilaterende prostaglandines veroorzaakt door niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen). Deze effecten zijn gewoonlijk omkeerbaar. Bovendien kan het antihypertensieve effect verminderen. Hydrateer de patiënt en controleer de nierfunctie bij het begin van de behandeling en regelmatig tijdens de combinatie (zie rubrieken 4.2 en 4.4)..

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 een nierfunctiestoornis 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 orthostatische hypotensie. Aanbevolen wordt om bij gelijktijdige toediening van alfa-I-blokkers de orthostatische hypotensie klinisch te volgen.

Tricyclische antidepressiva, neuroleptica, amifostine, baclofen:

Gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met eplerenon kan mogelijk de antihypertensieve effecten 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-vitrostudies 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% BI: 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 en 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 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. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Bij het voorschrijven van eplerenon aan zwangere vrouwen dient terughoudendheid in acht te worden genomen.

Borstvoeding:

Het is niet bekend of eplerenon na orale inname in de moedermelk wordt uitgescheiden. 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 ontwikkelden. Het is niet bekend

of er bijwerkingen zijn bij zuigelingen en dus moet besloten worden of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met eplerenon moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid:

Er zijn geen gegevens over 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 sufheid of stoornissen in het cognitief functioneren, maar tijdens het rijden of bedienen van machines dient rekening te worden gehouden met het feit dat tijdens de behandeling duizeligheid kan optreden.

4.8 Bijwerkingen

In twee onderzoeken (EPHESUS en Eplerenone 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.

De hieronder vermelde bijwerkingen hebben een vermoede relatie met de behandeling en zijn vaker gemeld dan bij placebogebruik of zijn ernstig en significant vaker gemeld dan bij placebogebruik, of zijn waargenomen tijdens post-marketingonderzoek. De bijwerkingen zijn ingedeeld op orgaansysteem en absolute frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Heel vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $<1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $<1/1000$), zeer zelden ($<1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Frequentie van bijwerkingen in placebogecontroleerde studies met eplerenon

MedDRA systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	pyelonefritis, infectie, faryngitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Soms	eosinofilie
Endocriene aandoeningen	
Soms	hypothyreoïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	hyperkaliëmie (zie rubriek 4.3 en 4.4) hypercholesterolemie
Soms	hyponatriëmie, dehydratie, hypertriglyceridemie
Psychische stoornissen	
Soms	slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	duizeligheid, syncope, hoofdpijn
Soms	hypo-esthesie
Hartaandoeningen	
Vaak	linkerventrikelfalen, atriumfibrilleren
Soms	tachycardie
Bloedvataandoeningen	
Vaak	hypotensie
Soms	arteriële trombose in het been, orthostatische hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	hoesten
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak	diarree, misselijkheid, obstipatie, braken
Soms	flatulentie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	huiduitslag, jeuk
Soms	hyperhidrose, angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	spierspasmen, rugpijn
Soms	pijn van het skeletspierstelsel
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 4.5)
Lever- en galaandoeningen	
Soms	cholecystitis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms	gynaecomastia
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	asthenie
Soms	malaise
Onderzoeken	
Vaak	verhoogde bloedureumwaarde, verhoogde bloedcreatininewaarde
Soms	epidermale groeifactorreceptor, verhoogde bloedglucosewaarde

In EPHESUS waren er getalsmatig meer gevallen van beroerte in de groep hoogbejaarden (≥ 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 (≥ 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.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van 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

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-angiotensinealdosteron-systeem (RAAS), dat betrokken is bij de regulering van de bloeddruk en de pathofysiologie van cardiovasculaire 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 EPHESUS-studie tot een significante toename van aldosteron. Deze resultaten bevestigen de blokkade van de mineralocorticoïdreceptor in deze populaties.

Eplerenon werd bestudeerd in de EPHESUS-studie. EPHESUS was een dubbelblind, placebogecontroleerd, 3 jaar durend onderzoek bij 6632 patiënten met een acuut myocardiinfarct, linker-ventrikeldisfunctie (gemeten als linkerventrikel-ejectiefractie [LVEF] $\leq 40\%$) en klinische symptomen van hartfalen. Binnen 3-14 dagen (mediaan 7 dagen) na een acuut myocardiinfarct kregen patiënten 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 patiënten standaardzorg, die acetylsalicylzuur (92%), ACE-remmers (90%), bètablokkers (83%), nitraten (72%), lisdiuretica (66%) of HMG-CoA reductase remmers (60%) omvatte.

