

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eplerenon AmaroX 25 mg, filmomhulde tabletten

Eplerenon AmaroX 50 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg eplerenon.

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg eplerenon.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 36,465 mg lactosemonohydraat

Elke tablet bevat 72,930 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Eplerenon AmaroX 25 mg, filmomhulde tabletten

Lichtgele, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten, met een diameter van ongeveer 6,0 mm en een dikte van 3,0 mm, met de inscriptie "V" aan de ene kant en "68" aan de andere kant.

Eplerenon AmaroX 50 mg, filmomhulde tabletten

Lichtgele, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten, met een diameter van ongeveer 8,0 mm en een dikte van 3,5 mm, met de inscriptie "V" aan de ene kant en "67" aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Eplerenon AmaroX is geïndiceerd:

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Voor patiënten met hartfalen na een MI

De aanbevolen onderhoudsdosering van Eplerenon AmaroX 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 AmaroX 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 AmaroX gestart te worden (zie rubriek 4.3).

De serumkaliumspiegel dient gemeten te worden alvorens te starten met de Eplerenon AmaroX 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 AmaroX 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 AmaroX 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).

Nierinsufficiëntie

Er is geen aanpassing van de aanvangsdosering nodig voor patiënten met lichte nierinsufficiëntie. Aanbevolen wordt de serumkaliumspiegel bij dosisaanpassing 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 MI. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het gebruik van Eplerenon AmaroX 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 AmaroX kan niet gedialyseerd worden.

Leverinsufficiëntie

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

Co-medicatie

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

Eplerenon AmaroX 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 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 AmaroX

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hyperkaliëmie

Overeenkomstig het werkingsmechanisme, kan hyperkaliëmie optreden met eplerenon. Serumkaliumspiegels dienen bij elke patiënt gecontroleerd te worden bij aanvang van de behandeling en bij verandering van de dosering. Daarna wordt periodieke controle aanbevolen, vooral bij die patiënten die risico lopen om hyperkaliëmie te ontwikkelen, zoals oudere patiënten, patiënten met

nierfunctiestoornissen (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.

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 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 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).

Eplerenon AmaroX bevat Lactose

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

Eplerenon AmaroX bevat Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen

Tengevolge van een verhoogd risico op hyperkaliëmie dient eplerenon niet te worden toegediend aan patiënten die worden behandeld met andere kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen (zie rubriek 4.3). Kaliumsparende diuretica kunnen ook het effect van bloeddrukverlagende middelen en andere diuretica verhogen.

ACE-remmers, ARB's

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

Lithium

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

Glucocorticoïden, tetracosactide

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

Farmacokinetische interacties

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

Eplerenon is geen substraat of remmer van P-glycoproteïne.

Digoxine

De systemische blootstelling (AUC) aan digoxine neemt met 16% (90% CI: 4%-30%) toe wanneer het tegelijk met eplerenon wordt toegediend.

Terughoudendheid is gerechtvaardigd als digoxine dicht bij de bovenste limiet van de therapeutische breedte gedoseerd wordt.

Warfarine

Er zijn geen klinisch significante farmacokinetische interacties waargenomen met warfarine.

Terughoudendheid is gerechtvaardigd als warfarine dicht bij de bovenste limiet van de therapeutische breedte gedoseerd wordt.

CYP3A4-substraten

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

CYP3A4-remmers

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

Zeër vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

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

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

Zeër 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 volgens MedDRA	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

Soms	Hyponatriëmie, dehydratie, hypertriglyceridemia
Psychische stoornissen Vaak	Slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen Vaak Soms	Syncope, duizeligheid, hoofdpijn Hypo-esthesie
Hartaandoeningen Vaak Soms	Linkerventrikelfalen, atriumfibrilleren Tachycardia
Bloedvataandoeningen Vaak Soms	Hypotensie Arteriële trombose in het been, orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Vaak	Hoesten
Maagdarmstelselaandoeningen Vaak Soms	Diarree, misselijkheid, obstipatie, braken Flatulentie
Huid- en onderhuidaandoeningen Vaak Soms	Huiduitslag, jeuk Angio-oedeem, hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen Vaak Soms	Spierspasmen, rugpijn Pijn van het skeletspierstelsel
Nier- en urinewegaandoeningen Vaak	Nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 4.5)
Lever- en galaandoeningen Soms	Cholecystitis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Soms	Gynaecomastia
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Vaak Soms	Asthenie Malaise
Onderzoeken Vaak Soms	Verhoogde bloedureumwaarde, verhoogde bloedcreatininewaarde 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 eplerenon groep (30) versus placebogroep (22). In EMPHASIS-HF bedroeg het aantal gevallen van beroerte in de groep hoogbejaarden (≥ 75 jaar) 9 in de eplerenongroep en 8 in de placebogroep.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: aldosteron antagonisten, ATC-code: C03DA04

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 renineangiotensine-aldosteron-systeem (RAAS), dat betrokken is bij de regulering van de bloeddruk en de pathofysiologie van CV aandoeningen.

Farmacodynamische effecten

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

Bij dose-range studies bij chronisch hartfalen (NYHA classificaties II-IV) resulteerde de toevoeging van eplerenon aan de standaardbehandeling zoals verwacht in dosisafhankelijke toenames van aldosteron. Hiermee vergelijkbaar leidde behandeling met eplerenon in een cardiorenale substudie van de EPHEBUS-studie tot een significante toename van aldosteron. Deze resultaten bevestigen de blokkade van de mineralocorticoïdreceptor 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 CV aandoeningen; 14,4% van de eplerenon proefpersonen en 16,7% van de placebo proefpersonen overleden (alle oorzaken). 26,7% van de eplerenon proefpersonen en 30,0% van de placebo proefpersonen bereikten het gecombineerde eindpunt overlijden of ziekenhuisopname door CV aandoeningen. In de EPHEBUS-studie verlaagde eplerenon dus het algehele risico op overlijden van elke oorzaak met 15% (RR 0,85; 95% BI 0,75-0,96; $p=0,008$) vergeleken met placebo, primair door reductie van de CV mortaliteit. Het risico op

overlijden of ziekenhuisopname door CV aandoeningen werd verlaagd met 13% door eplerenon (RR 0,87; 95% BI, 0,79-0,95; $p=0,002$). De absolute risicoverlagingen voor de eindpunten overlijden (alle oorzaken) en overlijden of ziekenhuisopname door CV aandoeningen waren respectievelijk 2,3% en 3,3%.

Klinische werkzaamheid werd primair aangetoond wanneer behandeling met eplerenon werd gestart bij proefpersonen jonger dan 75 jaar. De voordelen bij proefpersonen ouder dan 75 jaar zijn niet duidelijk. De NYHA functionele classificatie verbeterde of bleef gelijk bij een statistisch significant groter deel van de proefpersonen die behandeld werden met eplerenon 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 eplerenongroep versus 1,5% in de placebogroep ($p<0,001$).

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

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

Proefpersonen werden opgenomen wanneer zij een leeftijd van 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 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 proefpersonen gerandomiseerd (dubbelblind) naar een behandeling met eplerenon of placebo inclusief uitgangsbetaling 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 proefpersonen (83,4%) waren eerder opgenomen in het ziekenhuis om CV 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 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 door 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 ($p<0,0001$). Hypokaliëmie, gedefinieerd als een serumkaliumspiegel van $<4,0$ mmol/l, was statistisch lager met eplerenon in vergelijking met placebo (38,9% voor eplerenon vergeleken met 48,4% voor placebo, $p<0,0001$).

Pediatrische patiënten

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van eplerenon is 69% na orale toediening van een tablet van 100 mg.

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

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

Minder dan 5% van een dosis eplerenon wordt onveranderd teruggevonden in de urine en 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 6 uur. De schijnbare plasmaklaring is ongeveer 10 l/uur.

Bijzondere populaties

Leeftijd, geslacht en ras

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

Pediatrische patiënten

Uit een farmacokinetisch populatiemodel voor eplerenon concentraties uit twee onderzoeken bij 51 pediatrische 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 eplerenon concentraties 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 EPHEBUS-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, 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)

Titaandioxide (E171)

Macrogol (E1521)

Polysorbaat 80 (E433)

Geel ijzeroxide (E172)

Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte ondoorzichtige PVC/Alu blisterverpakkingen met 20, 30, 50, 90, 100 of 250 tabletten.

HDPE-verpakking met sluiting moeilijk te openen door kinderen: 30 en 90 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Amarox Pharma B.V.
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten
Nederland

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

25 mg: RVG 129108
50 mg: RVG 129109

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 oktober 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST