

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eplerenone AB 25 mg filmomhulde tabletten
Eplerenone AB 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 van 25 mg bevat 35,52 mg lactosemonohydraat.
Elke tablet van 50 mg bevat 71,04 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Eplerenone AB 25 mg tabletten zijn gele, filmomhulde, ronde, biconvexe tabletten, met de inscriptie 'EP1' op de ene zijde en 'M' op de andere zijde.

Eplerenone AB 50 mg tabletten zijn gele, filmomhulde, ronde, biconvexe tabletten, met de inscriptie 'EP2' op de ene zijde en 'M' op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Eplerenon is aangewezen:

- om het cardiovasculair mortaliteits- en morbiditeitsrisico te verminderen. Het vormt een aanvulling op standaardbehandelingen zoals bèta-blokkers, bij stabiele patiënten die een linkerventrikeldysfunctie ($LVEF \leq 40\%$) en klinische tekenen van hartinsufficiëntie vertonen na een recent myocardinfarct.
- om het cardiovasculair mortaliteits- en morbiditeitsrisico te verminderen bij volwassen patiënten met klasse II NYHA (chronische) hartinsufficiëntie en systolische linkerventrikeldisfunctie ($LVEF \leq 30\%$) (zie rubriek 5.1) en dit als aanvulling op hun optimale standaardbehandeling.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor een individuele aanpassing van de dosering zijn doseringen van 25 mg en 50 mg beschikbaar. Het maximale doseringsschema is 50 mg dagelijks.

Voor patiënten met hartinsufficiëntie na een myocardinfarct

De aanbevolen onderhoudsdosis bedraagt 50 mg eplerenon in een enkele, dagelijkse inname. De aanvangsdosis van de behandeling is 25 mg eenmaal per dag, met een verhoging van de dosering tot aan de dagelijkse doeldosis van 50 mg in een inname.

Bij voorkeur verloopt dit over vier weken en wordt rekening gehouden met de kaliumserumwaarden (zie tabel 1). De behandeling met eplerenon moet gewoonlijk binnen de 3 tot 14 dagen na een acuut myocardinfarct worden ingesteld.

Voor patiënten met klasse II NYHA (chronische) hartinsufficiëntie

Bij patiënten met klasse II NYHA - chronische hartinsufficiëntie moet de behandeling ingesteld worden met een dosis van 25 mg eenmaal per dag. De dosis moet dan bij voorkeur binnen de 4 weken tot de doeldosis van 50 mg eenmaal per dag getitreerd worden, waarbij rekening wordt gehouden met de kaliumserumwaarden (zie tabel 1 en rubriek 4.4).

De behandeling met eplerenon mag niet worden ingesteld bij patiënten met een kaliëmie >5,0 mmol/l (zie rubriek 4.3).

De kaliëmie moet gemeten worden voor de aanvang van de eplerenonbehandeling, tijdens de eerste week en een maand na het begin van de behandeling of de aanpassing van de dosering. Vervolgens moet de kaliëmie regelmatig en naar behoefte worden getest.

Na instelling van de behandeling moet de dosering worden aangepast op basis van de kaliëmie, zoals aangegeven in tabel 1.

Tabel 1. Aanpassingen van de dosering na instelling van de behandeling.

Kaliëmie (mmol/l)	Werking	Aanpassing van de dosering
< 5,0	Verhoogd	25 mg alle 2 dagen tot 25 mg eenmaal per dag 25 mg eenmaal per dag tot 50 mg eenmaal per dag
5,0 - 5,4	Onderhoud	Geen aanpassing van de dosering
5,5 – 5,9	Verminderd	50 mg eenmaal per dag tot 25 mg eenmaal per dag 25 mg eenmaal per dag tot 25 mg alle twee dagen 25 mg alle twee dagen tot de onderbreking van de behandeling
≥ 6,0	Onderbreking	Niet van toepassing

Na een onderbreking van de behandeling met eplerenon vanwege een kaliëmie ≥ 6,0 mmol/l kan de behandeling opnieuw worden ingesteld met een dosering van 25 mg alle twee dagen, wanneer het kaliumgehalte tot onder 5,0 mmol/l is gedaald.

Pediatrie 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.

