

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eplerenon Synthon 25 mg, filmomhulde tabletten

Eplerenon Synthon 50 mg, filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Eplerenon Synthon 25 mg, filmomhulde tablet bevat 25 mg eplerenon.

Elke Eplerenon Synthon 50 mg, filmomhulde tablet bevat 50 mg eplerenon.

#### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke 25 mg tablet bevat 35,7 mg lactosemonohydraat (zie rubriek 4.4).

Elke 50 mg tablet bevat 71,4 mg lactosemonohydraat (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

25 mg tablet: lichtgele, ronde (ongeveer 6 mm), dubbelbolle, filmomhulde tablet, aan één zijde gemerkt met 'E9RN' en aan de andere zijde met '25'.

50 mg tablet: lichtgele, ronde (ongeveer 8 mm), dubbelbolle, filmomhulde tablet, aan één zijde gemerkt met 'E9RN' en aan de andere zijde met '50'.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Eplerenon Synthon 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 (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).

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: Doseringaanpassingstabel na de start van de behandeling

Serumkalium (mmol/l)	Actie	Doseringaanpassing
< 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 doseringaanpassing
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 ≥ 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 rubrieken 5.1 en 5.2.

*Ouderen*

Er is geen aanpassing van de aanvangsdosering nodig voor ouderen. Ten gevolge 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 leverinsufficiëntie. Aanbevolen wordt de serumkaliumspiegel periodiek te controleren (zie rubriek 4.4).

*Nierinsufficiëntie*

Er is geen aanpassing van de aanvangsdosering nodig voor patiënten met milde nierinsufficiëntie. Aanbevolen wordt de serumkaliumspiegel bij dosis aanpassing volgens tabel 1 periodiek te controleren.

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 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 nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Eplerenon kan niet gedialyseerd worden.

#### *Leverinsufficiëntie*

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

#### *Co-medicatie*

In geval van gelijktijdige behandeling met lichte tot matige CYP3A4-remmers, bijvoorbeeld amiodaron, diltiazem en verapamil, kan begonnen worden met een startdosis 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).

### **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, kaliumsupplementen of met sterke CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, claritromycine, telitromycine en nefazodon) (zie rubriek 4.5).
- De combinatie van een angiotensin convertend enzyme-remmer (ACE-remmer) en een angiotensine-receptorblokker (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 ouderen, patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2) en diabetespatiënten. Het gebruik van kaliumsupplementen na aanvang van de eplerenon-behandeling 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 ARB. Eplerenon mag niet samen met de combinatie van een ACE-remmer en een ARB (zie rubriek 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 Eplerenon 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, cyclosporine, tacrolimus*

Gebruik van deze geneesmiddelen dient gedurende de behandeling met eplerenon vermeden te worden (zie rubriek 4.5).

#### *Hulpstoffen*

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

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*

Ten gevolge 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, ARB's*

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

#### *Cyclosporine, tacrolimus*

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

#### *Non-steroidal anti-inflammatory drugs (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 een 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 bloeddrukdaling veroorzaken en de kans op orthostatische hypotensie verhogen.

#### *Glucocorticoïden, tetracosactide*

Gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met eplerenon kan mogelijk het anti-hypertensieve 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% 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.

*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.

#### *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).
- Lichte 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 25 mg als lichte 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).

#### *Antaciden*

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, embryofetale 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 metaboliëten 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.

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 ( $\geq 1/10.000$   $< 1.000$ ), 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>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	Soms	pyelonefritis, infectie, faryngitis
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Soms	eosinofilie
<b>Endocriene aandoeningen</b>	Soms	hypothyreoïdie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Vaak	hyperkaliëmie (zie rubrieken 4.3 en 4.4), hypercholesterolemie
	Soms	hyponatriëmie, dehydratie, hypertriglyceridemie
<b>Psychische stoornissen</b>	Vaak	slapeloosheid
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Vaak	duizeligheid, syncope, hoofdpijn
	Soms	hypo-esthesie
<b>Hartaandoeningen</b>	Vaak	linkerventrikelfalen, atriumfibrilleren
	Soms	tachycardie
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Vaak	hypotensie
	Soms	arteriële trombose in het been, orthostatische hypotensie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	Vaak	hoesten
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Vaak	diarree, misselijkheid, obstipatie, braken
	Soms	flatulentie
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Vaak	huiduitslag, jeuk
	Soms	Hyperhidrose, angio-oedeem
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	Vaak	spierspasmen, rugpijn
	Soms	pijn van het skeletspierstelsel
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Vaak	nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 4.5)
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Soms	cholecystitis
<b>Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen</b>	Soms	gynaecomastie
<b>Algemene aandoeningen en toedienings-plaatsstoornissen</b>	Vaak	asthenie
	Soms	algehele malaise
<b>Onderzoeken</b>	Vaak	verhoogde bloedureumwaarde, verhoogde bloedcreatinewaarde
	Soms	verminderde epidermale groeifactorreceptor, verhoogde bloedglucosewaarde

In EPHEBUS 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 eplerenon-groep (30) versus placebogroep (22). In EMPHASIS-HF bedroeg het aantal gevallen van beroerte in de groep hoogbejaarden ( $\geq 75$  jaar) 9 in de eplerenon-groep 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 overdosis 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: aldosteronantagonisten, ATC code: C03DA04

#### Werkingsmechanisme

Eplerenon bindt relatief selectief aan recombinant humane mineralocorticoidreceptoren vergeleken met zijn binding aan recombinant humane glucocorticoid-, 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 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 EPHEBUS-studie tot een significante toename van aldosteron. Deze resultaten bevestigen de blokkade van de mineralocorticoidreceptor in deze populaties.

Eplerenon werd bestudeerd in de EPHEBUS. EPHEBUS 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 MI 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 EPHEBUS-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 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 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 cardiovasculaire 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 patiënten 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 vergeleken met placebo. De incidentie van hyperkaliëmie was 3,4% in de eplerenon-groep versus 2,0% in de placebogroep (p<0,001). De incidentie van hypokaliëmie was 0,5% in de eplerenon-groep 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 tenminste 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 uitgangsbepaling 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  $\sim 122$  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 (18,3%) proefpersonen in de eplerenon-groep en door 356 (25,9%) proefpersonen 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 eplerenon-groep en door 213 (15,5%) proefpersonen in de placebogroep (RR 0,76; 95% BI, 0,62-0,93; p=0,008). Overlijden door cardiovasculaire oorzaken werd gerapporteerd bij 147 (10,8%) proefpersonen in de eplerenon-groep 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 (11,8%) proefpersonen in de eplerenon-groep en bij 96 (7,2%) proefpersonen 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).

#### Pediatrie patiënten

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

In een 10 wekendurend onderzoek onder pediatrische proefpersonen met hypertensie (leeftijd van 4 tot 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 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<sub>max</sub>) 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 faeces. Na een enkelvoudige orale dosis radiogelabeld geneesmiddel werd ongeveer 32% van de dosis uitgescheiden in de faeces en ongeveer 67% in de urine. De eliminatie halfwaardetijd van eplerenon is ongeveer 3 tot 5 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<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).

#### *Pediatrische patiënten*

Uit een farmacokinetisch populatiemodel voor eplerenon-concentraties uit twee onderzoeken bij 51 pediatrische 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 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 eplerenonconcentraties 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 nierinsufficiëntie van uiteenlopende ernst en bij patiënten die hemodialyse ondergingen. Vergeleken met de controlepatiënten, namen de AUC en Cmax 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. Cmax 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 Cmax 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 veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteitstudies, studies naar potentiële carcinogeniteit en reproductietoxiciteitstudies lieten geen bijzonder gevaar voor de mens zien.

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 (E460)  
Natriumcroscarmellose (E468)  
Hypromellose (E464)  
Natriumlaurylsulfaat  
Talk (E553b)  
Magnesiumstearaat (E470b)

#### Tabletomhulling:

Hypromellose (E464)  
Polysorbaat 80 (E433)  
Macrogol 400  
Titaandioxide (E171)  
Geel ijzeroxide (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/Aluminium blisterverpakkingen met 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 of 100 tabletten en eenheidsafleveringverpakkingen (EAV) met 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, of 100 x 1 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten

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

Synthon B.V.  
Microweg 22  
6545 CM Nijmegen  
Nederland

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Eplerenon Synthon 25 mg, filmomhulde tabletten	RVG 116344
Eplerenon Synthon 50 mg, filmomhulde tabletten	RVG 116346

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 maart 2015

Datum van de laatste verlenging: 1 november 2016

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 23 december 2020