

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eplerenon +pharma 25 mg Filmtabletten

Eplerenon +pharma 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Eplerenon +pharma 25 mg Filmtablette enthält 25 mg Eplerenon.

Jede Eplerenon +pharma 50 mg Filmtablette enthält 50 mg Eplerenon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Eplerenon +pharma 25 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 35,08 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat, siehe Abschnitt 4.4).

Eplerenon +pharma 50 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 70,16 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat, siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Eplerenon +pharma 25 mg Filmtabletten: Weiße oder fast weiße, runde, bikonvexe Filmtablette mit 6 mm Durchmesser. Prägung auf der einen Seite: „CG3“; die andere Seite weist keine Prägung auf.

Eplerenon +pharma 50 mg Filmtabletten: Weiße oder fast weiße, runde, bikonvexe Filmtablette mit 8 mm Durchmesser. Prägung auf der einen Seite: „CG4“; die andere Seite weist keine Prägung auf.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Eplerenon wird angewendet

- zusätzlich zu einer Standardtherapie, einschließlich Betablockern, zur Verringerung des Risikos für eine kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität bei stabilen Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion ($LVEF \leq 40\%$) und klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz nach kürzlich aufgetretenem Herzinfarkt
- zusätzlich zu einer optimalen Standardtherapie zur Verringerung des Risikos für eine kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität bei erwachsenen Patienten mit (chronischer) Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klasse II und linksventrikulärer systolischer Dysfunktion ($LVEF \leq 30\%$) (siehe Abschnitt 5.1)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zur individuellen Dosisanpassung stehen 25 mg und 50 mg Stärken zur Verfügung. Die Höchstdosis ist 50 mg täglich.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz nach einem Herzinfarkt

Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 50 mg Eplerenon einmal täglich. Die Behandlung muss mit 25 mg einmal täglich begonnen und, unter Berücksichtigung des Serumkaliumspiegels (siehe Tabelle 1), auf eine Zieldosis von 50 mg einmal täglich gesteigert werden, vorzugsweise innerhalb von 4 Wochen. Die Behandlung mit Eplerenon wird üblicherweise innerhalb von 3 bis 14 Tagen nach einem akuten Myokardinfarkt begonnen.

Bei Patienten mit (chronischer) Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II muss die Behandlung mit einer Dosis von 25 mg einmal täglich begonnen und unter Berücksichtigung des Serumkaliumspiegels (siehe Tabelle 1 und Abschnitt 4.4) auf eine Zieldosis von 50 mg einmal täglich gesteigert werden, vorzugsweise innerhalb von 4 Wochen.

Bei Patienten mit einem Serumkaliumwert $> 5,0$ mmol/l darf keine Behandlung mit Eplerenon begonnen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Die Serumkaliumwerte müssen vor Beginn der Therapie mit Eplerenon, innerhalb der ersten Woche und ein Monat nach Therapiebeginn oder nach einer Dosisanpassung erhoben werden. Danach müssen die Serumkaliumwerte je nach Bedarf in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Die Dosis muss nach Behandlungsbeginn abhängig vom Serumkaliumspiegel, wie in Tabelle 1 dargestellt, angepasst werden.

Tabelle 1: Dosisanpassung nach Behandlungsbeginn

Serumkaliumwerte (mmol/l)	Änderung der Dosis	Dosisanpassung
$< 5,0$	Erhöhung	von 25 mg jeden 2. Tag auf 25 mg einmal täglich von 25 mg einmal täglich auf 50 mg einmal täglich
5,0 - 5,4	Keine	Keine Veränderung
5,5 - 5,9	Verringerung	von 50 mg einmal täglich auf 25 mg einmal täglich von 25 mg einmal täglich auf 25 mg jeden 2. Tag von 25 mg jeden 2. Tag auf Behandlungspause
$\geq 6,0$	Behandlungspause	entfällt

Nach Absetzen von Eplerenon aufgrund von Serumkaliumwerten $\geq 6,0$ mmol/l kann Eplerenon wieder in einer Dosierung von 25 mg alle 2 Tage verabreicht werden, wenn die Kaliumwerte unter 5,0 mmol/l gefallen sind.

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit von Eplerenon bei Kindern und Jugendlichen konnten bisher noch nicht nachgewiesen werden. Die derzeit vorliegenden Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Wegen eines altersbedingten Nachlassens der Nierenfunktion ist bei älteren Patienten das Risiko für eine Hyperkaliämie erhöht. Dieses Risiko kann zusätzlich erhöht sein, wenn eine gesteigerte systemische Wirkstoffbelastung als Folge einer Begleiterkrankung, speziell bei leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz, vorliegt. Eine regelmäßige Überprüfung der Serumkaliumwerte wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Eine

regelmäßige Überprüfung der Serumkaliumwerte mit entsprechender Dosisanpassung nach Tabelle 1 wird empfohlen.

Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30-60 ml/min) sollen als Anfangsdosis 25 mg jeden 2. Tag erhalten, und die Dosis ist anhand des Kaliumspiegels anzupassen (siehe Tabelle 1). Eine regelmäßige Überprüfung der Serumkaliumwerte wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min mit Herzinsuffizienz nach einem Herzinfarkt vor. Die Anwendung von Eplerenon bei diesen Patienten hat mit Vorsicht zu erfolgen. Dosen über 25 mg täglich wurden bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min nicht untersucht.

Eine Anwendung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Eplerenon ist nicht dialysierbar.

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Da es jedoch bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz zu einer erhöhten systemischen Wirkstoffbelastung mit Eplerenon kommt, wird eine häufige und regelmäßige Kontrolle der Serumkaliumwerte empfohlen, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4).

Begleittherapien

Bei gleichzeitiger Behandlung mit schwachen bis mäßigen CYP3A4-Hemmern, z.B. Amiodaron, Diltiazem und Verapamil, kann mit einer Anfangsdosis von 25 mg einmal täglich begonnen werden. Die Dosis von 25 mg einmal täglich darf nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.5).

Eplerenon kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten mit Serumkaliumwerten > 5,0 mmol/l bei Behandlungsbeginn
- Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (eGFR [geschätzte glomeruläre Filtrationsrate] < 30 ml/min/1,73 m²)
- Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C)
- Patienten, die gleichzeitig kaliumsparende Diuretika oder starke CYP3A4- Inhibitoren (z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Nelfinavir, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon) erhalten (siehe Abschnitt 4.5)
- Kombination eines Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmers gemeinsam mit einem Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) und Eplerenon

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hyperkaliämie

Aufgrund des Wirkmechanismus kann unter Eplerenon eine Hyperkaliämie auftreten. Zu Beginn der Behandlung und nach einer Dosisanpassung müssen bei allen Patienten die Serumkaliumwerte kontrolliert werden. Besonders bei Patienten mit einem Risiko für die Entwicklung einer Hyperkaliämie, wie beispielsweise älteren Patienten, Patienten mit Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2) und Patienten mit Diabetes mellitus, werden im Anschluss regelmäßige Kontrollen empfohlen. Wegen des erhöhten Hyperkaliämierisikos wird die Gabe von Kaliumergänzungsmitteln nach Beginn der Therapie mit Eplerenon nicht empfohlen. Eine Verringerung der Eplerenondosis führte zu einer Erniedrigung der Kaliumwerte. In einer Studie konnte durch die Verabreichung von Hydrochlorothiazid zusätzlich zu Eplerenon der Anstieg der Kaliumwerte wieder ausgeglichen werden.

Das Risiko für eine Hyperkaliämie kann erhöht sein, wenn Eplerenon in Kombination mit einem ACE-Hemmer und/oder einem Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) angewendet wird. Eplerenon darf nicht gemeinsam mit einer Kombination aus einem ACE-Hemmer und einem ARB angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion müssen die Kaliumwerte regelmäßig kontrolliert werden, dies gilt auch bei diabetischer Mikroalbuminurie. Das Risiko für eine Hyperkaliämie nimmt mit abnehmender Nierenfunktion zu. Von Patienten mit Typ 2 Diabetes und Mikroalbuminurie liegen aus der EPHEUS-Studie (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) nur Daten in begrenztem Umfang vor; es wurde jedoch ein erhöhtes Auftreten von Hyperkaliämie bei dieser kleinen Anzahl von Patienten beobachtet. Daher müssen diese Patienten mit Vorsicht behandelt werden. Eplerenon ist nicht dialysierbar.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klassen A und B) wurde keine Erhöhung der Kaliumwerte über 5,5 mmol/l beobachtet. Die Elektrolytwerte müssen bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz kontrolliert werden. Die Verabreichung von Eplerenon an Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurde nicht untersucht und ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

CYP3A4-Induktoren

Die Gabe von Eplerenon zusammen mit starken CYP3A4-Induktoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Lithium, Ciclosporin, Tacrolimus müssen unter der Behandlung mit Eplerenon vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

Lactose

Die Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Kaliumsparende Diuretika und Kalium-Ergänzungsmittel

Wegen des erhöhten Hyperkaliämierisikos darf Eplerenon nicht Patienten verabreicht werden, die andere kaliumsparende Diuretika und Kalium-Ergänzungsmittel erhalten (siehe Abschnitt 4.3). Kaliumsparende Diuretika können auch die Wirkung von Antihypertonika und anderen Diuretika verstärken.

ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB)

Das Risiko für eine Hyperkaliämie kann sich bei Anwendung von Eplerenon in Kombination mit einem ACE-Hemmer und/oder einem ARB erhöhen. Eine engmaschige Überwachung der Serumkaliumwerte und der Nierenfunktion wird daher empfohlen, insbesondere bei Patienten mit Risiko für eine beeinträchtigte Nierenfunktion, wie etwa älteren Patienten. Die Dreifachkombination eines ACE-Hemmers und eines ARB mit Eplerenon darf nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3. und 4.4).

Lithium

Es wurden keine Interaktionsstudien mit Lithium und Eplerenon durchgeführt. Bei Patienten, die Lithium zusammen mit Diuretika und ACE-Hemmern erhielten, wurde jedoch von einer Lithiumtoxizität berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die gemeinsame Gabe von Eplerenon und Lithium muss vermieden werden. Wenn eine Kombination notwendig erscheint, müssen die Plasmakonzentrationen von Lithium überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ciclosporin, Tacrolimus

Ciclosporin und Tacrolimus können zu Nierenfunktionsstörungen führen und erhöhen das Hyperkaliämierisiko. Die gemeinsame Gabe von Eplerenon und Ciclosporin oder Tacrolimus muss vermieden werden. Wenn Ciclosporin und Tacrolimus während einer Behandlung mit Eplerenon gegeben werden müssen, wird eine enge Überwachung von Serumkalium und Nierenfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Nichtsteroidale Entzündungshemmer (NSAR)

Bei Risikopatienten (ältere Patienten, dehydrierte Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Einnahme von Diuretika) kann es aufgrund einer verminderten glomerulären Filtrationsrate (Hemmung des vasodilatorischen Prostaglandins von NSARs) zu akutem Nierenversagen kommen. Diese Effekte sind im Allgemeinen reversibel. Außerdem kann es zu einer Verminderung der blutdrucksenkenden Wirkung kommen. Vor Beginn einer Behandlung müssen Patienten ausreichend hydriert und ihre Nierenfunktion regelmäßig während der Kombinationstherapie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Trimethoprim

Die gleichzeitige Gabe von Trimethoprim und Eplerenon erhöht das Hyperkaliämierisiko. Besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und bei älteren Patienten müssen das Serumkalium und die Nierenfunktion überwacht werden.

Alpha-1-Blocker (z.B. Prazosin, Alfuzosin)

Bei Kombination von Alpha-1-Blockern und Eplerenon besteht die Möglichkeit, dass die antihypertensive Wirkung und/oder eine orthostatische Hypotonie verstärkt werden. Bei Begleittherapie mit Alpha-1-Blockern wird eine klinische Überwachung auf orthostatische Hypotonie empfohlen.

Trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika, Amifostin, Baclofen

Die gemeinsame Anwendung von Eplerenon mit diesen Substanzen kann möglicherweise die antihypertensive Wirkung und das Risiko einer orthostatischen Hypotonie verstärken.

Glukokortikoide, Tetracosactid

Die Gabe dieser Substanzen zusätzlich zu Eplerenon kann möglicherweise die antihypertensive Wirkung verringern (Natrium- und Flüssigkeitsretention).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

In vitro-Studien zeigen, dass Eplerenon kein Hemmer des CYP1A2-, CYP2C19-, CYP2C9-, CYP2D6- oder CYP3A4-Isoenzym ist. Eplerenon ist kein Substrat oder Inhibitor des P-Glycoproteins.

Digoxin

Die gleichzeitige Gabe mit Eplerenon erhöht die systemische Belastung (AUC) mit Digoxin um 16 % (90 % Konfidenzintervall: 4 % bis 30 %). Vorsicht ist geboten, wenn Digoxin knapp am oberen therapeutischen Dosisbereich dosiert wird.

Warfarin

Es wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Warfarin beobachtet. Vorsicht ist geboten, wenn Warfarin im oberen therapeutischen Dosisbereich eingesetzt

wird.

CYP3A4-Substrate

Die Ergebnisse von pharmakokinetischen Studien mit CYP3A4-Testsubstanzen, z.B. Midazolam und Cisaprid, ergaben keine signifikanten pharmakokinetischen Interaktionen, wenn diese Substanzen zusammen mit Eplerenon verabreicht wurden.

CYP3A4-Hemmer

- Starke CYP3A4-Hemmer: Signifikante pharmakokinetische Wechselwirkungen können dann auftreten, wenn Eplerenon gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, die das CYP3A4-Enzym hemmen. Ketoconazol 200 mg zweimal täglich, ein starker CYP3A4-Hemmer, führte zu einer Erhöhung der AUC von Eplerenon um 441 % (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von Eplerenon und starken CYP3A4-Hemmern wie z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Nelfinavir, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazadon ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Schwache bis mäßige CYP3A4-Hemmer: Die gleichzeitige Gabe mit Erythromycin, Saquinavir, Amiodaron, Diltiazem, Verapamil oder Fluconazol führte zu signifikanten pharmakokinetischen Interaktionen und einem Anstieg der AUC in der genannten Reihenfolge von 98 % bis zu 187 %. Bei gleichzeitiger Gabe von schwachen bis mäßigen CYP3A4-Hemmern zusammen mit Eplerenon soll die Dosierung von Eplerenon daher 25 mg täglich nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.2).

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Gabe von Johanniskraut (einem starken CYP3A4-Induktor) mit Eplerenon führte zu einer Verringerung der AUC von Eplerenon um 30 %. Bei stärkeren CYP3A4-Induktoren wie z.B. Rifampicin, dürfte eine ausgeprägtere Verringerung der AUC von Eplerenon auftreten. Aufgrund des Risikos für eine verringerte Wirksamkeit von Eplerenon wird die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4-Induktoren (Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut) zusammen mit Eplerenon nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Antazida

Aufgrund von Ergebnissen einer klinischen Pharmakokinetikstudie mit Antazida und Eplerenon sind keine signifikanten Wechselwirkungen zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur beschränkte Daten zur Verabreichung von Eplerenon während der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien ergaben bezüglich Trächtigkeit, embryofetaler Entwicklung, Geburt und postnataler Entwicklung keine direkten oder indirekten negativen Auswirkungen (siehe Abschnitt 5.3). Eplerenon ist bei Schwangeren nur mit Vorsicht einzusetzen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Eplerenon nach oraler Verabreichung in die Muttermilch übergeht. Präklinische Daten zeigen jedoch, dass Eplerenon und/oder seine Metabolite, in der Milch von Ratten wiedergefunden werden und sich die gesäugten Jungtiere normal entwickelten. Wegen des unbekannten Nebenwirkungspotenzials auf das gestillte Kind ist, unter Berücksichtigung des Nutzens des Arzneimittels für die Mutter, zu entscheiden, ob abzustillen oder das Arzneimittel abzusetzen ist.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Untersuchungen über die Auswirkungen von Eplerenon auf die Fähigkeit zur aktiven

Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Eplerenon verursacht keine Schläfrigkeit oder Beeinträchtigung der kognitiven Funktion. Beim Autofahren bzw. Bedienen von Maschinen ist jedoch zu beachten, dass Benommenheit während der Behandlung auftreten kann.

4.8 Nebenwirkungen

In zwei Studien (EPHESUS und EMPHASIS-HF [Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure]) war die Gesamtinzidenz der unter Eplerenon berichteten Nebenwirkungen ähnlich wie unter Placebo.

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen stehen entweder in wahrscheinlichem Zusammenhang mit der Behandlung und traten häufiger als unter Placebo auf oder sind schwerwiegend und signifikant häufiger als unter Placebo, oder sie wurden nach Markteinführung beobachtet. Die Nebenwirkungen sind nach Organsystemen und ihrer absoluten Häufigkeit gereiht.

Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabelle 2: Häufigkeit von Nebenwirkungen in placebokontrollierten Studien mit Eplerenon

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
<i>Gelegentlich</i>	Pyelonephritis, Infektion, Pharyngitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
<i>Gelegentlich</i>	Eosinophilie
Endokrine Erkrankungen	
<i>Gelegentlich</i>	Hypothyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
<i>Häufig</i>	Hyperkaliämie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), Hypercholesterinämie
<i>Gelegentlich</i>	Hyponatriämie, Dehydrierung, Hypertriglyzeridämie
Psychiatrische Erkrankungen	
<i>Gelegentlich</i>	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
<i>Häufig</i>	Benommenheit, Synkope, Kopfschmerzen
<i>Gelegentlich</i>	Hypästhesie
Herzerkrankungen	
<i>Häufig</i>	Linksherzinsuffizienz, Vorhofflimmern
<i>Gelegentlich</i>	Tachykardie
Gefäßerkrankungen	
<i>Häufig</i>	Hypotonie

<i>Gelegentlich</i>	arterielle Thrombose in den Gliedmaßen,
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
<i>Häufig</i>	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
<i>Häufig</i>	Durchfall, Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen
<i>Gelegentlich</i>	Blähungen
Leber- und Gallenerkrankungen	
<i>Gelegentlich</i>	Cholecystitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
<i>Häufig</i>	Hautausschlag, Pruritus
<i>Gelegentlich</i>	übermäßiges Schwitzen, Angioödem
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	
<i>Häufig</i>	Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen
<i>Gelegentlich</i>	Skelettmuskelschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
<i>Häufig</i>	Nierenfunktionsbeeinträchtigung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
<i>Gelegentlich</i>	Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
<i>Häufig</i>	Asthenie
<i>Gelegentlich</i>	Unwohlsein
Untersuchungen	
<i>Häufig</i>	erhöhter Blutharnstoffwert, erhöhter Serumkreatininwert
<i>Gelegentlich</i>	verminderter Wert für den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor, erhöhter Blutzuckerwert

In der EPHESUS-Studie kam es bei der Gruppe der deutlich älteren Patienten (≥ 75 Jahre) zu einer numerisch höheren Anzahl von Schlaganfällen. Zwischen der Eplerenon-Gruppe (30) und der Placebo-Gruppe (22) ergab sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied in der Schlaganfallshäufigkeit. In der Studie EMPHASIS-HF betrug die Zahl der Schlaganfälle bei den deutlich älteren Patienten (≥ 75 Jahre) in der Gruppe mit Eplerenon 9 und in der Gruppe mit Placebo 8.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH

4.9 Überdosierung

Beim Menschen wurden bisher keine Fälle von Nebenwirkungen in Verbindung mit einer Überdosierung von Eplerenon berichtet. Die wahrscheinlichsten Symptome einer Überdosierung beim Menschen könnten Hypotonie bzw. Hyperkaliämie sein. Eplerenon ist nicht dialysierbar. Es bindet zum großen Teil an Aktivkohle. Bei symptomatischer Hypotonie muss eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden. Beim Auftreten einer Hyperkaliämie müssen die üblichen Therapiemaßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Aldosteron-Antagonisten
ATC-Code: C03DA04

Wirkmechanismus

Im Vergleich zur Bindung an rekombinante, humane Glukokortikoid-, Progesteron- und Androgen-Rezeptoren bindet Eplerenon relativ selektiv an rekombinante humane Mineralokortikoidrezeptoren. Eplerenon hemmt die Bindung von Aldosteron. Aldosteron ist ein Schlüsselhormon im Renin-Angiotensin- Aldosteron-System (RAAS), das an der Blutdruckregulation und der Pathophysiologie von kardiovaskulären Erkrankungen beteiligt ist.

Pharmakodynamische Wirkungen

Eplerenon führt zu einem anhaltenden Anstieg des Plasmarenins und Aldosterons im Serum. Hierbei kommt es zu einer Hemmung des negativen regulatorischen Feedbacks von Aldosteron auf die Reninsekretion. Die daraus resultierende erhöhte Reninaktivität und die Plasmaaldosteronwerte beeinträchtigen die Wirkung von Eplerenon nicht.

In Dosisfindungsstudien zur chronischen Herzinsuffizienz (NYHA Klassifikation II-IV) führte Eplerenon zusätzlich zu einer Standardtherapie zu dem erwarteten dosisabhängigen Anstieg von Aldosteron. Ähnlich führte in einer kardioresalen Substudie von der EPHESUS-Studie die Therapie mit Eplerenon zu einem signifikanten Aldosteronanstieg. Die Ergebnisse bestätigen die Blockierung der Mineralokortikoidrezeptoren in diesen Patientengruppen.

Eplerenon wurde in einer Postinfarktstudie zur Wirksamkeit und Überlebensdauer bei Herzinsuffizienz (EPHESUS-Studie) untersucht. Die EPHESUS-Studie war eine dreijährige, placebokontrollierte Doppelblindstudie mit 6632 Patienten mit akutem Myokardinfarkt (MI), linksventrikulärer Dysfunktion (gemessen durch die linksventrikuläre Auswurfraction [LVEF] $\leq$ 40 %) und klinischen Anzeichen von Herzinsuffizienz. Innerhalb von 3 bis 14 Tagen (durchschnittlich 7 Tage) nach einem akuten Myokardinfarkt erhielten diese Patienten Eplerenon oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. Die Anfangsdosis betrug 25 mg einmal täglich mit Titrierung auf die Zieldosis von 50 mg einmal täglich nach 4 Wochen, falls das Serumkalium weniger als 5,0 mmol/l betrug. Während der Studie erhielten die Patienten eine Standardtherapie bestehend aus Acetylsalicylsäure (92 %), ACE-Hemmern (90 %), Betablockern (83 %), Nitraten (72 %), Schleifendiuretika (66 %) oder HMG CoA-Reduktasehemmern (60 %).

In der EPHESUS-Studie waren die beiden co-primären Studienendpunkte Gesamtmortalität und der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität oder kardiovaskulärer Hospitalisierung. Unter Eplerenon verstarben 14,4 % der Patienten und unter Placebo 16,7 % (alle Ursachen), während 26,7 %

der Patienten mit Eplerenon und 30,0 % unter Placebo den kombinierten Studienendpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität oder kardiovaskulärer Hospitalisierung erfüllten. Somit verringerte Eplerenon in der EPHEUS-Studie im Vergleich zu Placebo das Risiko der Gesamtsterblichkeit um 15 % (RR 0,85; 95 % Konfidenzintervall, 0,75-0,96; $p = 0,008$), hauptsächlich durch die Reduktion der kardiovaskulären Mortalität. Das Risiko für einen kardiovaskulären Tod bzw. eine kardiovaskuläre Hospitalisierung wurde durch Eplerenon um 13 % verringert (RR 0,87; 95 % CI, 0,79-0,95; $p = 0,002$). Die absolute Risikoreduktion für die Endpunkte Mortalität jeglicher Ursache und kardiovaskuläre Mortalität/Hospitalisierung betrug 2,3 bzw. 3,3 %. Die klinische Wirksamkeit einer Behandlung mit Eplerenon zeigte sich vor allem bei Patienten unter 75 Jahren. Der Nutzen dieser Therapie bei Patienten über 75 Jahren ist unklar. Im Vergleich zu Placebo verbesserte sich bei einem statistisch signifikant größeren Teil der Patienten, die Eplerenon erhielten, die NYHA-Klassifikation bzw. blieb stabil. Die Inzidenz einer Hyperkaliämie betrug in der Eplerenongruppe 3,4 % und in der Placebogruppe 2,0 % ($p < 0,001$). Die Inzidenz einer Hypokaliämie betrug in der Eplerenongruppe 0,5 % und in der Placebogruppe 1,5 % ($p < 0,001$).

Bei 147 gesunden Probanden, auf Veränderungen im EKG während pharmakokinetischer Studien untersucht, wurden keine einheitlichen Auswirkungen von Eplerenon auf die Herzfrequenz, Dauer des QRS-Komplexes bzw. des PR- und QT-Intervalls beobachtet.

Die Studie EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) untersuchte die Wirkung von Eplerenon auf die klinischen Ergebnisse bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz und leichten Symptomen (Funktionsklasse II nach NYHA) bei Anwendung zusätzlich zu einer Standardtherapie.

Patienten wurden in die Studie aufgenommen, wenn sie mindestens 55 Jahre alt waren, eine linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) von ≤ 30 % oder eine LVEF von ≤ 35 % zusätzlich zu einer QRS-Dauer von > 130 ms aufwiesen und entweder in den vorhergehenden 6 Monaten aus kardiovaskulären Gründen hospitalisiert gewesen waren oder einen Plasmaspiegel von B-Typ natriuretischem Peptid (BNP) von mindestens 250 pg/ml oder einen Plasmaspiegel von N-terminalem pro-BNP von mindestens 500 pg/ml bei Männern (750 pg/ml bei Frauen) aufwiesen. Die Behandlung mit Eplerenon wurde mit einer Dosis von 25 mg einmal täglich begonnen, und die Dosis wurde nach 4 Wochen auf 50 mg einmal täglich erhöht, falls der Serumkaliumspiegel $< 5,0$ mmol/l war. Falls die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) 30-49 ml/min/1,73 m² betrug, wurde Eplerenon mit einer Anfangsdosis von 25 mg jeden 2. Tag angewendet, und die Dosis dann auf 25 mg einmal täglich erhöht.

Es wurden insgesamt 2737 Patienten für eine Behandlung mit Eplerenon oder Placebo randomisiert (in doppelblinder Form) und zwar zusätzlich zu einer Baseline-Therapie mit Diuretika (85 %), ACE-Hemmern (78 %), Angiotensin-II-Rezeptorblockern (19 %), Betablockern (87 %), Antithrombotika (88 %), Lipidsenkern (63 %) und Digitalisglykosiden (27 %). Die mittlere LVEF betrug ~ 26 %, und die mittlere QRS-Dauer war ~ 122 ms. Die meisten Patienten (83,4 %) waren innerhalb der letzten 6 Monate vor der Randomisierung aus kardiovaskulären Gründen hospitalisiert gewesen, davon etwa 50 % aufgrund von Herzinsuffizienz. Rund 20 % der Patienten hatten implantierbare Defibrillatoren oder standen unter kardialer Resynchronisierungstherapie.

Der primäre Endpunkt – Mortalität aus kardiovaskulären Ursachen oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz – trat bei 249 (18,3 %) der Patienten in der Eplerenon-Gruppe und 356 (25,9 %) der Patienten in der Placebo-Gruppe auf (RR 0,63; 95 % Konfidenzintervall, 0,54-0,74; $p < 0,001$). Die Wirkung von Eplerenon auf die Ergebnisse für den primären Endpunkt war in allen im Voraus spezifizierten Subgruppen konsistent.

Der sekundäre Endpunkt, die Mortalität jeglicher Ursache, wurde von 171 (12,5 %) der Patienten in der Eplerenon-Gruppe und 213 (15,5 %) der Patienten in der Placebo-Gruppe erfüllt (RR 0,76; 95 % Konfidenzintervall, 0,62-0,93; $p = 0,008$). Todesfälle aus kardiovaskulären Ursachen wurden für 147 (10,8 %) der Patienten in der Eplerenon-Gruppe und 185 (13,5 %) der Patienten in der Placebo-Gruppe berichtet (RR 0,76; 95 % Konfidenzintervall, 0,61-0,94; $p = 0,01$).

Im Verlaufe der Studie wurde eine Hyperkaliämie (Serumkaliumspiegel $> 5,5$ mmol/l) bei 158 (11,8 %) der Patienten in der Eplerenon-Gruppe und 96 (7,2 %) der Patienten in der Placebo-Gruppe beschrieben ($p < 0,001$). Eine Hypokaliämie – definiert als Serumkaliumspiegel $< 4,0$ mmol/l – war unter Eplerenon statistisch weniger häufig als unter Placebo (38,9 % für Eplerenon im Vergleich zu 48,4 % für Placebo, $p < 0,0001$).

Kinder und Jugendliche

Eplerenon wurde bei Kindern und Jugendlichen mit Herzinsuffizienz nicht untersucht.

In einer 10-wöchigen Studie an Kindern und Jugendlichen mit Hypertonie (Alter 4 bis 17 Jahre, $n = 304$) senkte Eplerenon – in Dosierungen (von 25 mg bis 100 mg täglich), die eine ähnliche Exposition wie bei Erwachsenen bedingten – den Blutdruck nicht effektiv. In dieser Studie und in einer einjährigen pädiatrischen Sicherheitsstudie an 149 Patienten war das Sicherheitsprofil ähnlich jenem bei Erwachsenen. Eplerenon wurde bei hypertensiven Patienten im Alter von weniger als 4 Jahren nicht untersucht, da die Studie an älteren Kindern einen Mangel an Wirksamkeit erkennen ließ (siehe Abschnitt 4.2).

Die (langfristigen) Auswirkungen auf den Hormonstatus bei pädiatrischen Patienten wurden nicht untersucht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Eplerenon beträgt nach der Einnahme einer 100 mg Tablette 69 %. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach ca. 1,5 bis 2 Stunden erreicht. Die Spitzenkonzentrationen ($C_{\max}$) wie auch die AUC-Werte steigen proportional bei Dosierungen von 10 mg bis 100 mg und unterproportional bei Dosierungen über 100 mg an. Ein Steady-State wird innerhalb von 2 Tagen erreicht. Die Resorption erfolgt unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Eplerenon beträgt etwa 50 %. Die Bindung erfolgt hauptsächlich an Alpha-1-Säureglykoproteine. Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady-State beträgt 42-90 l. Eplerenon bindet nicht vorzugsweise an rote Blutkörperchen.

Biotransformation

Der Metabolismus von Eplerenon wird hauptsächlich über CYP3A4 vermittelt. Im Plasma des Menschen wurden keine aktiven Metaboliten von Eplerenon gefunden.

Elimination

Im Urin und den Fäzes werden weniger als 5 % einer Eplerenondosis als unveränderte Substanz wiedergefunden. Nach einer oralen Einzeldosis des radioaktiv markierten Arzneimittels, wurden ca. 32 % mit den Fäzes ausgeschieden und ca. 67 % mit dem Urin. Die Eliminationshalbwertszeit von Eplerenon beträgt ca. 3 bis 6 Stunden. Die scheinbare Plasmaclearance beträgt ca. 10 l/Std.