Bejaarden

Bij bejaarden is geen aanpassing nodig van de aanvangsdosering. Deze populatie loopt een grotere kans op hyperkaliëmie vanwege een leeftijdsgebonden verminderde nierfunctie. Deze kans kan nog stijgen in aanwezigheid van een aan een verhoogde systemische blootstelling gebonden comorbiditeit, vooral in geval van lichte tot matige leverinsufficiëntie. Een regelmatige controle van de kaliëmie wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte nierinsufficiëntie is geen enkele aanpassing van de aanvangsdosering nodig. Een regelmatige controle van de kaliëmie wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4) en de doses moeten volgens tabel 1 worden aangepast.

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (CrCl 30-60 ml/min) moet de behandeling ingesteld worden met een dosis van 25 mg alle 2 dagen en moet de dosis volgens de kaliëmie worden aangepast (zie tabel 1). Een regelmatige controle van de kaliëmie wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Er is geen ervaring met patiënten met CrCl < 50 ml/min en hartinsufficiëntie na een myocardinfarct. Eplerenon moet met voorzichtigheid bij deze patiënten worden gebruikt.

Doses van meer dan 25 mg per dag werden bij patiënten met CrCl < 50 ml/min niet bestudeerd.

Eplerenon is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CrCl < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Eplerenon is niet dialyseerbaar.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie is geen enkele aanpassing van de aanvangsdosering nodig. Bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie, die aan een verhoogde systemische blootstelling door eplerenon worden onderworpen, is frequente en regelmatige controle van de kaliëmie aanbevolen, vooral bij bejaarden (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige behandeling

In geval van een gelijktijdige behandeling met lichte tot matige CYP3A4-inhibitoren zoals amiodaron, diltiazem en verapamil, mag de dosis van 25 mg in een dagelijkse inname worden ingesteld. De dosering mag niet hoger zijn dan 25 mg in één inname per dag (zie rubriek 4.5).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Eplerenon kan met of 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 kaliëmie > 5,0 mmol/l bij aanvang van de behandeling.
- Patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (eGRF < 30 ml/min/1,73 m²).
- Patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C).
- Patiënten die kaliumsparende diuretica of krachtige CYP3A4-inhibitoren krijgen (zoals itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, clarithromycine, telithromycine en nefazodon) (zie rubriek 4.5)
- De combinatie van een angiotensine-converterend-enzym (ACE) remmer en een angiotensine receptorblokker (ARB) met eplerenon.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hyperkaliëmie

Het typische werkingsmechanisme van eplerenon kan hyperkaliëmie veroorzaken. Bij aanvang van de behandeling en bij wijzigingen van de dosering moet de kaliëmie bij alle patiënten worden gecontroleerd. Nadien is een regelmatige controle aanbevolen, vooral bij patiënten met een hoog risico op hyperkaliëmie, zoals bejaarde patiënten, patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2) en diabetici. De toediening van kaliumsupplementen na aanvang van de behandeling met eplerenon wordt afgeraden vanwege het verhoogde risico op hyperkaliëmie. Men heeft vastgesteld dat een verlaging

van de dosering eplerenon een daling van de kaliëmie tot gevolg heeft. In een onderzoek werd vastgesteld dat de toevoeging van hydrochloorthiazide aan de behandeling met eplerenon de kaliëmieverhogingen compenseert.

Het risico op hyperkaliëmie kan verhoogd worden wanneer eplerenon wordt gebruikt in combinatie met een angiotensine-converterend-enzym (ACE) remmer en/of een angiotensine-receptorblokker (ARB). De combinatie van een angiotensine-converterend-enzym (ACE) inhibitor en een angiotensine receptorblokker (ARB) met eplerenon mag niet gebruikt worden (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Nierinsufficiëntie

De kaliëmie moet regelmatig worden gecontroleerd bij patiënten met nierinsufficiëntie en diabetes-gebonden microalbuminurie. Als de nierfunctie afneemt, verhoogt de kans op hyperkaliëmie. Hoewel de gegevens van het EPHEMUS (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival) -onderzoek over diabetespatiënten type 2 en microalbuminurie beperkt zijn, werd een verhoogde incidentie van hyperkaliëmie vastgesteld bij dit kleine aantal patiënten. Deze patiënten moeten dus voorzichtig worden behandeld. Eplerenon wordt niet verwijderd door hemodialyse.

Leverinsufficiëntie

Er werd geen enkele verhoging van de kaliëmie boven 5,5 mmol/l vastgesteld bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klassen A en B). Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie moet het elektrolytengehalte worden gecontroleerd. Het gebruik van eplerenon bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie werd niet onderzocht en is dus gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

CYP3A4-inductoren

De gelijktijdige toediening van eplerenon en krachtige CYP3A4-inductoren is niet aangeraden (zie rubriek 4.5).

Lithium, ciclosporine, tacrolimus moeten worden vermeden tijdens een behandeling met eplerenon (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen met bekend effect

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

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

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen

Wegens een verhoogde kans op hyperkaliëmie, mag eplerenon niet worden toegediend aan patiënten die behandeld worden met andere kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen (zie rubriek 4.3). Kaliumsparende diuretica kunnen ook het effect van antihypertensiva en andere diuretica versterken.

ACE-inhibitoren, angiotensine-receptorblokkers (ARB): Het risico op hyperkaliëmie kan verhoogd worden wanneer eplerenon wordt gebruikt in combinatie met een angiotensine-converterend-enzym (ACE) remmer en/of een angiotensine-receptorblokker (ARB). Een strikte controle van de kaliëmie en nierfunctie is aanbevolen, vooral bij patiënten met een risico op nierinsufficiëntie, zoals bejaarden. De drievoudige combinatie van een angiotensine-converterend-enzym (ACE) remmer en een angiotensine receptorblokker (ARB) met eplerenon mag niet gebruikt worden (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Lithium

Er werd nog niet onderzocht of er medicamenteuze interacties bestaan van eplerenon en lithium. Bij patiënten die gelijktijdig lithium en ACE-inhibitoren innamen werd nochtans toxiciteit van lithium beschreven (zie rubriek 4.4). De gelijktijdige toediening van eplerenon en lithium moet worden vermeden. Indien deze associatie noodzakelijk blijkt, moeten de plasmaconcentraties van lithium worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Ciclosporine, tacrolimus

Ciclosporine en tacrolimus kunnen nierinsufficiëntie veroorzaken en de kans op hyperkaliëmie verhogen. Het gelijktijdige gebruik van eplerenon en ciclosporine of tacrolimus moet worden vermeden. Indien de toediening van ciclosporine of tacrolimus tijdens een behandeling met eplerenon noodzakelijk blijkt, is een strikte controle van de kaliëmie en de nierfunctie aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca (NSAID):

Een acuut nierfalen kan optreden bij risicopatiënten (ouderen, gedehydrateerden, diuretica gebruikend, met verminderde nierfunctie) door een verminderde glomerulaire filtratie (remming van de vasodilerende prostaglandines veroorzaakt door niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen). Deze effecten zijn gewoonlijk omkeerbaar. Bovendien kan het antihypertensieve effect verminderen. Hydrateer de patiënt en controleer de nierfunctie bij het begin van de behandeling en regelmatig tijdens de combinatie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Trimethoprim

Gelijktijdige toediening van trimethoprim en eplerenon verhoogt de kans op hyperkaliëmie. De kaliëmie en de nierfunctie moeten worden gecontroleerd, vooral bij patiënten die lijden aan nierinsufficiëntie en oude patiënten.

Alfa-1-blokkers (zoals prazosine, alfuzosine)

Wanneer eplerenon wordt geassocieerd met alfa-1-blokkers kan een verhoging ontstaan van het hypotensief effect en/of de orthostatische hypotensie. Bij gelijktijdig gebruik met alfa-1-blokkers wordt een klinische controle van de orthostatische hypotensie aanbevolen.

Tricyclische antidepressiva, neuroleptica, amifostine, baclofen

De gelijktijdige toediening van deze middelen met eplerenon kan de bloeddrukverlagende effecten en de kans op orthostatische hypotensie verhogen.

Glucocorticoïden, tetracosactide

De gelijktijdige toediening van deze middelen met eplerenon kan de bloeddrukverlagende effecten (water-natriumretentie) mogelijk verminderen.

Farmacokinetische interacties

In-vitro onderzoek toont aan dat eplerenon geen inhibitor is van de iso-enzymen CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 of CYP3A4. Eplerenon is geen substraat of inhibitor van de P-glycoproteïne.

Digoxine

De systemische blootstelling (AUC) aan digoxine verhoogt met 16% (betrouwbaarheidsinterval van 90%: 4%-30%) wanneer het samen met eplerenon wordt toegediend. Voorzichtigheid is geboden wanneer de dosis digoxine dichtbij de hoogste grens van het therapeutisch venster ligt.

Warfarine

Met warfarine werd geen enkele, klinisch significante, farmacokinetische interactie waargenomen. Voorzichtigheid is geboden wanneer de dosis warfarine dichtbij de hoogste grens van het therapeutisch venster ligt.

Substraten van CYP3A4

De resultaten van farmacokinetisch onderzoek met tests van CYP3A4-substraten, zoals midazolam en cisapride, toonden geen enkele farmacokinetisch significante interactie wanneer deze middelen gelijktijdig worden toegediend met eplerenon.

Inhibitoren van CYP3A4:

- *Krachtige inhibitoren van CYP3A4:* Bij gelijktijdig gebruik van eplerenon met geneesmiddelen die het iso-enzym CYP3A4 remmen, kunnen zich significante farmacokinetische interacties voordoen. Een krachtige CYP3A4-inhibitor (ketoconazol 200 mg tweemaal per dag) veroorzaakte een verhoging van 441% van de AUC van eplerenon (zie rubriek 4.3). Gelijktijdig gebruik van eplerenon met krachtige CYP3A4-inhibitoren zoals ketoconazol, itraconazol, ritonavir, nelfinavir, clarithromycine, telithromycine en nefazodon is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
- *Lichte tot matige CYP3A4-inhibitoren:* Gelijktijdige toediening met erythromycine, saquinavir, amiodaron, diltiazem, verapamil en fluconazol veroorzaakte significante farmacokinetische interacties met AUC-verhogingen van 98% tot 187%. De dosis eplerenon mag niet hoger zijn dan 25 mg per dag wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met lichte tot matige CYP3A4-inhibitoren (zie rubriek 4.2).

CYP3A4-inductoren

De gelijktijdige toediening van sint-janskruid (een krachtige CYP3A4-inductor) en eplerenon veroorzaakte een daling van 30% van de AUC van eplerenon. Met krachtigere CYP3A4-inductoren zoals rifampicine kan een nog duidelijkere daling van de AUC van eplerenon optreden. Gezien de kans op een vermindering van de werkzaamheid van eplerenon wordt het gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A4-inductoren (rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, sint-janskruid) met eplerenon afgeraden (zie rubriek 4.4).

Antacida

Volgens de resultaten van een klinisch farmacokinetisch onderzoek leidt een gelijktijdige toediening van antacida en eplerenon niet tot significante interacties.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er bestaan geen aangepaste gegevens over het gebruik van eplerenon bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft geen rechtstreekse of onrechtstreekse bijwerkingen aangetoond op zwangerschap, embryonaal-foetale ontwikkeling, bevalling en postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Wanneer eplerenon wordt voorgeschreven aan zwangere vrouwen is voorzichtigheid geboden.

Borstvoeding

Het is niet bekend of eplerenon na orale toediening wordt uitgescheiden in de humane moedermelk. Preklinische gegevens tonen echter aan dat eplerenon en/of zijn metabolieten aanwezig zijn in de melk van ratten, en dat de ratjes die er langs deze weg aan werden blootgesteld zich normaal ontwikkelden. In afwezigheid van gegevens over de mogelijkheid van bijwerkingen op zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet men besluiten tot een onderbreking van de borstvoeding of van de behandeling, al naar gelang het belang van het geneesmiddel voor de moeder.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar in verband met het effect op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid bij mensen.

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

De effecten van eplerenon op het vermogen om voertuigen te besturen en machines te gebruiken werden niet onderzocht. Eplerenon leidt niet tot slaperigheid of wijziging van de cognitieve functies, maar bij het besturen van voertuigen of het gebruik van machines moet rekening worden gehouden met mogelijke duizeligheid die de behandeling kan veroorzaken.

4.8. Bijwerkingen

In twee onderzoeken (*Eplerenon Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study* [EPHESUS] en *Eplerenon in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure* [EMPHASIS-HF]) was de globale incidentie van bijwerkingen die met eplerenon werden beschreven gelijk aan de incidentie waargenomen met placebo.

Hieronder volgt een overzicht van de bijwerkingen waarvoor een verband met de behandeling wordt vermoed en waarvan de incidentie hoger is dan bij placebo, of als ernstig worden beschouwd met een significant hogere incidentie dan bij placebo, of tijdens het toezicht na het op de markt brengen werden opgemerkt.

De bijwerkingen zijn gerangschikt per systeem-orgaan en absolute frequentie. De frequenties worden als volgt omschreven: vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Frequenties van bijwerkingen in eplerenone placebogecontroleerde onderzoeken:

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, dehydratatie, hypertriglyceridemie

Psychische stoornissen

Vaak: slapeloosheid

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid, syncope, hoofdpijn

Soms: hypo-esthesie

Hartaandoeningen

Vaak: linkerventrikelfalen, atriumfibrillatie

Soms: tachycardie

Bloedvataandoeningen

Vaak: hypotensie

Soms: arteriële trombose van een lidmaat, orthostatische hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: hoest

Maag-darmstelselaandoeningen

Vaak: diarree, nausea, constipatie, braken

Soms: flatulentie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: uitslag, jeuk

Soms: hyperhidrose, angio-oedeem

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: spierkrampen, rugpijn

Soms: pijn in de skeletspieren

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 4.5)

Lever- en galaandoeningen

Soms: cholecystitis

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: gynaecomastie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie

Soms: onbehagen

Onderzoeken

Vaak: bloedureum verhoogd, stijging van de creatininespiegel in het bloed

Soms: epidermale groeifactorreceptor verminderd, verhoogde bloedglucose

In het EPHESUS-onderzoek waren de gevallen van cerebrovasculaire accidenten numeriek talrijker in de groep zeer oude patiënten (≥ 75 jaar).

Er werd echter geen statistisch significant verschil waargenomen inzake optreden van cerebrovasculaire accidenten tussen de eplerenongroep (30) en de placebogroep (22). In het EMPHASIS-HF-onderzoek was het aantal cerebrovasculaire accidenten bij zeer oude patiënten (≥ 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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er werd geen enkel geval van bijwerkingen in verband met een overdosering met eplerenon gemeld bij de mens. De meest waarschijnlijke manifestatie van overdosering bij de mens is ongetwijfeld hypotensie of hyperkaliëmie. Eplerenon kan niet door hemodialyse worden verwijderd. Er werd aangetoond dat eplerenon zich uitgebreid bindt met adsorberende kool. In geval van symptomatische hypotensie moet een ondersteunende behandeling worden ingesteld. Als hyperkaliëmie optreedt, moet de standaardbehandeling worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: aldosteronantagonisten
ATC-code: C03DA04

Werkingsmechanisme

Eplerenon vertoont een relatieve selectiviteit in zijn binding aan recombinant humane mineralocorticoidreceptoren in vergelijking met zijn binding aan recombinant humane glucocorticoidreceptoren, progesteron- en androgeenreceptoren. Eplerenon verhindert de binding van aldosteron, een essentieel hormoon van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS), dat betrokken is bij de regeling van de bloeddruk en de fysiopathologie van cardiovasculaire ziekten.

Farmacodynamische effecten

Eplerenon heeft uitgesproken verhogingen geïnduceerd van plasmarenine en serumaldosteron, die beantwoorden aan de remming van de negatieve terugkoppeling van aldosteron op de reninesecretie. De daarop volgende verhoging van de plasmarenine-activiteit en de daaruit volgende circulerende aldosterongehalten overheersen de effecten van eplerenon niet.

In studies over dosisbepaling bij chronische hartinsufficiëntie (classificatie II-IV van de NYHA), induceerde de toevoeging van eplerenon aan de standaardbehandeling de verwachte dosisafhankelijke stijgingen van aldosteron. Ook in een cardiorenale substudie van het EPHESES-onderzoek veroorzaakte eplerenon een significante verhoging van aldosteron. Deze resultaten bevestigen de blokkering van de mineralocorticoidreceptor in deze populaties.

Eplerenon werd geëvalueerd in het EPHESES-onderzoek (*Eplerenon Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*). Het betreft een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met een duur van 3 jaar, gevoerd bij 6632 patiënten die een acuut myocardinfarct hadden gehad (MI), en een linkerventrikeldysfunctie vertoonden (dit wil zeggen met een linkerventrikel ejectiefraction [LVEF] ≤ 40 %) en klinische tekenen van hartinsufficiëntie. Binnen 3 tot 14 dagen (mediaan: 7 dagen) na het acuut myocardinfarct kregen de patiënten een placebo of eplerenon als aanvulling bij de standaardbehandelingen, met een aanvangsdosis van 25 mg per dag. De dosering werd na vier weken verhoogd tot de doeldosering van 50 mg eenmaal per dag indien de kaliëmie lager lag dan 5,0 mmol/l. Tijdens het onderzoek kregen de patiënten standaardbehandelingen, met inbegrip van acetylsalicylzuur (92 %), ACE-inhibitoren (90 %), bètablokkers (83 %), nitraatderivaten (72 %), lisdiuretica (66 %) of inhibitoren van het HMG-CoA-reductase (60 %).

In het EPHESES-onderzoek waren de coprimaire evaluatiecriteria de mortaliteit van allerlei oorzaken, en het gecombineerd criterium van overlijdens en hospitalisaties van cardiovasculaire oorsprong. 14,4 % van de patiënten onder eplerenon en 16,7 % onder placebo overleden (allerlei oorzaken), waarbij 26,7 % van de patiënten van de eplerenongroep en 30,0 % van de placebogroep beantwoordde aan het gecombineerd criterium van cardiovasculair overlijden en hospitalisatie. In het EPHESES-onderzoek heeft eplerenon de kans op overlijden (allerlei oorzaken) dus verminderd met 15% (RR 0,85; BI van 95 %, 0,75-0,96; $p = 0,008$) in vergelijking met placebo, vooral door het verminderen van de cardiovasculaire mortaliteit (CV). Met eplerenon nam kans op overlijden of hospitalisaties van cardiovasculaire oorsprong met 13% af (RR 0,87; BI van 95 %, 0,79-0,95; $p = 0,002$). De dalingen van het absolute risico op de criteria van mortaliteit van allerlei oorzaken en van cardiovasculaire mortaliteit/hospitalisaties waren respectievelijk 2,3% en 3,3%.

De klinische effectiviteit werd vooral aangetoond wanneer patiënten jonger dan 75 jaar met eplerenon werden behandeld. De voordelen van de behandeling zijn onzeker voor patiënten ouder dan 75 jaar. De functionele classificatie NYHA verbeterde of bleef stabiel voor een significant hoger aandeel patiënten die met eplerenon werden behandeld, in vergelijking met de placebogroep. De incidentie van hyperkaliëmie was 3,4 % voor de eplerenongroep, tegenover 2,0 % in de placebogroep ($p < 0,001$). De incidentie van hypokaliëmie was 0,5 % in de eplerenongroep, tegenover 1,5 % in de placebogroep ($p < 0,001$).

Bij 147 normale patiënten, waarvoor de electrocardiografische wijzigingen tijdens de farmacokinetische onderzoeken werd geëvalueerd, werd geen enkel belangrijk effect aangetoond van eplerenon op de hartfrequentie, de QRS-duur of het PR- of QT-interval.

In het EMPHASIS-HF-onderzoek (*Eplerenon in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*) werd het effect van eplerenon, in associatie met een standaardbehandeling, bestudeerd aan de hand van de klinische resultaten van patiënten met systolisch hartfalen en milde symptomen (functionele klasse II NYHA).

De patiënten werden geïncludeerd als zij minstens 55 jaar oud waren, een linkerventrieklejectiefractie (LVEF) van $\leq 30\%$ of $LVEF \leq 35\%$ met een QRS-duur van >130 msec hadden, en hetzij 6 maanden voor de inclusie gehospitaliseerd werden voor cardiovasculaire redenen, hetzij een plasmagehalte van het B-type natriuretisch peptide (BNP) van ten minste 250 pg/ml hadden, hetzij een plasmagehalte van N-terminaal pro-BNP van ten minste 500 pg/ml bij mannen (750 pg/ml bij vrouwen) hadden. Eplerenon werd ingesteld met een dosis van 25 mg eenmaal per dag; deze dosis werd na 4 weken verhoogd tot 50 mg eenmaal per dag als de kaliëmie $< 5,0$ mmol/l was. Als de vermoede GFR 30-49 ml/min/1,73 m² was, werd eplerenon ingesteld met 25 mg om de twee dagen en verhoogd tot 25 mg eenmaal per dag.

In het totaal werden 2737 patiënten gerandomiseerd (dubbel-blind) tot een eplerenon- of placebobehandeling met inbegrip van een basisbehandeling met diuretica (85%), ACE-inhibitoren (78%), angiotensine II receptorblokkers (19%), betablokkers (87%), antithrombotica (88%), hypolipemiërende middelen (63%) en digitale glycosiden (27%). De gemiddelde LVEF was ongeveer 26% en de gemiddelde QRS-duur was ongeveer 122 msec. De meeste patiënten (83,4%) waren al binnen de 6 maanden van randomisatie voor cardiovasculaire oorzaak gehospitaliseerd geweest; 50% van hen omwille van hartinsufficiëntie. Ongeveer 20% van de patiënten hadden een inplantbare defibrillator of hadden een behandeling van hartresynchronisatie gevolgd.

Het primaire criterium, namelijk dood door cardiovasculaire oorzaak of hospitalisatie voor hartinsufficiëntie, kwam voor bij 249 patiënten (18,3%) in de eplerenongroep en 356 patiënten (25,9%) in de placebogroep (RR 0,63, 95% CI, 0,54-0,74; $p < 0,001$). Het effect van eplerenon op de resultaten van het primaire criterium was consistent in alle pregespecificeerde subgroepen.

Het secundaire criterium, namelijk mortaliteit van allerlei oorzaken, werd bereikt bij 171 patiënten (12,5%) in de eplerenongroep en 213 patiënten (15,5%) in de placebogroep (RR 0,76; 95% CI, 0,62-0,93; $p = 0,008$). Dood door een cardiovasculaire oorzaak werd gemeld bij 147 (10,8%) patiënten in de eplerenongroep en 185 (13,5%) patiënten in de placebogroep (RR 0,76; 95% CI, 0,61-0,94; $p = 0,01$).

Gedurende de studie werd hyperkaliëmie (kaliumgehalte in het bloed $> 5,5$ mmol/l) gemeld bij 158 patiënten (11,8%) in de eplerenongroep en bij 96 patiënten (7,2%) in de placebogroep ($p < 0,001$). Hypokaliëmie, omschreven als een kaliumgehalte in het bloed van $< 4,0$ mmol/l, was statistisch gezien lager met eplerenon dan met placebo (38,9% voor eplerenon tegen 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 16 jaar, $n=304$) bleek eplerenon, in doses (van 25 mg tot 100 mg per dag) met een gelijkaardige 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 (leeftijd van 5 tot 17 jaar) 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 pediatrische patiënten een gebrek aan efficiëntie vertoonde (zie rubriek 4.2).

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

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absolute biodisponibiliteit van eplerenon is 69% na toediening per os van een tablet van 100 mg. De maximale plasmaconcentraties worden bereikt na ongeveer 1,5 tot 2 uur. De plasmapijken (C_{max}) en de oppervlakte onder de curve (AUC) zijn evenredig aan de dosis bij de dosissen van 10 mg tot 100 mg, en minder dan evenredig bij de hogere dosissen dan 100 mg. De evenwichtstoestand wordt bereikt na twee dagen. De absorptie wordt niet beïnvloed door voedsel.

Distributie

De binding van eplerenon aan plasmaproteïnen is ongeveer 50% en het product bindt zich vooral aan zure alfa-1-glycoproteïnen. Het massavolume van distributie in evenwichtstoestand wordt geschat 42-90 l. Eplerenon hecht zich niet speciaal aan rode bloedlichaampjes.

Biotransformatie

Eplerenon wordt vooral gemetaboliseerd door CYP3A4. In humaan plasma werd geen enkele actieve metaboliet van eplerenon geïdentificeerd.

Eliminatie

In urine en feces wordt minder dan 5% van een dosis eplerenon in ongewijzigde vorm teruggevonden. Na een enkele orale dosis van het radio-gemarkeerd product, werd ongeveer 32% van de dosis uitgescheiden in de feces en ongeveer 67% in de urine. De halfwaardetijd voor de eliminatie van eplerenon bedraagt ongeveer 3 tot 6 uur. De zichtbare plasmaklaring bedraagt ongeveer 10 l/u.

Speciale populaties

Leeftijd, geslacht en ras

De farmacokinetiek van eplerenon in een dosering van 100 mg eenmaal per dag, werd onderzocht bij bejaarden (65 jaar en ouder), bij mannen en vrouwen, en bij patiënten van het zwarte ras. De farmacokinetiek van eplerenon verschilde niet significant tussen mannen en vrouwen. In de evenwichtstoestand werden bij de bejaarde patiënten verhogingen vastgesteld van de C_{max} (22 %) en de AUC (45 %) in vergelijking met jongere patiënten (18 tot 45 jaar). In de evenwichtstoestand was de C_{max} 19 % lager en de AUC 26 % lager bij patiënten van het zwarte ras (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Uit een farmacokinetisch populatiemodel voor eplerenonconcentraties uit twee onderzoeken bij 51 pediatrische patiënten met hypertensie van 4-16 jaar oud 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 doorsneevolwassenen. De behandeling met eplerenon werd ingesteld op 25 mg eenmaal daags bij pediatrische patiënten en na 2 weken verhoogd tot 25 mg tweemaal daags, en indien klinisch geïndiceerd uiteindelijk naar 50 mg tweemaal daags. In deze doses waren de hoogste waargenomen eplerenonconcentraties bij pediatrische proefpersonen niet aanzienlijk hoger dan bij volwassenen bij wie werd gestart met 50 mg eenmaal daags.

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van eplerenon werd beoordeeld bij patiënten met verschillende graden van nierinsufficiëntie en bij patiënten onder hemodialyse. In vergelijking met de controlepatiënten verhoogden de AUC en de C_{max} in de evenwichtstoestand met respectievelijk 38 % en 24 % bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, en verminderden ze met respectievelijk 26 % en 3% bij patiënten onder hemodialyse. Er werd geen verband waargenomen tussen de plasmaklaring van eplerenon en de creatinineklaring. Eplerenon wordt niet verwijderd door hemodialyse (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van eplerenon in een dosering van 400 mg werd onderzocht bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh Klasse B), in vergelijking met normale personen. De C_{max} en de AUC in de evenwichtstoestand waren met respectievelijk 3,6 % en 42 % gestegen (zie rubriek 4.2). Aangezien het gebruik van eplerenon bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie niet werd onderzocht, is eplerenon gecontra-indiceerd voor deze groep patiënten (zie rubriek 4.3).

Hartinsufficiëntie

De farmacokinetiek van eplerenon in een dosering van 50 mg werd geëvalueerd bij patiënten met hartinsufficiëntie (classificatie II-IV van de NYHA). In vergelijking met de gezonde personen, paarsgewijs ingedeeld volgens leeftijd, gewicht en geslacht, waren de AUC en de C_{max} in de evenwichtstoestand respectievelijk 38 % en 30 % hoger bij de patiënten met hartinsufficiëntie. Conform deze resultaten toonde een farmacokinetische populatieanalyse van eplerenon op basis van een subgroep patiënten uit het EPHEBUS-onderzoek aan dat de klaring van eplerenon bij patiënten met hartinsufficiëntie gelijkaardig was aan die bij bejaarde, gezonde personen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

In toxicologische studies bij herhaalde dosering werd prostaatatrofie vastgesteld bij ratten en honden met lichtjes hogere blootstellingsniveaus dan de klinische blootstellingsniveaus. De prostaatwijzigingen gingen niet gepaard met nadelige functionele gevolgen. De klinische relevantie van deze observaties is niet gekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Natriumcroscarmellose
Hypromellose
Natriumlaurylsulfaat
Talk
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Hypromellose 6cP
Titaandioxide (E171)
Macrogol
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)
Polysorbaat 80

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Aluminium blisterverpakkingen met 20, 28, 30, 50, 90, 100, 30x1, 50x1, 90x1 tabletten of HDPE tablettencontainers met PP dop met 28, 30, 90 of 250 tabletten.

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

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

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

Eplerenone AB 25 mg filmomhulde tabletten:

BE466826 (blisterverpakking)

BE466835 (tablettencontainer)

Eplerenone AB 50 mg filmomhulde tabletten:

BE466844 (blisterverpakking)

BE466853 (tablettencontainer)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26/11/2014

Datum van laatste verlenging : 01/06/2018

10. DATUM VAN HERZIENING / GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 06/2024.

Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2024.