In de EPHESUS-studie waren de co-primaire eindpunten overlijden (alle oorzaken) en het gecombineerde eindpunt overlijden of ziekenhuisopname door cardiovasculaire aandoeningen; 14,4% van de eplerenonpatiënten en 16,7% van de placebo-patiënten overleden (alle oorzaken). 26,7% van de eplerenonpatiënten en 30,0% van de placebopatiënten bereikten het gecombineerde eindpunt overlijden of ziekenhuisopname door cardiovasculaire aandoeningen. In de EPHESUS-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 cardiovasculaire mortaliteit. Het risico op overlijden of ziekenhuisopname door cardiovasculaire 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 cardiovasculaire aandoeningen waren respectievelijk 2,3% en 3,3%. Klinische werkzaamheid werd primair aangetoond wanneer behandeling met eplerenon werd gestart bij patiënten jonger dan 75 jaar. De voordelen bij patiënten ouder dan 75 jaar zijn niet duidelijk. De NYHA functionele classificatie verbeterde of bleef gelijk bij een statistisch significant groter deel van de patiënten die behandeld werden met eplerenon 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 patiënten met systolisch hartfalen en lichte symptomen (NYHA functionele klasse II).

Patiënten werden opgenomen wanneer zij een leeftijd van tenminste 55 jaar oud, een linkerventrieklejectiefractie (LVEF) van $\leq 30\%$ of een LVEF van $\leq 35\%$ in aanvulling op een QRS-duur van >130 ms hadden, en ofwel ziekenhuisopname vanwege cardiovasculaire 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 30-49 ml/min/1,73 m² was, werd de behandeling met eplerenon gestart met 25 mg om de dag en verhoogd tot 25 mg eenmaal daags.

In totaal werden 2737 patiënten 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 $\sim 26\%$ en de gemiddelde QRS-duur was ~ 122 ms. De meeste patiënten (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 patiënten had een geïmplanteerde defibrillator of een apparaat voor cardiale resynchronisatietherapie.

Het primaire eindpunt, overlijden door cardiovasculaire oorzaken of ziekenhuisopname door hartfalen, werd bereikt door 249 patiënten (18,3%) in de eplerenongroep en door 356 patiënten (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 patiënten (12,5%) in de eplerenongroep en door 213 patiënten (15,5%) in de placebogroep (RR 0,76; 95% BI, 0,62-0,93; $p = 0,008$). Overlijden door cardiovasculaire oorzaken werd gerapporteerd bij 147 patiënten (10,8%) 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 patiënten (11,8%) in de eplerenongroep en bij 96 patiënten (7,2%) in de placebogroep ($p < 0,001$). 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 patiënten met hartfalen.

In een 10 weken durend onderzoek onder pediatrische patiënten met hypertensie (leeftijd van vier tot 17 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 één jaar durend onderzoek naar de veiligheid onder 149 pediatrische patiënten was het veiligheidsprofiel gelijk aan dat van volwassenen. Er is geen onderzoek gedaan naar eplerenon bij patiënten met hypertensie jonger dan vier jaar omdat het onderzoek bij oudere pediatriche patiënten een gebrek aan efficiëntie vertoonde (zie rubriek 4.2).

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

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 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-proteïnebinding 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 eliminatiehalfwaardetijd van eplerenon is ongeveer 3 tot 6 uur. De schijnbare plasmaklaring is ongeveer 10 l/uur

Bijzondere populaties

Leeftijd, geslacht en ras: de farmacokinetiek van eplerenon in een dosering van 100 mg eenmaal daags is onderzocht bij ouderen (≥ 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_{max} (22%) en AUC (45%) in vergelijking met jongere patiënten (18 tot 45 jaar). In de steady state was de C_{max} 19% lager en de AUC 26% lager bij negroïden (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Uit een farmacokinetisch populatiemodel voor eplerenon concentraties uit twee onderzoeken bij 51 pediatrische patiënten 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 pediatrische 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 pediatrische 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 pediatrische 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 nierfunctiestoornissen van uiteenlopende ernst en bij patiënten die hemodialyse ondergingen. Vergeleken met de controlepatiënten namen de AUC en C_{max} in de steady state met respectievelijk 38% en 24% toe bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen 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 leverfunctiestoornissen (child-pugh-klasse B) en is vergeleken met normale patiënten. C_{max} 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 leverfunctiestoornissen, 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-statewaarden van AUC en C_{max} bij patiënten met hartfalen respectievelijk 38% en 30% hoger. Een populatiefarmacokinetische analyse van eplerenon, gebaseerd op een subpopulatie uit de EPHEsus-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.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische onderzoeken op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit duiden niet op een speciaal risico voor mensen.

In toxiciteitsstudies bij herhaalde dosering werd prostaataatrofie 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
Hypromellose
Croscarmellose natrium
Talk
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Opadry13B520013 geel:

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogol 400
Polysorbaat 80
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren en andere instructies

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eplerenon Accord 25 mg en 50 mg filmomhulde tabletten zijn verpakt in Alu-wit opake PVC blisterverpakkingen à 10, 20, 28, 30, 50, 90 of 100 tabletten of in Alu-wit opake PVC geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen à 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 of 100 x 1 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

25 mg: RVG 115913
50 mg: RVG 115915

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 september 2015
Datum van laatste verlenging: 29 juli 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 21 december 2022.