

Eplerenon Aurobindo 25 en 50 mg, tabletten	RVG 117773, 117774	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2305 Pag. 1 van 14

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eplerenon Aurobindo 25 mg, filmomhulde tabletten
Eplerenon Aurobindo 50 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Eplerenon Aurobindo 25 mg, filmomhulde tablet bevat 25 mg eplerenon.
Elke Eplerenon Aurobindo 50 mg, filmomhulde tablet bevat 50 mg eplerenon.

Hulpstof 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 Aurobindo 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 New York Heart Association (NYHA) klasse II en systolische linkerventrikeldisfunctie ($LVEF \leq 30\%$) (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Eplerenon Aurobindo 25 en 50 mg, tabletten	RVG 117773, 117774	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2305 Pag. 2 van 14

Voor patiënten met hartfalen na een myocardinfarct:

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 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
≥ 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).

Nierfunctiestoornissen

Eplerenon Aurobindo 25 en 50 mg, tabletten	RVG 117773, 117774	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2305 Pag. 3 van 14

Er is geen aanpassing van de aanvangsdosering nodig voor patiënten met lichte nierfunctiestoornissen. Aanbevolen wordt de serumkaliumspiegel bij dosisaanpassing volgens tabel 1 periodiek te controleren. 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 gecontraïndiceerd (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. 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 als zij ouder zijn (zie rubriek 4.4).

Co-medicatie

In geval van co-medicatie met zwakke tot matige CYP3A4-remmers, bijvoorbeeld amiodaron, diltiazem en verapamil, kan begonnen worden met 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 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, 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 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

Eplerenon Aurobindo 25 en 50 mg, tabletten	RVG 117773, 117774	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2305 Pag. 4 van 14

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 een toename van de serumkaliumspiegel compenseert.

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

Nierfunctiestoornissen

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 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.

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 gecontraïndiceerd (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

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

Lactose

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

Eplerenon Aurobindo bevat 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 kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen (zie rubriek 4.3).

Eplerenon Aurobindo 25 en 50 mg, tabletten	RVG 117773, 117774	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2305 Pag. 5 van 14

Kaliumsparende diuretica kunnen het effect van bloeddrukverlagende middelen en andere diuretica verhogen.

ACE-remmers, angiotensinereceptorblokkers (ARB)

Het risico op hyperkaliëmie kan toenemen wanneer eplerenon gebruikt wordt in combinatie met een angiotensin convertering enzyme (ACE-)-remmer en/of een angiotensinereceptorblokker (ARB). Serumkaliumspiegels dienen nauwgezet gecontroleerd te worden, in het bijzonder bij patiënten met een risico op nierfunctiestoornissen of gestoorde leverfunctie, bijvoorbeeld ouderen. De drievoudige combinatie van een angiotensin convertering enzyme (ACE-)-remmer en een angiotensinereceptorblokker (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

Cyclosporine en tacrolimus kunnen nierfunctiestoornissen 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)

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 vasodilerende prostaglandines veroorzaakt door niet-steroidale 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 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.

Glucocorticoiden, tetracosactide

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

Farmacokinetische interacties

Eplerenon Aurobindo 25 en 50 mg, tabletten	RVG 117773, 117774	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2305 Pag. 6 van 14

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

Digoxine

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

Warfarine

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

CYP3A4-substraten

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

CYP3A4-remmers

- Sterke CYP3A4-remmers: er kunnen significante farmacokinetische interacties plaatsvinden als eplerenon wordt toegediend samen met geneesmiddelen die het CYP3A4-enzym remmen. Een sterke CYP3A4-remmer (ketoconazol 200 mg tweemaal daags) leidde tot een toename met 441 % van de AUC van eplerenon (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van eplerenon met sterke CYP3A4-remmers zoals ketoconazol, itraconazol, ritonavir, nelfinavir, claritromycine, telitromycine en nefazodon is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).
- Zwakke tot matige CYP3A4-remmers: Gelijktijdige toediening met erytromycine, saquinavir, amiodaron, diltiazem, verapamil of fluconazol heeft geleid tot significante farmacokinetische interacties met ruime toename van de AUC variërend van 98% tot 187%. De dosering van eplerenon dient daarom niet hoger te zijn dan dagelijks 25 mg als zwakke tot matige CYP3A4-remmers gelijktijdig met eplerenon worden toegediend (zie rubriek 4.2).

CYP3A4-inductoren

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

Antacida

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens beschikbaar over het gebruik van eplerenon bij zwangere vrouwen. Uit dierproeven zijn geen directe of indirecte negatieve effecten op de zwangerschap, embryofocale

Eplerenon Aurobindo 25 en 50 mg, tabletten	RVG 117773, 117774	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2305 Pag. 7 van 14

ontwikkeling, bevalling en postnatale ontwikkeling naar voren gekomen (zie rubriek 5.3). Bij het voorschrijven van eplerenon aan zwangere vrouwen dient terughoudendheid in acht te worden genomen.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

In twee onderzoeken (de EPHEMUS 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 ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Frequentie van bijwerkingen in placebogecontroleerde onderzoeken met eplerenon

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen		
	Soms	pyelonefritis, infectie, faryngitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	eosinofilie
Endocriene aandoeningen	Soms	hypothyreoïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	hyperkaliëmie (zie rubrieken 4.3 en 4.4) hypercholesterolemie

Eplerenon Aurobindo 25 en 50 mg, tabletten	RVG 117773, 117774	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2305 Pag. 8 van 14

	Soms	hyponatriëmie, dehydratie, hypertriglyceridemie
Psychische stoornissen	Vaak	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	angio-oedeem, hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	spierspasmen, rugpijn
	Soms	pijn van het skeletspierstelsel
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 4.5)
Lever- en galaandoeningen	Soms	cholecystitis
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen	Soms	gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedienings-plaatsstoornissen	Vaak	asthenie
	Soms	algehele malaise
Onderzoeken	Vaak	verhoogde bloedureumwaarde, verhoogde bloedcreatininewaarde
	Soms	verminderde 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.

Eplerenon Aurobindo 25 en 50 mg, tabletten	RVG 117773, 117774	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2305 Pag. 9 van 14

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 bijwerkingen geassocieerd met overdosering van eplerenon bij mensen gemeld.

De meest waarschijnlijke uiting van overdosering bij de mens zal naar verwachting hypotensie of hyperkaliëmie zijn.

Eplerenon kan niet door middel van hemodialyse worden verwijderd. Het is aangetoond dat eplerenon goed aan geactiveerde kool bindt. Indien symptomatische hypotensie optreedt, dient een ondersteunende behandeling te worden gestart. Indien hyperkaliëmie ontstaat, dient met de standaardbehandeling gestart te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: aldosteronantagonisten, 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 EPHEUS-studie tot een significante toename van aldosteron. Deze resultaten bevestigen de blokkade van de mineralocorticoïdreceptor in deze populaties.

Eplerenon werd bestudeerd in de Eplerenon Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHEUS). De EPHEUS-studie was een dubbelblind, placebogecontroleerd, 3 jaar durend onderzoek bij 6632 patiënten met een acuut myocardiinfarct, linker-ventrikeldisfunctie (gemeten als linkerventrikelejectiefractie [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.

Eplerenon Aurobindo 25 en 50 mg, tabletten	RVG 117773, 117774	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2305 Pag. 10 van 14

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 (Eplerenon in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) 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).

Proefpersonen werden opgenomen wanneer zij een leeftijd van tenminste 55 jaar oud, een linkerventrikel ejectiefraction (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 (GRF) 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.

Eplerenon Aurobindo 25 en 50 mg, tabletten	RVG 117773, 117774	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2305 Pag. 11 van 14

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 4 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 1 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 4 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-eiwitbinding van eplerenon is ongeveer 50% en is primair gebonden aan alfa 1-zuur glycoproteïne. Het schijnbare verdelingsvolume in de steady state wordt geschat op 42-90 liter. Eplerenon bindt niet bij voorkeur aan rode bloedcellen.

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

Bijzondere populaties

Leeftijd, geslacht en ras

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

Eplerenon Aurobindo 25 en 50 mg, tabletten	RVG 117773, 117774	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2305 Pag. 12 van 14

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 $C_{\max}$ 19% lager en de AUC 26% lager bij negroïden (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten:

Uit een farmacokinetisch populatiemodel voor eplerenonconcentraties 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 eplerenonconcentraties bij pediatrische proefpersonen niet aanzienlijk hoger dan bij volwassenen bij wie werd gestart met 50 mg eenmaal daags.

Nierfunctiestoornissen

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).

Leverfunctiestoornissen

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 gecontraïndiceerd voor deze patiëntengroep (zie rubriek 4.3).

Hartfalen

De farmacokinetiek van eplerenon 50 mg werd onderzocht bij patiënten met hartfalen (NYHA klasse II-IV). In vergelijking met gezonde vrijwilligers met vergelijkbare leeftijd, gewicht en geslacht waren steady state waarden van AUC en $C_{\max}$ 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

Niet-klinische veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteitsstudies, studies naar potentiële carcinogeniteit en reproductietoxiciteitsstudies lieten geen bijzonder gevaar voor de mens zien.

In toxiciteitsstudies 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.

Eplerenon Aurobindo 25 en 50 mg, tabletten	RVG 117773, 117774	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2305 Pag. 13 van 14

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 in PVC/Al blisterverpakking en in HDPE flacon

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen speciale voorzorgsmaatregelen bij het bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eplerenon Aurobindo 25 mg en 50 mg, filmomhulde tabletten
PVC/Aluminium blisterverpakkingen met 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 of 100 tabletten en eenheids aflevering verpakkingen (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.

HDPE flacons

Eplerenon Aurobindo 25 mg, filmomhulde tabletten
250 tabletten in HDPE flacons

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten

Eplerenon Aurobindo 25 en 50 mg, tabletten	RVG 117773, 117774	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2305 Pag. 14 van 14

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarsche Dijk 1
3741 LN Baarn

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

Eplerenon Aurobindo 25 mg, filmomhulde tabletten RVG 117773
Eplerenon Aurobindo 50 mg, filmomhulde tabletten RVG 117774

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 november 2015.
Datum van laatste verlenging: 24 november 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8 en 5.2: 3 mei 2023