

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eplerenon Accord 25 mg Filmtabletten
Eplerenon Accord 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 25 mg Eplerenon.
Jede Tablette enthält 50 mg Eplerenon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 25-mg-Tablette enthält 19 mg Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4).

Jede 50-mg-Tablette enthält 38 mg Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

25-mg-Tablette: Gelbe, rautenförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „E1“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite. Die Filmtablette ist $7,20 \pm 0,3$ mm lang, $6,40 \pm 0,3$ mm breit und $3,15 \pm 0,3$ mm dick.

50-mg-Tablette: Gelbe, rautenförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „E2“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite. Die Filmtablette ist $9,00 \pm 0,3$ mm lang, $8,10 \pm 0,3$ mm breit und $4,25 \pm 0,3$ mm dick.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Eplerenon wird angewendet:

- zusätzlich zur Standardtherapie, einschließlich der Therapie mit Betablockern, zur Verringerung des kardiovaskulären Mortalitäts- und Morbiditätsrisikos bei stabilen Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion (LVEF ≤ 40 %) und klinischen Anzeichen einer Herzinsuffizienz nach kürzlichem Myokardinfarkt (MI).

- zusätzlich zu einer optimalen Standardtherapie zur Verringerung des kardiovaskulären Mortalitäts- und Morbiditätsrisikos 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 zwei Dosierungsstärken, 25 mg und 50 mg, zur Verfügung. Die maximale Dosis beträgt 50 mg täglich.

Patienten mit Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt:

Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 50 mg Eplerenon einmal täglich. Die Behandlung ist mit 25 mg einmal täglich zu beginnen und unter Berücksichtigung des Serumkaliumspiegels vorzugsweise innerhalb von 4 Wochen auf die Zieldosis von 50 mg einmal täglich aufzutitrieren (siehe Tabelle 1). Die Behandlung mit Eplerenon sollte üblicherweise innerhalb von 3 bis 14 Tagen nach einem akuten Myokardinfarkt einzuleiten.

Patienten mit (chronischer) Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II

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

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

Der Serumkaliumwert muss vor Beginn der Therapie mit Eplerenon, innerhalb der ersten Behandlungswoche sowie einen Monat nach Therapiebeginn bzw. nach einer Dosisanpassung bestimmt werden. Danach ist der Serumkaliumwert nach Bedarf in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren.

Nach Behandlungsbeginn muss die Dosis abhängig vom Serumkaliumspiegel angepasst werden (siehe Tabelle 1).

Nach Absetzen von Eplerenon aufgrund von Serumkaliumwerten $\geq 6,0$ mmol/l kann die Behandlung mit einer Dosis von 25 mg jeden zweiten Tag wieder aufgenommen werden, nachdem 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. Die derzeit

verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Aufgrund einer altersbedingten Abnahme der Nierenfunktion ist bei älteren Patienten das Risiko einer Hyperkaliämie erhöht. Dieses Risiko kann zusätzlich erhöht sein, wenn eine Begleiterkrankung vorliegt, die mit einer vermehrten systemischen Wirkstoffbelastung einhergeht; dies gilt insbesondere für eine leicht bis mäßig eingeschränkte Leberfunktion. Eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliumspiegels wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliumspiegels und eine entsprechende Dosisanpassung gemäß Tabelle 1 wird empfohlen.

Bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) sollte die Behandlung mit 25 mg jeden zweiten Tag begonnen und die Dosis entsprechend dem Kaliumspiegel angepasst werden (siehe Tabelle 1). Eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliumspiegels wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Zu Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min mit Herzinsuffizienz nach einem Myokardinfarkt liegen keine Erfahrungen vor. Bei diesen Patienten muss die Anwendung von Eplerenon mit Vorsicht erfolgen.

Dosen über 25 mg täglich wurden bei Patienten mit Kreatinin-Clearance < 50 ml/min nicht untersucht.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist die Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Eplerenon ist nicht dialysierbar.

