

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Eplerenon STADA® 25 mg Filmtabletten
 Eplerenon STADA® 50 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eplerenon STADA® 25 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 25 mg Eplerenon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 35,08 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4)).

Eplerenon STADA® 50 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 50 mg Eplerenon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

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 STADA® 25 mg Filmtabletten

Weiß bis fast weiß, runde, bikonvexe Filmtablette mit einem Durchmesser von ca. 6 mm und der Prägung „CG3“ auf einer Seite.

Eplerenon STADA® 50 mg Filmtabletten

Weiß bis fast weiß, runde, bikonvexe Filmtablette mit einem Durchmesser von ca. 8 mm und der Prägung „CG4“ auf einer Seite.

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 ≤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 ≤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 MI

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 ge-

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 bis 5,4 | Keine | Keine Veränderung |
| 5,5 bis 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 |

steigert werden, vorzugsweise innerhalb von 4 Wochen. Die Behandlung mit Eplerenon sollte üblicherweise innerhalb von 3 bis 14 Tagen nach einem akuten MI 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 1. Behandlungswoche, 1 Monat nach Therapiebeginn oder nach einer Dosisanpassung bestimmt werden. Danach müssen die Kaliumwerte je nach Bedarf in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

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

Nach Absetzen von Eplerenon aufgrund von Serumkaliumwerten ≥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 gefallen sind.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eplerenon bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Wegen einer altersbedingten Abnahme der Nierenfunktion ist bei älteren Patienten das Risiko einer Hyperkaliämie erhöht. Dieses Risiko kann zusätzlich erhöht sein, wenn eine Begleiterkrankung in Verbindung mit gesteigerter systemischer Wirkstoffbelastung, 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 Initialdosis erforderlich. Eine regelmäßige Kontrolle der Serumkaliumwerte mit Dosisanpassung gemäß Tabelle 1 wird empfohlen.

Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) sollten als Initialdosis 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.

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. 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).

Begleittherapie

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 Dosierung darf 25 mg einmal täglich nicht überschreiten (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 kaliumsparende Diuretika oder starke CYP3A4-Hemmer (z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Nelfinavir, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon) erhalten (siehe Abschnitt 4.5),
- Kombination eines Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmers und eines Angiotensinrezeptor-Blockers (ARB) mit 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 dem Risiko 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 Hyperkaliämie-Risikos wird die Gabe von Kaliumergänzungsmitteln nach Beginn der Therapie mit Eplerenon nicht empfohlen. Eine Verringerung der Eplerenon-Dosis führte zu einer Erniedrigung der Kaliumwerte. In einer Studie konnten durch die Gabe von Hydrochlorothiazid zusätzlich zu Eplerenon die erhöhten Kaliumwerte wieder ausgeglichen werden.

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz 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 Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) 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 hämodialysierbar.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klassen A und B) wurde keine Erhöhung der Serumkaliumwerte über 5,5 mmol/l beobachtet. Die Elektrolytwerte müssen bei Patienten mit leicht-

ter bis mäßiger Leberinsuffizienz kontrolliert werden. Die Gabe von Eplerenon bei 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 und Tacrolimus müssen unter der Behandlung mit Eplerenon vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Eplerenon STADA® nicht einnehmen.

Natrium

Eplerenon STADA® enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium 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 Hyperkaliämie-Risikos darf Eplerenon nicht Patienten gegeben werden, die andere kaliumsparende Diuretika und Kaliumpräparate erhalten (siehe Abschnitt 4.3). Kaliumsparende Diuretika können auch die Wirkung von Antihypertensiva und anderen Diuretika potenzieren.

ACE-Hemmer, ARB

Das Risiko einer 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 eingeschränkte 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 Arzneimittelinteraktionsstudien 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 Hyperkaliämie-Risiko. 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 engmaschige Kontrolle von Serumkalium und Nierenfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR)

Bei Risikopatienten (ältere, dehydrierte Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion, die Diuretika einnehmen) kann aufgrund einer verminderten glomerulären Filtration (Hemmung der gefäßerweiternden Prostaglandine durch Nichtsteroidale Antiphlogistika) akutes Nierenversagen auftreten. Diese Effekte sind im Allgemeinen reversibel. Außerdem kann es zu einer Verminderung der blutdrucksenkenden Wirkung führen. Sorgen Sie für eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr beim Patienten und überwachen Sie die Nierenfunktion zu Beginn der Behandlung und regelmäßig während der Kombination (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Trimethoprim

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

Alphablocker (z.B. Prazosin, Alfuzosin)

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

Trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika, Amifostin, Baclofen

Die Begleitmedikation mit diesen Arzneimitteln kann möglicherweise die antihypertensive Wirkung und das Risiko einer orthostatischen Hypotonie verstärken.

Glukokortikoide, Tetracosactid

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

In-vitro-Studien zeigen, dass Eplerenon kein Hemmer der CYP1A2-, CYP2C19-, CYP2C9, CYP2D6- oder CYP3A4-Isoenzyme ist. Eplerenon ist kein Substrat oder Hemmer des P-Glykoproteins.

Digoxin

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

Warfarin

Es wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Warfarin beobachtet. Vorsicht ist geboten, wenn Warfarin knapp am oberen Limit des therapeutischen Bereichs dosiert wird.

CYP3A4-Substrate

Die Ergebnisse von Pharmakokinetikstudien mit CYP3A4-Testsubstanzen, 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-Enzym 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 und 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 einem Anstieg der AUC in der genannten Reihenfolge von 98% bis zu 187%. Bei gleichzeitiger Gabe von schwachen bis mäßigen CYP3A4-Hemmern mit Eplerenon sollte 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 einer verringerten 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

Aufgrund von 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 aussagekräftigen Daten zur Anwendung 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 sollte bei Schwangeren nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Eplerenon 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 sich die gesäugten Jungtiere normal entwickeln. Wegen des unbekanntenen Nebenwirkungspotenzials auf das gestillte Kind sollte, unter Berücksichtigung des Nutzens des Arzneimittels für die Mutter, entschieden werden, ob abgestellt oder das Arzneimittel abgesetzt werden soll.

Fertilität

Es liegen keine humanmedizinischen Daten zur Fertilität 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 das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Eplerenon verursacht keine Schläfrigkeit oder Beeinträchtigung der kognitiven Funktion. Beim Führen von Fahrzeugen bzw. Bedienen von Maschinen sollte jedoch beachtet werden, dass während der Behandlung Benommenheit auftreten kann.

4.8 Nebenwirkungen

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

Die in Tabelle 2 aufgeführten Nebenwirkungen stehen entweder in wahrscheinlicher Zusammenhang mit der Behandlung und traten häufiger als unter Placebo auf, oder sie sind schwerwiegend und traten deutlich

Tabelle 2: Nebenwirkungshäufigkeiten in placebokontrollierten Studien mit Eplerenon

| MedDRA-Systemorganklasse | Nebenwirkung |
|---|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | |
| Gelegentlich | Pyelonephritis, Infektion, Pharyngitis |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | |
| Gelegentlich | Eosinophilie |
| Endokrine Erkrankungen | |
| Gelegentlich | Hypothyreose |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | |
| Häufig Gelegentlich | Hyperkaliämie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), Hypercholesterinämie Hyponatriämie, Dehydrierung, Hypertriglyzeridämie |
| Psychiatrische Erkrankungen | |
| Häufig | Schlaflosigkeit |
| Erkrankungen des Nervensystems | |
| Häufig Gelegentlich | Schwindel, Synkope, Kopfschmerzen Hypästhesie |
| Herzerkrankungen | |
| Häufig Gelegentlich | Linksherzinsuffizienz, Vorhofflimmern Tachykardie |
| Gefäßerkrankungen | |
| Häufig Gelegentlich | Hypotonie arterielle Thrombose in den Gliedmaßen, orthostatische Hypotonie |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | |
| Häufig | Husten |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | |
| Häufig Gelegentlich | Diarrhö, Übelkeit, Obstipation, Erbrechen Flatulenz |
| Leber- und Gallenerkrankungen | |
| Gelegentlich | Cholezystitis |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | |
| Häufig Gelegentlich | Ausschlag, Pruritus Hyperhidrosis, Angioödem |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | |
| Häufig Gelegentlich | Muskelspasmen, Rückenschmerzen Skelettmuskelschmerzen |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | |
| Häufig | Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitte 4.4. und 4.5) |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | |
| Gelegentlich | Gynäkomastie |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | |
| Häufig Gelegentlich | Asthenie Unwohlsein |
| Untersuchungen | |
| Häufig Gelegentlich | erhöhter Blutharnstoffwert, erhöhter Serumkreatininwert verminderter Wert für den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor, erhöhter Glukosewert |

häufiger als unter Placebo auf, oder sie wurden nach der Markteinführung beobachtet. Die Nebenwirkungen sind nach Organsystemen und ihrer absoluten Häufigkeit gereiht. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert:

sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

In der EPHEMUS-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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
 D-53175 Bonn
 Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Beim Menschen wurden bisher keine Fälle von Nebenwirkungen in Verbindung mit einer Überdosis 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: Aldosteronantagonisten
 ATC-Code: C03DA04

Wirkmechanismus

Im Vergleich zur Bindung an rekombinante, humane Glukokortikoid-, Progesteron- und Androgen-Rezeptoren bindet Eplerenon vergleichsweise selektiv an rekombinante humane Mineralokortikoid-Rezeptoren. Es hemmt die Bindung von Aldosteron an die Mineralokortikoid-Rezeptoren. Aldosteron ist ein Schlüsselhormon im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), das an der Blutdruckregulation und der Pathophysiolo-

gie von kardiovaskulären Erkrankungen beteiligt ist.

Pharmakodynamische Wirkungen

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

In Dosisfindungsstudien zur chronischen Herzinsuffizienz (NYHA-Klassifikation II–IV) führte die zusätzliche Gabe von Eplerenon zur Standardtherapie zu dem erwarteten dosisabhängigen Anstieg von Aldosteron. Genauso führte in einer kardio-renalen Unterstudie der EPHEMUS-Studie die Therapie mit Eplerenon zu einem signifikanten Aldosteronanstieg. Die Ergebnisse bestätigen die Blockierung der Mineralokortikoid-Rezeptoren in diesen Patientengruppen.

Eplerenon wurde in der EPHEMUS-Studie untersucht. Die EPHEMUS-Studie war eine dreijährige, placebokontrollierte Doppelblindstudie mit 6.632 Patienten mit akutem Myokardinfarkt (MI), linksventrikulärer Dysfunktion (gemessen durch die linksventrikuläre Auswurfraction [LVEF] $< 40\%$) und klinischen Anzeichen von Herzinsuffizienz. 3 bis 14 Tage (durchschnittlich 7 Tage) nach einem akuten Myokardinfarkt erhielten diese Patienten Eplerenon oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. Die Anfangsdosierung betrug 25 mg einmal täglich mit Titrierung auf die Zieldosis von 50 mg einmal täglich nach 4 Wochen, falls das Serumkalium $< 5,0$ mmol/l betrug. Während der Studie erhielten die Patienten eine Standardtherapie aus Acetylsalicylsäure (92%), ACE-Hemmern (90%), Betablockern (83%), Nitraten (72%), Schleifendiuretika (66%) oder HMG-CoA-Reduktasehemmern (60%).

In der EPHEMUS-Studie waren die co-primären Endpunkte 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 EPHEMUS-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 eines kardiovaskulären Todes bzw. einer kardiovaskulären Hospitalisierung wurde durch Eplerenon um 13% verringert (RR 0,87; 95% Konfidenzintervall, 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 < 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. Eine Hyperkaliämie trat in der Eplerenon-Gruppe bei 3,4% und in der Placebo-Gruppe bei 2,0% ($p < 0,001$) auf. Eine Hypokaliämie trat in der Eplerenon-Gruppe bei 0,5% und in der Placebo-Gruppe bei 1,5% ($p < 0,001$) auf.

Bei 147 Probanden, die auf Veränderungen im EKG 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 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 Auswurfraction (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-Typnatriuretischem 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 hingegen 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 2.737 Patienten für eine Behandlung mit Eplerenon oder Placebo randomisiert (in doppelblinder Form), welche eine Baseline-Therapie mit Diuretika (85%), ACE-Hemmern (78%), Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern (19%), Betablockern (87%), Antithrombotika (88%), Lipidsenkern (63%) und Digitalisglykosiden (27%) aufwiesen. Die mittlere LVEF betrug $\sim 26\%$ und die mittlere QRS-Dauer war ~ 122 ms. Die meisten Patienten (83,4%) waren zuvor 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 Gründen oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz – trat bei 249 Patienten (18,3%) der Eplerenon-Gruppe und 356 Patienten (25,9%) 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 präspezifizierten Subgruppen übereinstimmend.

Der sekundäre Endpunkt Mortalität jeglicher Ursache wurde von 171 Patienten

(12,5%) in der Eplerenon-Gruppe und 213 Patienten (15,5%) in der Placebo-Gruppe erreicht (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 Verlauf 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 Placebo (38,9% für Eplerenon im Vergleich zu 48,4% für Placebo, $p < 0,0001$).

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Untersuchungen zu Eplerenon bei Kindern und Jugendlichen mit Herzinsuffizienz durchgeführt.

In einer 10-wöchigen Studie an pädiatrischen Patienten mit Hypertonie (Altersbereich: 4 bis 17 Jahre, $n = 304$) bewirkte Eplerenon in Dosen (25 mg täglich bis 100 mg täglich), die zu mit denen von Erwachsenen vergleichbaren Wirkstoffbelastungen führten, keine effektive Blutdrucksenkung. In dieser Studie sowie in einer 1-Jahres-Studie zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen an 149 Patienten zeigte sich ein Sicherheitsprofil vergleichbar mit dem von Erwachsenen. Untersuchungen zu Eplerenon bei Patienten mit Hypertonie im Alter unter 4 Jahren wurden nicht durchgeführt, da die Studie an älteren pädiatrischen Patienten einen Mangel an Wirksamkeit zeigte (siehe Abschnitt 4.2).

(Langfristige) Auswirkungen jeglicher Art auf den Hormonstatus von Kindern und Jugendlichen wurden nicht untersucht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Eplerenon beträgt nach oraler Verabreichung 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 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 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 bis 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 Eplerenon-Dosis als unveränderte Substanz wiedergefunden. Nach einer oralen Einzeldosis des radioaktiv markierten Wirkstoffs 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 unterschied sich nicht signifikant zwischen 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 Eplerenon-Konzentrationen aus zwei Studien an 51 pädiatrischen Patienten mit Hypertonie 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 Spitzenwirkstoffbelastung 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 Spitzenwirkstoffbelastung liegt voraussichtlich über der typischer Erwachsener. Die Einleitung der Eplerenon-Behandlung erfolgte bei pädiatrischen Patienten mit 25 mg täglich, wobei die Dosis nach 2 Wochen auf 25 mg zweimal täglich und – bei entsprechender klinischer Indikation – letztlich auf 50 mg zweimal täglich erhöht wurde. Nach diesen Dosen lagen die höchsten bei pädiatrischen Patienten beobachteten Eplerenon-Konzentrationen nicht substanziiell über denen von Erwachsenen, bei denen die Therapieaufnahme mit 50 mg täglich erfolgte.

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 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 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-Klassen 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 Sicherheitspharmakologie, 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 (E 460a), Croscarmellose-Natrium (E 468), Hypromellose (E 464), Natriumdodecylsulfat, Talkum (E 553b), Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich] (E 470b).

Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Macrogol 4000.

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

PVC/Aluminium-Blisterpackung.

Eplerenon STADA® 25 mg Filmtabletten Originalpackung mit 10, 20, 50 und 100 Filmtabletten.

Eplerenon STADA® 50 mg Filmtabletten
Originalpackung mit 10, 20, 50 und 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummern

92330.00.00
92331.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. September 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
24. Juni 2016

10. Stand der Information

September 2022

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin