

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eplerenon ratiopharm GmbH 25 mg Filmtabletten  
Eplerenon ratiopharm GmbH 50 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 25 mg Eplerenon.  
Jede Filmtablette enthält 50 mg Eplerenon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede 25 mg Filmtablette enthält 38 mg Lactose-Monohydrat (entsprechend 36 mg Lactose) (siehe Abschnitt 4.4).

Jede 50 mg Filmtablette enthält 76 mg Lactose-Monohydrat (entsprechend 73 mg Lactose) (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

- 25 mg: gelbe, diamantenförmige, bikonvexe Filmtabletten, ungefähr 6,4 mm breit und 7,4 mm lang. Sie haben die Prägung „E25“ auf der einen Seite und sind glatt auf der anderen Seite.
- 50 mg: gelbe, diamantenförmige, bikonvexe Filmtabletten, ungefähr 8,0 mm breit und 9,5 mm lang. Sie haben die Prägung „E50“ auf der einen Seite und sind glatt auf der anderen Seite.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Eplerenon wird angewendet

- zusätzlich zu einer Standardtherapie einschließlich Betablockern zur Verringerung des Risikos der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei stabilen Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion (LVEF  $\leq$  40 %) und klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz nach kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt
- zusätzlich zu einer optimalen Standardtherapie zur Verringerung des Risikos einer kardiovaskulären 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 einer Herzinsuffizienz nach einem Myokardinfarkt*

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 sollte üblicherweise innerhalb von 3 bis 14 Tagen nach einem akuten Myokardinfarkt begonnen werden.

*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 Behandlungswoche, einen 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

<b>Serumkaliumwerte (mmol / l)</b>	<b>Änderung der Dosis</b>	<b>Dosisanpassung</b>
< 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
≥ 6,0	Behandlungspause	entfällt

Nach Absetzen von Eplerenon aufgrund von Kaliumwerten  $\geq 6,0$  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 einem altersbedingten Nachlassen der Nierenfunktion ist bei älteren Patienten das Risiko einer Hyperkalämie 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) sollten als Anfangsdosis 25 mg jeden 2. Tag erhalten, und die Dosis sollte anhand des Kaliumspiegels angepasst werden (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 sollte mit Vorsicht erfolgen. Dosen über 25 mg täglich wurden bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min nicht untersucht.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist Eplerenon 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 Dosis von 25 mg einmal täglich begonnen werden. Die Dosis von 25 mg 1 x täglich darf nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sollen im Ganzen mit Wasser eingenommen werden.

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 < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Class 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-Enzyme (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 zusätzliche Verabreichung von Hydrochlorothiazid zu Eplerenon der Anstieg der Kaliumwerte wieder ausgeglichen werden.

Das Risiko einer 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 Angiotensin-Rezeptor-Blocker 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 einer 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 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 Class 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*

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

##### *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 Kaliumpräparate*

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

#### *ACE-Hemmer, ARB*

Das Risiko einer Hyperkaliämie kann sich bei Anwendung von Eplerenon in Kombination mit einem ACE-Hemmer und/oder einem Angiotensin-Rezeptor-Blocker (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 Angiotensin-Rezeptor-Blockers (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 vasodilatatorischen Prostaglandins von NSAR) zu akutem Nierenversagen kommen. Diese Effekte sind im Allgemeinen reversibel. Außerdem kann es zu einer Verminderung der blutdrucksenkenden Wirkung kommen. Zu Beginn der Behandlung und während der Kombinationstherapie müssen Patienten ausreichend hydriert und ihre Nierenfunktion regelmäßig 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 muss 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 bezüglich einer orthostatischen Hypotonie empfohlen.

#### *Trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika, Amifostin, Baclofen*

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

#### *Glukokortikoide, Tetracosactid*

Die gemeinsame Gabe dieser Substanzen mit 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-Isoenzyms 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 eingesetzt 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 von täglich 25 mg 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 einer verringerten 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 ausreichenden 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 soll bei Schwangeren nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

### 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 unbekanntem Nebenwirkungspotenzials auf das gestillte Kind sollte, unter Berücksichtigung des

Nutzens des Arzneimittels für die Mutter, entschieden werden, ob abgestellt oder das Medikament abgesetzt werden soll.

#### 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 sollte jedoch beachtet werden, 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 deutlich 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

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

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

In der EPHESUS-Studie kam es bei der Gruppe der deutlich älteren Patienten ( $\geq 75$  Jahre) zu einer numerisch höheren Anzahl von Schlaganfällen. Zwischen der Eplerenongruppe (30) und der Placebogruppe (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 ( $\geq 75$  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  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

## 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 Glukokorticoide-, 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 kardio-renalen Substudie von der EPHE-SUS-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 (EPHE-SUS) untersucht. Die EPHE-SUS-Studie war eine dreijährige, plazebokontrollierte Doppelblindstudie mit 6632 Patienten mit akutem Myokardinfarkt (MI), linksventrikulärer Dysfunktion (gemessen durch die linksventrikuläre Auswurf-fraktion [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 Plazebo 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 EPHE-SUS-Studie waren die beiden co-primären Studienendpunkte Gesamt-mortalität und der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität oder kardiovaskulärer Hospitalisierung. Unter Eplerenon verstarben 14,4 % der Patienten und unter Plazebo 16,7 % (alle Ursachen), während 26,7 % der Patienten mit Eplerenon und 30,0 % unter Plazebo den kombinierten Studienendpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität oder kardiovaskulärer Hospitalisierung erfüllten. Somit verringerte Eplerenon in der EPHE-SUS-Studie im Vergleich zu Plazebo 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 eines kardiovaskulären Todes bzw. einer

kardiovaskulären Hospitalisierung wurde durch Eplerenon um 13 % verringert (RR 0,87; 95 % CI, 0,79 - 0,95;  $p = 0,002$ ). Die absolute Risikoreduktion der Endpunkte aller Ursachen der Mortalität und kardiovaskulären 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 (Eplerenon 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  $\leq 30$  % oder eine LVEF von  $\leq 35$  % 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 m<sup>2</sup> 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  $\sim 26$  %, und die mittlere QRS-Dauer war  $\sim 122$  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 Patienten (18,3 %) in der Eplerenon-Gruppe und 356 Patienten (25,9 %) 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 Patienten (12,5 %) in der Eplerenon-Gruppe und 213 Patienten (15,5 %) 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 Patienten (11,8 %) in der Eplerenon-Gruppe und 96 Patienten (7,2 %) 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 Plazebo (38,9 % für Eplerenon im Vergleich zu 48,4 % für Plazebo,  $p < 0,0001$ ).

### 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 16 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 (Alter 5 bis 17 Jahre) 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 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 Medikaments, 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 ( $\geq 65$  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 im Alter von 4 bis 16 Jahren 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<sub>max</sub> 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 Class B) im Vergleich zu gesunden Testpersonen untersucht. Die C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 von der EPHEBUS-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  
Crospovidon (Typ A)  
Natriumdodecylsulfat

Talkum (E 553b)  
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug:

Poly(vinylalkohol) (E 1203)  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 3350  
Talcum (E 553b)  
gelbes Eisenoxid (E 172)  
rotes Eisenoxid (E 172)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVdC/Aluminium-Blisterpackungen mit 1, 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 und 200  
Filmtabletten  
Perforierte Einzeldosis-PVC/PVdC/Aluminium-Blisterpackungen mit 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1,  
100 x 1, 200 x 1 Filmtabletten.  
Kalenderpackung 25 mg: 30, 100 Filmtabletten.  
Kalenderpackung 50 mg: 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen  
zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

TEVA B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Niederlande  
Tel.Nr.: +43/1/97007-0  
Fax-Nr.: +43/1/97007-66  
e-mail: info@ratiopharm.at

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

*Eplerenon ratiopharm GmbH 25 mg Filmtabletten: 1-31685*

*Eplerenon ratiopharm GmbH 50 mg Filmtabletten: 1-31686*

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 9. November 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. Juni 2017

**10. STAND DER INFORMATION**

08/2024

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.