Tabelle 1: Dosisanpassung nach Behandlungsbeginn

Serumkalium (mmol/l)	Vorgehensweise	Dosisanpassung
< 5,0	Erhöhung	von 25 mg jeden zweiten Tag auf 25 mg einmal täglich
		von 25 mg einmal täglich auf 50 mg einmal täglich
5,0 – 5,4	Keine Veränderung	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 zweiten Tag
		von 25 mg jeden zweiten Tag auf Behandlungspause
$\geq 6,0$	Behandlungspause	n.z.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Begleitende Behandlung

Bei gleichzeitiger Behandlung mit schwachen bis mäßigen CYP3A4-Hemmern, z. B. Amiodaron, Diltiazem und Verapamil, kann die Behandlung 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

Eplerenon kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Tabletten sind im Ganzen mit viel Wasser zu schlucken.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten mit einem Serumkaliumwert > 5,0 mmol/l zu Behandlungsbeginn
- Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (eGFR < 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 ACE (Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmers und eines Angiotensin-Rezeptor-Blockers (ARB) mit Eplerenon

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*Hyperkaliämie:*

Aufgrund des Wirkmechanismus kann unter der Behandlung mit Eplerenon eine Hyperkaliämie auftreten. Zu Beginn der Behandlung und nach einer Dosisanpassung müssen bei allen Patienten die Serumkaliumwerte kontrolliert werden. Danach werden regelmäßige Kontrollen empfohlen, besonders bei Patienten mit Hyperkaliämie-Risiko wie z. B. älteren Patienten, Patienten mit Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2) und Patienten mit Diabetes. Wegen des erhöhten Hyperkaliämie-Risikos wird die Anwendung von Kaliumergänzungsmitteln nach Beginn der Therapie mit Eplerenon nicht empfohlen. Es hat sich gezeigt, dass bei einer Verringerung der Eplerenon-Dosis auch die

Serumkaliumwerte sinken. In einer Studie konnten durch die Gabe von Hydrochlorothiazid zusätzlich zu Eplerenon die erhöhten Serumkaliumwerte ausgeglichen werden.

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

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, einschließlich diabetischer Mikroalbuminurie, müssen die Kaliumwerte regelmäßig kontrolliert werden. Das Risiko einer Hyperkaliämie nimmt mit abnehmender Nierenfunktion zu. Aus der EPHEUS-Studie (Eplerenon Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study) liegen nur begrenzte Daten zu Patienten mit Typ-2-Diabetes und Mikroalbuminurie vor, bei dieser kleinen Anzahl an Patienten wurde jedoch ein vermehrtes Auftreten von Hyperkaliämie beobachtet. Die Behandlung dieser Patienten sollte daher mit Vorsicht erfolgen. Eplerenon wird durch Hämodialyse nicht eliminiert.

Eingeschränkte Leberfunktion:

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse A und B) wurde keine Erhöhung der Serumkaliumwerte über 5,5 mmol/l beobachtet. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz müssen die Elektrolytwerte kontrolliert werden. Die Anwendung von Eplerenon bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wurde nicht untersucht und ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3).

CYP3A4-Induktoren:

Die gleichzeitige Gabe von Eplerenon und 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).

Die Anwendung von Eplerenon kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Eplerenon als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Lactose:

Die Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Eplerenon Accord nicht einnehmen.

Natrium:

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige WechselwirkungenPharmakodynamische Wechselwirkungen*Kaliumsparende Diuretika und Kaliumergänzungsmittel*

Wegen des erhöhten Hyperkaliämie-Risikos soll Eplerenon nicht bei Patienten angewendet werden, die andere kaliumsparende Diuretika und Kaliumergänzungsmittel einnehmen (siehe Abschnitt 4.3). Kaliumsparende Diuretika können auch die Wirkung von Antihypertensiva und anderen Diuretika potenzieren.

ACE-Hemmer, ARB

Das Risiko einer Hyperkaliämie kann steigen, wenn Eplerenon in Kombination mit einem ACE-Hemmer und/oder einem ARB angewendet wird. Daher wird eine engmaschige Kontrolle der Serumkaliumwerte und der Nierenfunktion empfohlen, insbesondere bei Patienten mit Risiko für eine eingeschränkte Nierenfunktion wie z. B. älteren Patienten. Es darf keine Dreifachkombination aus einem ACE-Hemmer, einem ARB und Eplerenon angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Lithium

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Lithium und Eplerenon durchgeführt. Bei Patienten, die Lithium zusammen mit Diuretika und ACE-Hemmern einnehmen, wurde jedoch über eine Lithiumtoxizität berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Eplerenon und Lithium ist zu vermeiden. Wenn eine gleichzeitige Gabe notwendig erscheint, müssen die Lithium-Plasmaspiegel überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ciclosporin, Tacrolimus

Ciclosporin und Tacrolimus können zu einer Einschränkung der Nierenfunktion und Erhöhung des Hyperkaliämie-Risikos führen. Daher ist die Anwendung von Eplerenon zusammen mit Ciclosporin oder Tacrolimus zu vermeiden. Wenn eine gleichzeitige Gabe von Ciclosporin oder Tacrolimus während der Behandlung mit Eplerenon erforderlich ist, wird eine engmaschige Kontrolle des Serumkaliumwerts und der Nierenfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Akutes Nierenversagen kann bei Risikopatienten (älteren, dehydrierten Patienten, die Diuretika einnehmen oder mit eingeschränkter Nierenfunktion) aufgrund einer verringerten glomerulären Filtration (Hemmung von gefäßerweiternden Prostaglandinen durch die Initiierung nicht-steroidaler entzündungshemmender Medikamente) auftreten. Diese Effekte sind in der Regel reversibel. Darüber hinaus kann es zu einer Verringerung der blutdrucksenkenden Wirkung kommen. Hydrieren Sie den Patienten und kontrollieren Sie die renale Funktion zu

Beginn der Behandlung und regelmäßig während der Kombinationstherapie (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Trimethoprim

Die gleichzeitige Anwendung von Trimethoprim und Eplerenon erhöht das Hyperkaliämie-Risiko. Daher müssen insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und bei älteren Patienten die Serumkaliumwerte und Nierenfunktion überwacht werden.

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

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

Trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika, Amifostin, Baclofen

Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Eplerenon kann möglicherweise die antihypertensive Wirkung und/oder eine orthostatische Hypotonie verstärkt werden.

Glukokortikoide, Tetracosactid

Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Eplerenon kann möglicherweise die antihypertensive Wirkung verringert sein (Natrium- und Flüssigkeitsretention).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

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

Digoxin

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Eplerenon nimmt die systemische Belastung (AUC) mit Digoxin um 16 % zu (90 % KI: 4 % – 30 %). Bei der Anwendung von Digoxin knapp am oberen Limit des therapeutischen Dosisbereichs ist Vorsicht geboten.

Warfarin

Es wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Warfarin beobachtet. Bei der Anwendung von Warfarin knapp am oberen Limit des therapeutischen Dosisbereichs ist Vorsicht geboten.

CYP3A4-Substrate

Die Ergebnisse von pharmakokinetischen Studien mit CYP3A4-Testsubstraten, z. B. Midazolam und Cispriid, zeigten keine signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig mit Eplerenon angewendet wurden.

