

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eplerenon Actavis 25 mg Filmtabletten

Eplerenon Actavis 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 25 mg Eplerenon.

Eine Filmtablette enthält 50 mg Eplerenon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine 25-mg-Tablette enthält 35,7 mg Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4).

Eine 50-mg-Tablette enthält 71,4 mg Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten.

25-mg-Tablette: Hellgelbe, runde, bikonvexe Filmtablette mit einem Durchmesser von etwa 6 mm. Die Tabletten sind mit einer Prägung 'E9RN' auf der einen und '25' auf der anderen Seite versehen.

50-mg-Tablette: Hellgelbe, runde, bikonvexe Filmtablette mit einem Durchmesser von etwa 8 mm. Die Tabletten sind mit einer Prägung 'E9RN' auf der einen und '50' auf der anderen Seite versehen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Eplerenon wird angewendet:

- Zusätzlich zu einer Standardtherapie, die Betablocker einschließt, 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 (MI).
- Zusätzlich zu einer optimalen Standardtherapie zur Verringerung des Risikos der 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

Für eine individuelle Anpassung der Dosis stehen die Tablettenstärken 25 mg und 50 mg zur Verfügung. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 50 mg täglich.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz nach MI:

Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 50 mg einmal täglich. Die Behandlung ist mit 25 mg einmal täglich zu beginnen und unter Berücksichtigung des Serumkaliumspiegels (siehe Tabelle 1)

vorzugsweise innerhalb von 4 Wochen auf eine Zieldosis von 50 mg einmal täglich zu steigern. Die Behandlung mit Eplerenon ist üblicherweise innerhalb von 3 bis 14 Tagen nach einem akuten MI zu beginnen.

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

Bei Patienten mit (chronischer) Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II ist die Behandlung mit 25 mg einmal täglich zu beginnen und unter Berücksichtigung des Serumkaliumspiegels (siehe Tabelle 1 und Abschnitt 4.4) vorzugsweise innerhalb von 4 Wochen auf eine Zieldosis von 50 mg einmal täglich zu steigern.

Patienten mit einem Serumkaliumwert > 5,0 mmol/l dürfen keine Behandlung mit Eplerenon erhalten (siehe Abschnitt 4.3).

Die Serumkaliumwerte sind vor Beginn der Therapie mit Eplerenon, innerhalb der ersten Behandlungswoche und einen Monat nach Therapiebeginn oder nach einer Dosisanpassung zu bestimmen. Danach müssen die Kaliumwerte je nach Bedarf in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Nach Einleitung der Behandlung ist die Dosis abhängig vom Serumkaliumspiegel, wie in Tabelle 1 dargestellt, anzupassen

Tabelle 1: Dosisanpassung nach Behandlungsbeginn

Serumkaliumwerte (mmol/l)	Änderung der Dosierung	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 Dosisanpassung
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 auf Behandlungspause
≥ 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 angewendet werden, wenn die Kaliumwerte unter 5,0 mmol/l fallen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Eplerenon bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Aktuell verfügbare Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2. beschrieben,.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich. Aufgrund der altersbedingten Abnahme der Nierenfunktion ist bei älteren Patienten das Risiko einer Hyperkaliämie erhöht. Dieses Risiko kann zusätzlich erhöht sein, wenn in Zusammenhang mit einer Begleiterkrankung eine gesteigerte systemische Exposition, speziell bei leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz, vorliegt. Eine regelmäßige Überwachung der Serumkaliumwerte wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich. Eine Kontrolle der Serumkaliumwerte in regelmäßigen Abständen mit Dosisanpassung gemäß Tabelle 1

wird empfohlen.

Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) erhalten anfangs 25 mg jeden 2. Tag, und eine Dosisanpassung erfolgt auf der Basis der Kaliumspiegel (siehe Tabelle 1). Eine regelmäßige Überwachung der Serumkaliumwerte wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Erfahrungen bei Herzinsuffizienz-Patienten nach Herzinfarkt mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min liegen nicht vor. Bei der Anwendung von Eplerenon bei diesen Patienten ist Vorsicht geboten. 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 Initialdosis erforderlich. Aufgrund der erhöhten systemischen Exposition bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz wird jedoch eine häufige und regelmäßige Kontrolle der Serumkaliumwerte bei diesen Patienten empfohlen, insbesondere wenn sie älter sind (siehe Abschnitt 4.4).

Begleitmedikation

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 darf 25 mg einmal täglich nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.5).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sind im Ganzen mit Wasser zu schlucken.

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/Minute/1,73 m²)
- Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C)
- Patienten, die kaliumsparende Diuretika oder starke CYP3A4-Hemmer (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Nelfinavir, Clarithromycin, Telithromycin oder Nefazodon) erhalten (siehe Abschnitt 4.5)
- Kombination eines Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmers und eines Angiotensin-Rezeptor-Blockers (ARB) mit Eplerenon

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hyperkaliämie

Bedingt durch den Wirkmechanismus von Eplerenon kann eine Hyperkaliämie auftreten. Zu Beginn der Behandlung und nach einer Dosisanpassung sind bei allen Patienten die Serumkaliumwerte zu kontrollieren.

Danach werden besonders bei Patienten mit Hyperkaliämie-Risiko, wie beispielsweise älteren Patienten, Patienten mit Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2) und Patienten mit Diabetes mellitus, regelmäßige Kontrollen empfohlen. Aufgrund des erhöhten Hyperkaliämie-Risikos wird die Gabe von Kaliumergänzungsmitteln nach Beginn der Therapie mit Eplerenon nicht empfohlen. Bei Verringerung der Eplerenon-Dosis wird der Kaliumspiegel nachweislich gesenkt. In einer Studie wurde gezeigt, dass bei Gabe von Hydrochlorothiazid zusätzlich zu Eplerenon erhöhte Kaliumwerte ausgeglichen werden.

Das Risiko einer Hyperkaliämie kann erhöht sein, wenn Eplerenon in Kombination mit einem ACE-Hemmer und/oder einem ARB angewendet wird. Die Kombination eines ACE-Hemmers und eines ARB mit Eplerenon darf nicht erfolgen (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. Zwar liegen aus der EPHEBUS-Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Mikroalbuminurie nur Daten in begrenztem Umfang vor, es wurde jedoch ein erhöhtes Auftreten von Hyperkaliämie bei dieser kleinen Anzahl von Patienten beobachtet. Die Behandlung dieser Patientengruppe hat daher mit Vorsicht zu erfolgen. Eplerenon ist nicht hämodialysierbar.

Eingeschränkte Leberfunktion

Erhöhte Serumkaliumwerte über 5,5 mmol/l wurden bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klassen A und B) nicht beobachtet. Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollten die Elektrolytspiegel dennoch überwacht werden. Die Anwendung von Eplerenon wurde bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz bisher nicht untersucht, daher ist die Gabe als kontraindiziert anzusehen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

CYP3A4-Induktoren

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

Die Anwendung von *Lithium*, *Ciclosporin* und *Tacrolimus* muss unter der Behandlung mit Eplerenon vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

Lactose

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

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Kaliumsparende Diuretika oder Kaliumersatzstoffe

Aufgrund des erhöhten Hyperkaliämie-Risikos darf Eplerenon nicht an Patienten verabreicht werden, die andere kaliumsparende Diuretika und Kaliumpräparate erhalten (siehe Abschnitt 4.3).

Kaliumsparende Diuretika können auch die Wirkung von Antihypertensiva und anderen Diuretika verstärken.

ACE-Hemmer, ARB:

Bei Anwendung von Eplerenon in Kombination mit einem ACE-Hemmer und/oder einem ARB ist das Risiko einer Hyperkaliämie möglicherweise erhöht. Daher wird eine engmaschige Kontrolle der Serumkaliumwerte und der Nierenfunktion insbesondere bei Patienten mit Risiko für eine eingeschränkte Nierenfunktion, wie etwa älteren Patienten, empfohlen. Die Dreifachkombination eines ACE-Hemmers und eines ARB zusammen mit Eplerenon darf nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3. und 4.4).

Lithium

Arzneimittelinteraktionsstudien mit Lithium und Eplerenon sind bisher nicht erfolgt. Es liegen jedoch Berichte über eine Lithiumtoxizität bei Patienten vor, die Lithium zusammen mit Diuretika und ACE-Hemmern erhielten (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Gabe von Eplerenon und Lithium sollte vermieden werden. Wird die kombinierte Gabe als notwendig erachtet, sollten die Plasmakonzentrationen von Lithium überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ciclosporin, Tacrolimus

Ciclosporin und Tacrolimus können zu Nierenfunktionsstörungen führen und erhöhen das Hyperkaliämie-Risiko. Die gemeinsame Gabe von Eplerenon und Ciclosporin bzw. Tacrolimus ist zu vermeiden. Wird die Gabe von Ciclosporin und Tacrolimus während einer Behandlung mit Eplerenon in einer solchen Kombination als notwendig erachtet, ist eine engmaschige Kontrolle von Serumkalium und Nierenfunktion zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.4).

Nichtsteroidale Antiphlogistika (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. 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 Hyperkaliämie-Risiko. Eine Überwachung des Serumkaliumspiegels und der Nierenfunktion ist besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und bei älteren Patienten erforderlich.

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

Werden Alpha-1-Blocker und Eplerenon in Kombination eingesetzt, 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 gleichzeitige Verabreichung dieser Arzneimittel mit Eplerenon erhöht möglicherweise die antihypertensive Wirkung und das Risiko einer orthostatischen Hypotonie.

Glucocorticoide, Tetracosactid

Die Gabe dieser Wirkstoffe zusammen mit Eplerenon kann die antihypertensive Wirkung verringern (Natrium- und Flüssigkeitsretention).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Eplerenon kein Hemmer der Isoenzyme CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 oder CYP3A4 ist. Eplerenon ist weder ein Substrat noch Hemmer des P-Glykoproteins.

Digoxin

Die systemische Digoxin-Konzentration (AUC) steigt um 16 % (90%-KI: 4 %–30 %), wenn es zusammen mit Eplerenon verabreicht wird. Vorsicht ist geboten, wenn Digoxin im Bereich der Obergrenze des therapeutischen Bereichs dosiert wird.

Warfarin

Es wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Warfarin beobachtet. Vorsicht ist geboten, wenn Warfarin im Bereich der Obergrenze des therapeutischen Bereichs dosiert wird.

CYP3A4-Substrate

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

CYP3A4-Hemmer

- Starke CYP3A4-Hemmer: Signifikante pharmakokinetische Wechselwirkungen können dann auftreten, wenn Eplerenon gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die das CYP3A4-Isoenzym hemmen. Ein starker CYP3A4-Hemmer (Ketoconazol 200 mg zweimal täglich) 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 oder Nefazodon 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 Anstiegen der AUC in der genannten Reihenfolge von 98 % bis zu 187 %. Die Eplerenon-Dosis sollte daher bei gleichzeitiger Gabe von schwachen bis mäßigen CYP3A4-Hemmern 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, könnte eine ausgeprägtere Verringerung der AUC von Eplerenon auftreten. Aufgrund des Risikos einer herabgesetzten Wirksamkeit von Eplerenon wird die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4-Induktoren (Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut) mit Eplerenon nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Antazida

Gemäß den Ergebnissen einer klinischen Pharmakokinetikstudie sind keine signifikanten Wechselwirkungen zu erwarten, wenn Antazida zusammen mit Eplerenon gegeben werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Eplerenon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Trächtigkeit, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Vorsicht ist bei der Verabreichung von Eplerenon bei Schwangeren geboten.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Eplerenon beim Menschen nach oraler Anwendung in die Muttermilch übergeht. Präklinische Daten zeigen jedoch, dass Eplerenon und/oder seine Metaboliten in der Milch von Ratten wiedergefunden werden und dass sich die gesäugten Jungtiere normal entwickelten. Wegen des unbekanntes Nebenwirkungspotenzials auf das gestillte Kind ist unter Berücksichtigung des Nutzens des Arzneimittels für die Mutter abzuwägen, ob abgestillt oder das Arzneimittel 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 Studien zu den Auswirkungen von Eplerenon auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Eplerenon verursacht keine Schläfrigkeit

oder Beeinträchtigung der kognitiven Funktion, doch sollte beim Führen von Fahrzeugen bzw. Bedienen von Maschinen beachtet werden, dass während der Behandlung Schwindel auftreten kann.

4.8 Nebenwirkungen

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

Die unten aufgeführten unerwünschten Ereignisse stehen entweder im vermuteten Zusammenhang mit der Behandlung und traten häufiger als unter Placebo auf, oder sind schwerwiegend und traten deutlich häufiger als unter Placebo auf, oder wurden nach Markteinführung beobachtet. Die Nebenwirkungen sind nach Organsystemen und ihrer absoluten Häufigkeit aufgelistet.

Die Häufigkeiten sind 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 aufgrund 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> <i>Gelegentlich</i>	Hyperkaliämie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), Hypercholesterinämie Hyponatriämie, Dehydrierung, Hypertriglyzeridämie
Psychiatrische Erkrankungen <i>Häufig</i>	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems <i>Häufig</i> <i>Gelegentlich</i>	Synkope, Schwindel, Kopfschmerzen Hypästhesie
Herzerkrankungen <i>Häufig</i> <i>Gelegentlich</i>	Linksherzinsuffizienz, Vorhofflimmern Tachykardie
Gefäßerkrankungen <i>Häufig</i> <i>Gelegentlich</i>	Hypotonie arterielle Thrombose in den Extremitäten, orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums <i>Häufig</i>	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts <i>Häufig</i>	Durchfall, Übelkeit, Obstipation, Erbrechen

<i>Gelegentlich</i>	Flatulenz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes <i>Häufig</i> <i>Gelegentlich</i>	Ausschlag, Pruritus Angioödem, Hyperhidrosis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen <i>Häufig</i> <i>Gelegentlich</i>	Muskelspasmen, Rückenschmerzen Skelettmuskelschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege <i>Häufig</i>	Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Leber- und Gallenerkrankungen <i>Gelegentlich</i>	Cholezystitis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse <i>Gelegentlich</i>	Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort <i>Häufig</i> <i>Gelegentlich</i>	Asthenie Unwohlsein
Untersuchungen <i>Häufig</i> <i>Gelegentlich</i>	Blutharnstoff erhöht, Serumkreatinin erhöht Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor vermindert, Glukosewert erhöht

In der Studie EPHEBUS gab es in der Gruppe mit deutlich älteren Patienten (≥ 75 Jahre) zahlenmäßig mehr Schlaganfälle. Der Unterschied zwischen der Eplerenon-Gruppe (30) und Placebo-Gruppe (22) bezüglich der Zahl der Schlaganfälle war jedoch nicht signifikant. In der Studie EMPHASIS-HF betrug die Zahl der Schlaganfälle bei den deutlich älteren Patienten (≥ 75 Jahre) in der Eplerenon-Gruppe 9 und in der Placebo-Gruppe 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

Bisher wurden keine Fälle von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit einer Überdosis von Eplerenon beim Menschen berichtet. Es ist anzunehmen, dass die wahrscheinlichsten Symptome einer Überdosierung beim Menschen Hypotonie bzw. Hyperkaliämie sind. Eplerenon kann nicht durch Hämodialyse entfernt werden. Es wird zum großen Teil an Aktivkohle gebunden. Bei symptomatischer Hypotonie muss eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden. Kommt es zur Entwicklung einer Hyperkaliämie, sind übliche Therapiemaßnahmen einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Aldosteronantagonisten, ATC-Code: C03DA04

Wirkmechanismus

Im Vergleich zur Bindung an rekombinante, humane Glucocorticoid-, Progesteron- und Androgenrezeptoren bindet Eplerenon vergleichsweise selektiv an rekombinante humane Mineralocorticoidrezeptoren. Eplerenon hemmt die Bindung von Aldosteron, einem Schlüsselhormon im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), das an der Blutdruckregulation und der Pathophysiologie von kardiovaskulären Erkrankungen beteiligt ist.

Pharmakodynamische Wirkungen

Es wurde gezeigt, dass Eplerenon zu einem anhaltenden Anstieg des Plasmarenins und des Serumaldosterons führt, beruhend auf der Hemmung des negativen regulatorischen Feedbacks von Aldosteron auf die Reninsekretion. Die resultierende erhöhte Plasmareninaktivität und die Spiegel von zirkulierendem Aldosteron beeinträchtigen die Wirkung von Eplerenon nicht.

In Dosisfindungsstudien bei chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassifikation II bis IV) führte die zusätzliche Gabe von Eplerenon zur Standardtherapie zu einem erwarteten dosisabhängigen Anstieg von Aldosteron. Ebenso führte in einer kardioresnalen Substudie der EPHEBUS-Studie die Therapie mit Eplerenon zu einem signifikanten Aldosteronanstieg. Die Ergebnisse bestätigen die Blockierung der Mineralocorticoidrezeptoren in diesen Patientengruppen.

Eplerenon wurde in der EPHEBUS-Studie untersucht. Die EPHEBUS-Studie war eine 3-jährige, placebokontrollierte Doppelblindstudie mit 6.632 Probanden mit akutem MI, linksventrikulärer Dysfunktion (gemessen durch die linksventrikuläre Auswurfraction [LVEF] $\leq 40\%$) und klinischen Anzeichen von Herzinsuffizienz. Diese Probanden erhielten eine Initialdosis von einmal täglich 25 mg Eplerenon bzw. Placebo innerhalb von 3 bis 14 Tagen (durchschnittlich 7 Tage) nach einem akuten Myokardinfarkt zusätzlich zur Standardtherapie. Die Dosis wurde nach 4 Wochen auf die Zieldosis von 50 mg einmal täglich gesteigert, wenn sie Serumkaliumwerte von $< 5,0$ mmol/l aufwiesen. Während der Studie erhielten die Probanden eine Standardtherapie aus Acetylsalicylsäure (92 %), ACE-Hemmern (90 %), Betablockern (83 %), Nitraten (72 %), Schleifendiuretika (66 %) oder HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (60 %).

In der EPHEBUS-Studie waren die co-primären Endpunkte Gesamtmortalität jeglicher Ursache und der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität oder kardiovaskulärer Hospitalisierung. Unter Eplerenon verstarben 14,4 % der Probanden und unter Placebo 16,7 % der Probanden (alle Ursachen), während 26,7 % der Probanden mit Eplerenon und 30,0 % unter Placebo den kombinierten Studienendpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität oder kardiovaskulärer Hospitalisierung erfüllten. Somit verringerte Eplerenon in der EPHEBUS-Studie im Vergleich zu Placebo das Risiko der Gesamtsterblichkeit jeglicher Ursache um 15 % (RR: 0,85; 95 %-Konfidenzintervall: 0,75 bis 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 %-Konfidenzintervall: 0,79 bis 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 Probanden < 75 Jahren. Der Nutzen dieser Therapie bei Probanden über 75 Jahren ist unklar. Im Vergleich zu Placebo verbesserte sich bei einem statistisch signifikant größeren Teil der Probanden, die Eplerenon erhielten, die NYHA-Klassifikation bzw. blieb stabil. Eine Hyperkaliämie trat in der Eplerenon-Gruppe bei 3,4 % und in der Placebo-Gruppe bei 2,0 % ($p < 0,001$) auf. Die Inzidenz von Hypokaliämie betrug in der Eplerenon-Gruppe 0,5 % und in der Placebo-Gruppe 1,5 % ($p < 0,001$).

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

Die Studie EMPHASIS-HF untersuchte die Wirkung von Eplerenon auf die klinischen Ergebnisse bei Probanden mit systolischer Herzinsuffizienz und leichten Symptomen (Funktionsklasse II nach NYHA) bei Anwendung zusätzlich zu einer Standardtherapie.