Spezielle Patientengruppen

Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit

Die Pharmakokinetik einer Dosis von 100 mg Eplerenon einmal täglich wurde bei älteren Menschen (≥ 65 Jahre), Männern und Frauen, sowie bei Menschen mit schwarzer Hautfarbe untersucht. Die Pharmakokinetik von Eplerenon differiert nicht signifikant bei Männern und Frauen. Im Steady-State wiesen die älteren Menschen eine Erhöhung der $C_{\max}$ (22 %) und der AUC-Werte (45 %) im Vergleich zu jüngeren Menschen (18 bis 45 Jahre) auf. Im Steady-State waren bei den Menschen mit schwarzer Hautfarbe $C_{\max}$ um 19 % und die AUC-Werte um 26 % erniedrigt (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Ein populationspharmakokinetisches Modell für die Eplerenonkonzentrationen aus zwei Studien an 51 hypertensiven pädiatrischen Patienten zeigte, dass das Körpergewicht der Patienten einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Verteilungsvolumen von Eplerenon hatte, aber nicht auf seine Clearance. Für das Verteilungsvolumen von Eplerenon und die maximale Exposition bei einem pädiatrischen Patienten mit höherem Gewicht sind ähnliche Werte zu erwarten wie bei einem Erwachsenen mit einem ähnlichen Körpergewicht; bei einem leichteren Patienten mit 45 kg Körpergewicht ist das Verteilungsvolumen erwartungsgemäß um etwa 40 % geringer und die maximale Exposition erwartungsgemäß höher als bei typischen Erwachsenen. Die Behandlung mit Eplerenon wurde bei pädiatrischen Patienten mit 25 mg einmal täglich begonnen, nach 2 Wochen auf 25 mg zweimal täglich erhöht und schließlich, falls klinisch angezeigt, auf 50 mg zweimal täglich gesteigert. Bei diesen Dosierungen waren die höchsten beobachteten Eplerenonkonzentrationen bei pädiatrischen Patienten nicht wesentlich höher als jene bei Erwachsenen mit einer Initialdosis von 50 mg einmal täglich.

Niereninsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Eplerenon wurde bei Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden der Niereninsuffizienz und bei Patienten unter Hämodialyse untersucht. Im Vergleich zur Kontrollgruppe, erhöhten sich bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz die AUC-Werte im Steady-State und die $C_{\max}$ um 38 % bzw. 24 %. Bei Patienten unter Hämodialyse verringerten sie sich um 26 % bzw. 3 %. Zwischen der Plasmaclearance von Eplerenon und der Kreatininclearance wurde keine Korrelation beobachtet. Eplerenon ist nicht dialysierbar (siehe Abschnitt 4.4).

Leberinsuffizienz

Die Pharmakokinetik von 400 mg Eplerenon wurde bei Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse B) untersucht und mit jener bei gesunden Testpersonen verglichen. Die $C_{\max}$ im Steady-State und die AUC-Werte von Eplerenon erhöhten sich hierbei um 3,6 % bzw. 42 % (siehe Abschnitt 4.2). Da die Anwendung von Eplerenon bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz nicht untersucht wurde, ist Eplerenon bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Herzinsuffizienz

Die Pharmakokinetik von 50 mg Eplerenon wurde bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA Klassifikation II-IV) untersucht. Im Vergleich zu gesunden Probanden gleichen Alters, Gewichts und Geschlechts, waren die AUC-Werte und die $C_{\max}$ im Steady-State bei Patienten mit Herzinsuffizienz 38 % bzw. 30 % höher. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen, ergab die pharmakokinetische Analyse von Eplerenon in einer Untergruppe der Patienten aus der EPHEUS-Studie, dass die Clearance von Eplerenon bei Patienten mit Herzinsuffizienz vergleichbar mit der bei gesunden älteren Probanden ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien zur pharmakologischen Sicherheit, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial und zur Reproduktionstoxizität ergaben keine besonderen Risiken für den Menschen.

In Studien zur chronischen Toxizität kam es bei Ratten und Hunden bei Expositionen, die geringfügig über der klinischen Dosierung lagen, zu Prostataatrophie. Die Veränderungen der Prostata gingen nicht mit negativen Funktionsveränderungen einher. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose (Typ 101)

Croscarmellose-Natrium

Hypromellose (Typ 2910)
Mikrokristalline Cellulose (Typ 102)
Natriumlaurylsulfat
Talkum
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug
Lactose-Monohydrat
Hypromellose (Typ 2910)
Titandioxid (E171)
Macrogol 4000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

PVC/Aluminium-Blisterpackung: 3 Jahre.
HDPE-Flasche mit Silikagel-Trockenmittel in der Schutzkappe: 2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eplerenon +pharma Filmtabletten sind in PVC/Aluminium-Blisterpackungen erhältlich.
Die Blister sind in Umkartons mit jeweils einer Packungsbeilage pro Umkarton verpackt.

Packungsgröße: 10, 20, 30, 50, 90, 100 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

Eplerenon +pharma 25 mg Filmtabletten sind in Flaschen erhältlich.
Die Flaschen sind in Umkartons mit jeweils einer Packungsbeilage pro Umkarton verpackt.

Packungsgröße: 105, 110, 112 und 120 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

+pharma arzneimittel gmbh
8054 Graz, Österreich
E-Mail: pluspharma@pluspharma.at

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Eplerenon +pharma 25 mg Filmtabletten: 1-30795
Eplerenon +pharma 50 mg Filmtabletten: 1-30796

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06.10.2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01.04.2016

10. STAND DER INFORMATION

April 2024

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten