

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eplerenon Sandoz 25 mg, filmomhulde tabletten  
Eplerenon Sandoz 50 mg, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg eplerenon.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 33,9 mg lactose (als monohydraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg eplerenon.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 67,8 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

*25 mg filmomhulde tabletten:*

Lichtgele, ronde, biconvexe filmomhulde tablet, met een diameter van ongeveer 6 mm. De tablet heeft de inscriptie "E9RN" aan één kant en "25" aan de andere kant.

*50 mg filmomhulde tabletten:*

Lichtgele, ronde, biconvexe filmomhulde tablet, met een diameter van ongeveer 8 mm. De tablet heeft de inscriptie "E9RN" aan één kant en "50" aan de andere kant.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Eplerenon is geïndiceerd:

- in aanvulling op de standaardtherapie, waaronder bètablokkers, voor verlaging van het risico op cardiovasculaire (CV) mortaliteit en morbiditeit bij stabiele patiënten met linkerventrikeldisfunctie (LVEF  $\leq$  40%) en klinisch bewijs van hartfalen na een recent myocardinfarct (MI);
- in aanvulling op de optimale standaardtherapie voor verlaging 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 tabletten van 25 mg en 50 mg 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 streefdosering 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 NYHA klasse II (chronisch) hartfalen*

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

Bij patiënten met een serumkaliumgehalte > 5,0 mmol/l mag geen behandeling met eplerenon gestart worden (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 dosisaanpassing. De serumkaliumspiegel dient daarna, indien nodig, periodiek bepaald te worden.

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

Tabel 1: Dosisaanpassing na de start van de behandeling

Serumkalium (mmol/l)	Actie	Dosisaanpassing
< 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 dosisaanpassing
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 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 wanneer 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. Wegens een leeftijd-gerelateerde afname van de nierfunctie is bij oudere patiënten het risico op hyperkaliëmie verhoogd. Dit risico kan verder toenemen als er sprake is van comorbiditeit gerelateerd aan verhoogde systemische blootstelling, in het bijzonder in geval van een lichte tot matige leverfunctiestoornis. Aanbevolen wordt de serumkaliumspiegel periodiek te controleren (zie rubriek 4.4).

#### *Nierfunctiestoornissen*

Er is geen aanpassing van de aanvangsdosering nodig voor patiënten met lichte nierfunctiestoornissen. Periodieke controle van de serumkaliumspiegel bij dosisaanpassing volgens tabel 1 wordt aanbevolen.

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 bij patiënten met een creatinineklaring van  $< 50$  ml/min met hartfalen na een MI. 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 kan niet gedialyseerd worden.

#### *Leverfunctiestoornissen*

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

#### *Comedicatie*

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

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/min per 1,73 m<sup>2</sup>)
- Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C)
- Patiënten die worden behandeld met kaliumsparende diuretica, of sterke CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, claritromycine, telitromycine en nefazodon) (zie rubriek 4.5)
- De combinatie van een angiotensineconverterend enzymremmer (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 patiënten die risico lopen om hyperkaliëmie te ontwikkelen, zoals oudere patiënten, 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 de 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. De combinatie van een ACE-remmer en een ARB met eplerenon mag niet worden gebruikt (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

#### *Nierfunctiestoornissen*

Kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd 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) bij patiënten met type 2 diabetes en microalbuminurie beperkt zijn, werd bij dit kleine aantal patiënten een toename van de incidentie van hyperkaliëmie waargenomen. Daarom dienen deze patiënten met voorzichtigheid te worden behandeld. Eplerenon wordt niet door hemodialyse verwijderd.

#### *Leverfunctiestoornissen*

Bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh klasse A en B) werden geen verhogingen van serumkaliumspiegels boven 5,5 mmol/l waargenomen. 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 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* dienen vermeden te worden gedurende de behandeling met eplerenon (zie rubriek 4.5).

#### *Eplerenon Sandoz bevat lactose en natrium*

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per filmomhulde tabletten, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natrium-vrij’ is.

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

### **Farmacodynamische interacties**

#### *Kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen*

Wegens een verhoogd risico op hyperkaliëmie mag eplerenon niet 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 versterken.

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

Het risico op hyperkaliëmie kan toenemen wanneer eplerenon gebruikt wordt in combinatie met een ACE-remmer en/of een ARB. Nauwgezette controle van serumkaliumspiegels en nierfunctie wordt aanbevolen, vooral bij patiënten met een risico op nierfunctiestoornissen, bijvoorbeeld ouderen. De drievoudige combinatie van een ACE-remmer en een ARB met eplerenon mag niet worden toegepast (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

#### *Lithium*

Er zijn geen geneesmiddelinteractiestudies 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 lijkt te zijn, dienen de lithiumplasmaspiegels gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

#### *Ciclosporine, 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 toegediend moeten worden tijdens de behandeling met eplerenon (zie rubriek 4.4).

#### *Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's)*

Behandeling met NSAID's kan leiden tot acuut nierfalen 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 voorafgaand aan de start 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 nierfunctiestoornis en bij ouderen.

#### *Alfa-1-blokkers (bijvoorbeeld prazosine, alfuzosine)*

Wanneer alfa-1-blokkers worden gecombineerd met eplerenon, is er kans op een toegenomen hypotensief effect en/of daling van de orthostatische bloeddruk. Aanbevolen wordt om bij gelijktijdige toediening van alfa-1-blokkers de orthostatische bloeddruk klinisch te volgen.

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

Gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met eplerenon kan mogelijk het antihypertensieve effect versterken 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. Voorzichtigheid is geboden als digoxine dicht bij de bovenste limiet van de therapeutische breedte gedoseerd wordt.

#### *Warfarine*

Er zijn geen klinisch significante farmacokinetische interacties waargenomen met warfarine. Voorzichtigheid is geboden 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-remitter (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-remitters zoals ketoconazol, itraconazol, ritonavir, nelfinavir, claritromycine, telitromycine en nefazodon is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

- Zwakke tot matige CYP3A4-remitters: 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 dosis van eplerenon dient daarom niet hoger te zijn dan dagelijks 25 mg als zwakke tot matige CYP3A4-remitters 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. Wegens 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, embryo-foetale ontwikkeling, bevalling en postnatale ontwikkeling naar voren gekomen (zie rubriek 5.3). Bij het voorschrijven van eplerenon aan zwangere vrouwen dient voorzichtigheid betracht te worden.

### *Borstvoeding*

Het is onbekend of eplerenon na orale inname wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. 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 waren blootgesteld, zich normaal ontwikkelden. 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 het geneesmiddel, 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 het cognitieve functioneren, maar bij deelname aan het verkeer of het 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 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-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 ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Frequentie van bijwerkingen in placebogecontroleerde onderzoeken met eplerenon

<b>Systeem/orgaanklasse</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	Hypesthesie
<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, pruritus



	Soms	Hyperhidrose, angio-oedeem
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	Vaak	Spierspasmen, rugpijn
	Soms	Pijn in het skeletspierstelsel
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Vaak	Nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 4.5)
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Soms	Cholecystitis
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	Soms	Gynaecomastie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Vaak	Asthenie
	Soms	Algehele malaise
<b>Onderzoeken</b>	Vaak	Verhoogd bloedureum, verhoogd bloedcreatinine
	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) en de 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 met 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-angiotensine-aldosteronsysteem (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 van de plasmarenine- en serumaldosteronspiegels veroorzaakt, die in overeenstemming is met remming van het negatieve feedbacksysteem van aldosteron op de renine-afgifte. De hieruit voortvloeiende toename van de plasmarenine-activiteit en van de circulerend aldosteronspiegel is niet in staat de effecten van eplerenon teniet te doen.

Bij dose-range studies bij chronisch hartfalen (NYHA classificaties II-IV) resulteerde de toevoeging van eplerenon aan de standaardbehandeling zoals verwacht in een dosis-afhankelijke toename van aldosteron. Behandeling met eplerenon in een cardiorenale sub-studie van EPHEsus leidde op een vergelijkbare manier tot een significante toename van aldosteron. Deze resultaten bevestigen de blokkade van de mineralocorticoidreceptor in deze populaties.

Eplerenon is bestudeerd in de EPHEsus. EPHEsus was een dubbelblind, placebogecontroleerd, 3 jaar durend onderzoek bij 6632 proefpersonen met een acuut MI, linkerventrikeldisfunctie (gemeten als linkerventrikel ejectionfracctie [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 eenmaal daags, die in 4 weken getitreerd werd naar de streefdosering van 50 mg eenmaal 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-reductaseremmers (60%) omvatte.

In EPHEsus waren de co-primaire eindpunten overlijden (alle oorzaken) en het gecombineerde eindpunt overlijden aan of ziekenhuisopname wegens CV aandoeningen; 14,4% van de proefpersonen in de eplerenongroep en 16,7% van de proefpersonen in de placebogroep overleden (alle oorzaken). 26,7% van de proefpersonen in de eplerenongroep en 30,0% van de proefpersonen in de placebogroep bereikten het gecombineerde eindpunt overlijden aan of ziekenhuisopname wegens CV aandoeningen. In EPHEsus verlaagde eplerenon dus het algehele risico op overlijden aan alle oorzaken 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 aan of ziekenhuisopname wegens CV aandoeningen daalde 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 aan of ziekenhuisopname wegens 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 van de behandeling 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 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, gegeven als toevoeging aan de standaardbehandeling, onderzocht op klinische uitkomsten bij proefpersonen met systolisch hartfalen en lichte symptomen (NYHA functionele klasse II).

Proefpersonen werden in de studie opgenomen als zij een leeftijd van ten minste 55 jaar, een LVEF van  $\leq 30\%$  of een LVEF van  $\leq 35\%$  plus een QRS-duur van  $>130$  ms hadden, en ofwel ziekenhuisopname vanwege CV aandoeningen in de 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%), antithrombotica (88%), lipidenverlagende middelen (63%) en digitalisglycosiden (27%). De gemiddelde LVEF was ~26% en de gemiddelde QRS-duur was ~122 ms. De meeste proefpersonen (83,4%) waren eerder opgenomen in het ziekenhuis wegens CV aandoeningen 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 aan CV oorzaken of ziekenhuisopname wegens hartfalen, werd bereikt door 249 (18,3%) proefpersonen in de eplerenongroep 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 eplerenongroep en door 213 (15,5%) proefpersonen in de placebogroep (RR 0,76; 95% BI 0,62-0,93;  $p=0,008$ ). Overlijden aan CV oorzaken werd gerapporteerd bij 147 (10,8%) proefpersonen in de eplerenongroep en 185 (13,5%) proefpersonen 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 eplerenongroep 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,  $p < 0,0001$ ).

### 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 17 jaar, n = 304) bleek eplerenon, in doses (van 25 mg tot 100 mg per dag) die een vergelijkbare blootstelling gaven aan die bij volwassenen, de bloeddruk niet effectief te verlagen. In dit onderzoek en in een 1 jaar durend onderzoek naar de veiligheid onder 149 pediatrische proefpersonen 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 werkzaamheid 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%; het 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 geen actieve metabolieten van eplerenon geïdentificeerd in menselijk plasma.

### *Eliminatie*

Minder dan 5% van een dosis eplerenon wordt onveranderd teruggevonden in de urine en feces. Na een enkelvoudige orale dosis radioactief gelabeld 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/h.

## **Bijzondere populaties**

### *Leeftijd, geslacht en ras*

De farmacokinetiek van eplerenon in een dosering van 100 mg eenmaal daags is onderzocht bij ouderen ( $\geq 65$  jaar), bij mannen en vrouwen en bij negroïden. De farmacokinetiek van eplerenon bij

mannen verschilt niet significant van die bij vrouwen. In de steady state hadden ouderen een toename van de  $C_{max}$  (22%) en AUC (45%) in vergelijking met jongeren (18 tot 45 jaar). In de steady state was bij negroïde personen de  $C_{max}$  19% lager en de AUC 26% lager (zie rubriek 4.2).

#### *Pediatrische patiënten*

Uit een farmacokinetisch populatiemodel voor eplerenon concentraties uit twee onderzoeken bij 51 pediatrie proefpersonen 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 pediatrie 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 pediatrie 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 pediatrie proefpersonen niet aanzienlijk hoger dan bij volwassenen bij wie werd gestart met 50 mg eenmaal daags.

#### *Nierfunctiestoornissen*

De farmacokinetiek van eplerenon is onderzocht bij patiënten met nierfunctiestoornissen van uiteenlopende ernst en bij patiënten die hemodialyse ondergingen. Vergeleken met de controlegroep waren de AUC en  $C_{max}$  in de steady-state respectievelijk 38% en 24% hoger bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen en respectievelijk 26% en 3% lager 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).

#### *Leverfunctiestoornissen*

De farmacokinetiek van eplerenon 400 mg is onderzocht bij patiënten met matige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh klasse B) en vergeleken met gezonde proefpersonen.  $C_{max}$  en AUC van eplerenon in de steady-state waren met respectievelijk 3,6% en 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 is onderzocht bij patiënten met hartfalen (NYHA klasse II-IV). In vergelijking met gezonde personen die in leeftijd, gewicht en geslacht vergelijkbaar waren, waren de steady-state-waarden van AUC en  $C_{max}$  bij patiënten met hartfalen respectievelijk 38% en 30% hoger. Een populatiefarmacokinetische analyse van eplerenon, gebaseerd op een subpopulatie uit EPHEBUS, geeft in overeenstemming met deze resultaten aan dat de klaring van eplerenon bij patiënten met hartfalen vergelijkbaar was met die bij gezonde ouderen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinisch onderzoek naar veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit liet geen bijzonder gevaar voor de mens zien. In toxiciteitsstudies met herhaalde dosering werd prostaatatrofie waargenomen bij ratten en honden bij blootstellingsniveaus vlak boven

de klinische blootstellingniveaus. De prostaatveranderingen gingen niet gepaard met nadelige functionele gevolgen. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose (E 460)  
Croscarmellose natrium (E 468)  
Hypromellose (E 464)  
Natriumlaurylsulfaat  
Talk (E 553b)  
Magnesiumstearaat

#### Tabletomhulling

Hypromellose (E 464)  
Polysorbaat 80 (E 433)  
Macrogol 400  
Titaandioxide (E 171)  
Geel ijzeroxide (E 172)

### **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**

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in blisterverpakkingen van PVC/Aluminium en in een doos geplaatst.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakkingen: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmomhulde tabletten.

Eenheidsafleververpakkingen: 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 84x1, 90x1, 98x1, 100x1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

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

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

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
1327 AH Almere  
Nederland

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

RVG 116749, Eplerenon Sandoz 25 mg, filmomhulde tabletten  
RVG 116752, Eplerenon Sandoz 50 mg, filmomhulde tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 februari 2016  
Datum van laatste verlenging: 13 mei 2017

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 5.1 en 5.2: 14 januari 2023