Probanden wurden in die Studie aufgenommen, wenn sie mindestens 55 Jahre alt waren, eine LVEF von $\leq 30\%$ oder eine LVEF von $\leq 35\%$ zusätzlich zu einer QRS-Dauer von > 130 ms aufwiesen und entweder in den 6 Monaten vor dem Einschluss 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 nach 4 Wochen auf 50 mg einmal täglich erhöht, sofern der Serumkaliumspiegel $< 5,0$ mmol/l betrug. Lag die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) hingegen bei 30 - 49 ml/min/1,73 m², wurde Eplerenon mit einer Initialdosis von 25 mg jeden 2. Tag verabreicht und die Dosis dann auf 25 mg einmal täglich gesteigert.

Insgesamt wurden 2.737 Probanden für eine Behandlung mit Eplerenon oder Placebo randomisiert (doppelblind) einschließlich einer Baseline-Therapie mit Diuretika (85 %), ACE-Hemmern (78 %), Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern (19 %), Betablockern (87 %), Antithrombotika (88 %), Lipidsenkern (63 %) und Digitalisglykosiden (27 %).

Die mittlere LVEF betrug $\sim 26\%$ und die mittlere QRS-Dauer lag bei ~ 122 ms. Die meisten Probanden (83,4 %) waren zuvor innerhalb der letzten 6 Monate vor der Randomisierung aus kardiovaskulären Gründen hospitalisiert gewesen, davon etwa 50 % aufgrund von Herzinsuffizienz. In etwa 20 % der Probanden hatten implantierbare Defibrillatoren oder standen unter kardialer Resynchronisierungstherapie.

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

Der sekundäre Endpunkt – Mortalität jeglicher Ursache – wurde von 171 (12,5 %) Probanden in der Eplerenon-Gruppe und 213 (15,5 %) Probanden in der Placebo-Gruppe erreicht (RR 0,76; 95 %-Konfidenzintervall 0,62 bis 0,93; $p = 0,008$). Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursachen wurde bei 147 (10,8 %) Probanden in der Eplerenon-Gruppe und bei 185 (13,5 %) Probanden in der Placebo-Gruppe berichtet (RR 0,76; 95 %-Konfidenzintervall 0,61 bis 0,94; $p = 0,01$).

Während der Studie wurde eine Hyperkaliämie (Serumkaliumspiegel $> 5,5$ mmol/l) bei 158 (11,8 %) Probanden in der Eplerenon-Gruppe und 96 (7,2 %) Probanden in der Placebo-Gruppe beobachtet ($p < 0,001$). Hypokaliämien, definiert als Serumkaliumspiegel $< 4,0$ mmol/l, traten unter Eplerenon statistisch weniger häufig auf als unter Placebo (38,9 % für Eplerenon im Vergleich zu 48,4 % für Placebo, $p < 0,0001$).

Kinder und Jugendliche:

Untersuchungen zu Eplerenon bei Kindern und Jugendlichen mit Herzinsuffizienz wurden bisher nicht durchgeführt.

In einer 10-wöchigen Studie an Kindern und Jugendlichen mit Hypertonie (Altersbereich: 4 bis 16 Jahre, $n = 304$) bewirkte Eplerenon in Dosen (25 mg täglich bis 100 mg täglich), die zu vergleichbaren Expositionen wie bei Erwachsenen führten, keine effektive Blutdrucksenkung. In dieser Studie sowie in einer einjährigen Studie zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen mit 149 Probanden (Alter 5 bis 17 Jahre) zeigte sich ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie das von

Erwachsenen. Studien zu Eplerenon bei Probanden mit Hypertonie im Alter unter 4 Jahren wurden nicht durchgeführt, da Untersuchungen bei älteren pädiatrischen Probanden eine mangelnde Wirksamkeit aufzeigten (siehe Abschnitt 4.2). Auswirkungen (langfristige) jeglicher Art auf den Hormonstatus von Kindern und Jugendlichen wurden bisher nicht untersucht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Eplerenon nach oraler Verabreichung einer 100-mg-Tablette beträgt 69 %. Plasmaspitzenpiegel werden nach ca. 1,5 bis 2 Stunden erreicht. Die Plasmaspitzenkonzentrationen (C_{\max}) sowie die AUC-Werte sind dosisproportional für Dosierungen von 10 mg bis 100 mg und weniger als proportional bei Dosierungen über 100 mg. Ein Steady State wird innerhalb von 2 Tagen erreicht. Die Resorption ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Eplerenon beträgt etwa 50 %, das hauptsächlich an Alpha-1-Säure-Glykoproteine bindet. 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. Aktive Metaboliten von Eplerenon wurden im Plasma des Menschen nicht gefunden.

Elimination

Im Urin und den Fäzes werden weniger als 5 % einer Eplerenon-Dosis als unveränderter Wirkstoff wiedergefunden. Nach einer oralen Einzeldosis des radioaktiv markierten Wirkstoffs wurden ca. 32 % mit den Fäzes ausgeschieden und etwa 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, 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 unterschied sich nicht signifikant zwischen Männern und Frauen. Im Steady State wiesen ältere Menschen eine Erhöhung der C_{\max} (22 %) und der AUC-Werte (45 %) im Vergleich zu jüngeren Menschen (18 bis 45 Jahre) auf. Bei Menschen mit schwarzer Hautfarbe waren im Steady State die C_{\max} um 19 % und die AUC-Werte um 26 % erniedrigt (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Ein populationsbasiertes pharmakokinetisches Modell für die Eplerenon-Konzentrationen aus zwei Studien an 51 pädiatrischen Probanden mit Hypertonie im Alter von 4 bis 16 Jahren ergab, dass das Körpergewicht einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Verteilungsvolumen von Eplerenon hat, nicht jedoch auf dessen Clearance. Bei schwereren pädiatrischen Patienten entsprechen Verteilungsvolumen und Spitzenwirkstoffexposition von Eplerenon voraussichtlich den entsprechenden Werten eines Erwachsenen vergleichbaren Körpergewichts; bei einem leichteren Patienten von 45 kg Körpergewicht liegt das Verteilungsvolumen etwa 40 % niedriger, die Spitzenexposition liegt voraussichtlich über der typischer Erwachsener. Die Einleitung der Eplerenon-Behandlung erfolgte bei pädiatrischen Patienten mit einer Dosis von 25 mg täglich, die nach 2 Wochen auf 25 mg zweimal täglich und – bei entsprechender klinischer Indikation – schließlich auf 50 mg zweimal täglich gesteigert wurde. Nach diesen Dosen lagen die höchsten bei pädiatrischen Patienten beobachteten Eplerenon-Konzentrationen nicht wesentlich über denen von Erwachsenen, bei denen die Therapie mit einer Dosis von 50 mg täglich begonnen wurde.

Niereninsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Eplerenon wurde bei Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden der Niereninsuffizienz und bei Patienten unter Hämodialyse untersucht. Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren die AUC-Werte und die C_{\max} im Steady State bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz um 38 % bzw. 24 % erhöht, bei Patienten unter Hämodialyse um 26 % bzw. 3 % verringert. Zwischen der Plasmaclearance von Eplerenon und der Kreatinin-Clearance wurde keine Korrelation beobachtet.

Eplerenon ist nicht hämodialysierbar (siehe Abschnitt 4.4).

Leberinsuffizienz

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

Herzinsuffizienz

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

In Studien zur Toxizität nach Mehrfachgabe entwickelte sich bei Ratten und Hunden bei Expositionen, die geringfügig über der klinischen Exposition lagen, eine Prostataatrophie. Die Veränderungen der Prostata gingen nicht mit negativen funktionalen Veränderungen einher. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Croscarmellose-Natrium (E468)
Hypromellose (E464)
Natriumdodecylsulfat
Talkum (E553b)
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Hypromellose (E464)
Polysorbat 80 (E433)
Macrogol 400
Titandioxid (E171)
Eisenoxid, gelb (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

PVC/Aluminium-Blisterpackungen

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 oder 100 Filmtabletten

Unit-Dose-Packungseinheiten mit 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1 oder 100 x 1 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung erforderlich.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z. Nr.: Eplerenon Actavis 25 mg Filmtabletten: 136055

Z. Nr.: Eplerenon Actavis 50 mg Filmtabletten: 136056

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10.03.2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04.02.2017

10. STAND DER INFORMATION

06.2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.