CYP3A4-Inhibitoren

- Starke CYP3A4-Inhibitoren: Signifikante pharmakokinetische Wechselwirkungen können auftreten, wenn Eplerenon zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die das Enzym CYP3A4 hemmen. Ein starker CYP3A4-Hemmer (Ketocozazol 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 Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Nelfinavir, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Schwache bis mäßige CYP3A4-Inhibitoren: Die gleichzeitige Anwendung mit Erythromycin, Saquinavir, Amiodaron, Diltiazem, Verapamil und Fluconazol führte zu signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen und einem Anstieg der AUC in der genannten Reihenfolge der Inhibitoren von 98 % bis 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) und Eplerenon führte zu einer Verringerung der AUC von Eplerenon um 30 %. Bei stärkeren CYP3A4-Induktoren wie z. B. Rifampicin kann es zu einer ausgeprägteren Verringerung der AUC von Eplerenon kommen. Wegen des Risikos einer verringerten Wirksamkeit von Eplerenon wird die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4-Induktoren (Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut) und Eplerenon nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Antazida

Basierend auf den Ergebnissen einer klinischen pharmakokinetischen Studie sind bei gleichzeitiger Anwendung von Antazida und Eplerenon keine signifikanten Wechselwirkungen zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Eplerenon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben keine direkten oder indirekten negativen Auswirkungen auf die Trächtigkeit, embryofetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Bei Schwangeren ist Eplerenon mit Vorsicht anzuwenden.

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 Muttermilch von Ratten wiedergefunden werden und dass sich die gesäugten Jungtiere normal entwickelten. Wegen des unbekanntes Nebenwirkungspotenzials bei gestillten Säuglingen ist anhand des Nutzens des Arzneimittels für die Mutter zu entscheiden, ob abgestillt oder das Arzneimittel abgesetzt wird.

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 oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Eplerenon verursacht keine Schläfrigkeit oder Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten. Beim Führen von Fahrzeugen bzw. Bedienen von Maschinen ist jedoch zu berücksichtigen, dass während der Behandlung Schwindelgefühle auftreten können.

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 unerwünschten Ereignisse ähnlich wie unter Placebo.

Nachfolgend sind unerwünschte Ereignisse aufgeführt, von denen angenommen wird, dass sie mit der Behandlung in Zusammenhang stehen, oder die unter der Behandlung häufiger als unter Placebo auftraten oder während der Anwendungsbeobachtung gemeldet wurden. Die unerwünschten Ereignisse sind nach Organsystemen und ihrer absoluten Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind 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)

Siehe Tabelle 2 auf der folgenden Seite.

In der EPHESUS-Studie traten in der Gruppe der sehr alten Patienten (> 75 Jahre) Schlaganfälle numerisch häufiger auf. Es bestand jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von Schlaganfällen in der Eplerenon-Gruppe (30) und in der Placebogruppe (22). In der EMPHASIS-HF-Studie traten unter den sehr alten Patienten (≥ 75 Jahre) in der Eplerenon-Gruppe 9 Schlaganfälle und in der Placebogruppe 8 Schlaganfälle auf.

Tabelle 2: Häufigkeit von Nebenwirkungen in placebokontrollierten Studien mit Eplerenon

MedDRA-Systemorgan- klassen	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	Hyperkaliämie (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4) Hypercholesterinämie
Gelegentlich	Hyponatriämie, Dehydrierung, Hypertriglyceridämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schwindelgefühle, Synkope, Kopfschmerzen
Gelegentlich	Hypästhesie
Herzerkrankungen	
Häufig	linksventrikuläre Insuffizienz, Vorhofflimmern
Gelegentlich	Tachykardie
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypotonie
Gelegentlich	Arterielle Thrombose in den Gliedmaßen, orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Diarrhö, Übelkeit, Obstipation, Erbrechen
Gelegentlich	Flatulenz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hautausschlag, Juckreiz
Gelegentlich	Hyperhidrose, Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Muskelspasmen, Rückenschmerzen
Gelegentlich	Muskuloskeletale Schmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5)
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Cholezystitis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Asthenie
Gelegentlich	Unwohlsein
Untersuchungen	
Häufig	Erhöhter Blutharnstoffwert, erhöhter Serumkreatininwert
Gelegentlich	Verminderter epidermaler Wachstumsfaktor, erhöhter Blutglukosewert

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 keine Fälle von unerwünschten Ereignissen in Verbindung mit einer Überdosis von Eplerenon berichtet. Die wahrscheinlichsten zu erwartenden Symptome einer Überdosierung beim Menschen sind Hypotonie oder Hyperkaliämie. Eplerenon kann nicht durch Hämodialyse entfernt werden. Es wurde gezeigt, dass Eplerenon in hohem Maß an Aktivkohle bindet. Bei Auftreten einer symptomatischen Hypotonie ist eine unterstützende Behandlung einzuleiten. Im Falle einer Hyperkaliämie sind die üblichen Therapiemaßnahmen einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Aldosteron-Antagonisten, ATC-Code: C03DA04

Wirkmechanismus

Im Vergleich zur Bindung an rekombinante humane Glukokortikoid-, Progesteron- und Androgenrezeptoren bindet Eplerenon relativ selektiv an rekombinante humane Mineralokortikoid-Rezeptoren. Eplerenon 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 Pathophysiologie von kardiovaskulären Erkrankungen beteiligt ist.

Pharmakodynamische Wirkungen

Es wurde gezeigt, dass Eplerenon zu einem nachhaltigen Anstieg des Plasmarenins und des Serumaldosterons führt. Hierbei kommt es zu einer Hemmung des negativen regulatorischen Feedbacks von Aldosteron auf die Reninsekretion. Die daraus resultierende Erhöhung der Plasmareninaktivität und des zirkulierenden Aldosterons heben die Wirkung von Eplerenon nicht auf.

In Dosisfindungsstudien zur chronischen Herzinsuffizienz (NYHA-Klassifikation II–IV) bewirkte die Gabe von Eplerenon zusätzlich zur Standardtherapie den erwarteten dosisabhängigen Anstieg von Aldosteron. Ähnlich führte in einer kardiorenenalen Substudie der EPHEUS-Studie die Behandlung mit Eplerenon zu einem signifikanten Aldosteronanstieg. Die Ergebnisse bestätigen die Blockade des Mineralokortikoid-Rezeptors in diesen Patientengruppen.

Eplerenon wurde im Rahmen der EPHEUS-Studie untersucht. Die EPHEUS-Studie war eine dreijährige, placebokontrollierte Doppelblindstudie mit 6632 Patienten mit akutem Myokardinfarkt, linksventrikulärer Dysfunktion (linksventrikuläre Auswurf-fraktion [LVEF] \leq 40 %), und klinischen Anzeichen von Herzinsuffizienz. Die Patienten erhielten innerhalb von 3 bis 14 Tagen (median 7 Tage) nach einem

akuten Myokardinfarkt Eplerenon oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. Die Anfangsdosis betrug 25 mg einmal täglich und wurde nach 4 Wochen auf die Zieldosis von 50 mg einmal täglich aufgetitert, wenn der Serumkaliumwert $< 5,0$ 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 %).

Die beiden Cko-primären Endpunkte der EPHEBUS-Studie waren die Mortalität jeglicher Ursache und der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität oder kardiovaskulärer Hospitalisierung. 14,4 % der Patienten unter Eplerenon und 16,7 % der Patienten unter Placebo starben (jegliche Ursachen), während 26,7 % der Patienten unter Eplerenon und 30,0 % der Patienten unter Placebo den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität oder kardiovaskulärer Hospitalisierung erreichten. Somit verringerte Eplerenon in der EPHEBUS-Studie das Risiko für die Mortalität jeglicher Ursache im Vergleich zu Placebo um 15 % (RR 0,85; 95 % KI, 0,75–0,96; $p = 0,008$); diese Verringerung war hauptsächlich durch eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität bedingt. Das Risiko für kardiovaskuläre Mortalität oder kardiovaskuläre Hospitalisierung wurde durch Eplerenon um 13 % gesenkt (RR 0,87; 95 % KI, 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 der Behandlung mit Eplerenon wurde vor allem bei Patienten unter 75 Jahren nachgewiesen. Der Nutzen der Behandlung bei Patienten über 75 Jahren ist unklar. Bei einem statistisch signifikant größeren Teil der mit Eplerenon behandelten Patienten als in der Placebogruppe verbesserte sich die NYHA-Funktionsklasse bzw. blieb stabil. Die Inzidenz von Hyperkaliämie betrug 3,4 % in der Eplerenon-Gruppe gegenüber 2,0 % in der Placebogruppe ($p < 0,001$). Die Inzidenz von Hypokaliämie betrug 0,5 % in der Eplerenon-Gruppe gegenüber 1,5 % in der Placebogruppe ($p < 0,001$).

Bei 147 gesunden Probanden, die während pharmakokinetischer Studien auf Veränderungen im EKG untersucht wurden, wurden keine konsistenten Auswirkungen von Eplerenon auf die Herzfrequenz, die Dauer des QRS-Komplexes oder das PR- und QT-Intervall festgestellt.

In der EMPHASIS-HF-Studie wurde die Wirkung von Eplerenon zusätzlich zur Standardtherapie auf die klinischen Ergebnisse bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz und leichten Symptomen (NYHA-Funktionsklasse II) untersucht.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren mindestens 55 Jahre alt, hatten eine LVEF von ≤ 30 % oder

eine LVEF von ≤ 35 % zusätzlich zu einer QRS-Dauer von > 130 ms und waren entweder in den 6 Monaten vor dem Einschluss aus kardiovaskulären Gründen hospitalisiert gewesen oder hatten einen BNP (B-natriuretisches Peptid)-Plasmaspiegel von mindestens 250 pg/ml oder einen Plasmaspiegel von N-terminalem pro-BNP von mindestens 500 pg/ml bei Männern bzw. 750 pg/ml bei Frauen. Die Behandlung wurde mit 25 mg Eplerenon einmal täglich begonnen; falls der Serumkaliumwert $< 5,0$ mmol/l betrug, wurde die Dosis nach 4 Wochen auf 50 mg einmal täglich erhöht. Falls die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) 30–49 ml/min/1,73 m² betrug, wurde die Behandlung stattdessen mit 25 mg Eplerenon jeden zweiten Tag begonnen und die Dosis dann auf 25 mg einmal täglich erhöht.

Insgesamt 2737 Patienten wurden (doppelblind) für eine Behandlung mit Eplerenon oder Placebo zusätzlich zu einer Baseline-Therapie mit Diuretika (85 %), ACE-Hemmern (78 %), Angiotensin-II-Rezeptorblockern (19 %), Betablockern (87 %), Anti-thrombotika (88 %), Lipidsenkern (63 %) und Digitalisglykosiden (27 %) randomisiert. Die mittlere LVEF lag bei ca. 26 % und die mittlere QRS-Dauer bei ca. 122 ms. Die meisten Patienten (83,4 %) waren innerhalb der letzten 6 Monate vor der Randomisierung aus kardiovaskulären Gründen hospitalisiert gewesen, davon rund 50 % aufgrund von Herzinsuffizienz. Rund 20 % der Patienten hatten implantierbare Defibrillatoren oder wurden mit kardialer Resynchronisationstherapie behandelt.

Der primäre Endpunkt – Mortalität aus kardiovaskulären Gründen oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz – wurde von 249 (18,3 %) Patienten in der Eplerenon-Gruppe und 356 (25,9 %) Patienten in der Placebogruppe erreicht (RR 0,63, 95 % KI, 0,54–0,74; $p < 0,001$). Die Wirkung von Eplerenon auf die Ergebnisse für den primären Endpunkt war in allen zuvor festgelegten Subgruppen konsistent.

Der sekundäre Endpunkt – Mortalität jeglicher Ursache – trat bei 171 (12,5 %) Patienten in der Eplerenon-Gruppe und bei 213 (15,5 %) Patienten in der Placebogruppe ein (RR 0,76, 95 % KI, 0,62–0,93; $p = 0,008$). Mortalität aus kardiovaskulären Gründen wurde bei 147 (10,8 %) Patienten in der Eplerenon-Gruppe und bei 185 (13,5 %) Patienten in der Placebogruppe berichtet (RR 0,76, 95 % KI, 0,61–0,94; $p = 0,01$).

Während der Studie wurde eine Hyperkaliämie (Serumkaliumspiegel $> 5,5$ mmol/l) bei 158 (11,8 %) Patienten in der Eplerenon-Gruppe und bei 96 (7,2 %) Patienten in der Placebogruppe berichtet ($p < 0,001$). Eine Hypokaliämie – definiert als Serumkaliumspiegel $< 4,0$ mmol/l – war in der Eplerenon-Gruppe statistisch seltener als in der Placebogruppe (38,9 % unter Eplerenon versus 48,4 % unter Placebo, $p < 0,0001$).

Kinder und Jugendliche:

Eplerenon wurde bei Kindern und Jugendlichen mit Herzinsuffizienz nicht untersucht.

In einer 10-wöchigen Studie an Kindern und Jugendlichen mit Hypertonie (Alter vier bis 17 Jahre, $n = 304$) ergab Eplerenon in Dosen (von 25 mg bis zu 100 mg täglich), die zu einer ähnlichen Wirkstoffbelastung wie bei Erwachsenen führte, keine wirksame Blutdrucksenkung. In dieser Studie sowie in einer einjährigen pädiatrischen Sicherheitsstudie mit 149 Patienten war das Sicherheitsprofil mit dem von Erwachsenen vergleichbar. Es wurden keine Untersuchungen mit Eplerenon an Hypertoniepatienten unter vier Jahren durchgeführt, da die Studie mit älteren Kindern und Jugendlichen einen Mangel an Wirksamkeit gezeigt hatte (siehe Abschnitt 4.2).

(Langfristige) Auswirkungen auf den Hormonstatus von pädiatrischen Patienten wurden nicht untersucht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Eplerenon nach oraler Verabreichung einer 100-mg-Tablette beträgt 69 %. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden nach ca. 1,5 bis 2 Stunden erreicht. Sowohl die Spitzenkonzentrationen im Plasma (C_{max}) als auch die Fläche unter der Kurve (AUC) sind bei Dosierungen von 10 mg bis 100 mg dosisproportional und bei Dosierungen über 100 mg weniger als proportional. Ein Steady State wird innerhalb von 2 Tagen erreicht. Die Resorption wird nicht durch Nahrungsaufnahme beeinflusst.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Eplerenon beträgt etwa 50 %; die Bindung erfolgt hauptsächlich an das Alpha-1-Säure-Glykoprotein. Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State wird auf 42–90 l geschätzt. Eplerenon bindet nicht vorzugsweise an rote Blutkörperchen.

Biotransformation

Eplerenon wird hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert. Im menschlichen Plasma wurden keine aktiven Metaboliten von Eplerenon gefunden.

Elimination

Weniger als 5 % einer Eplerenondosis werden als unveränderte Substanz im Urin und in den Fäzes wiedergefunden. Nach einer oralen Einzeldosis des radioaktiv markierten Arzneimittels wurden rund 32 % der Dosis mit den Fäzes und rund 67 % über den Urin ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit von Eplerenon beträgt etwa 3 bis 6 Stunden. Die scheinbare Plasmaclearance liegt bei etwa 10 l/h.

Besondere Patientengruppen

Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit:

Die Pharmakokinetik einer Dosis von 100 mg Eplerenon einmal täglich wurde bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre), Männern und Frauen sowie bei Menschen schwarzer Hautfarbe untersucht. Die Pharmakokinetik von Eplerenon unterschied sich nicht signifikant zwischen Männern und Frauen. Im Steady State hatten ältere Probanden höhere C_{max} - (22 %) und AUC-Werte (45 %) als jüngere (18 bis 45 Jahre). Im Steady State lagen bei Patienten schwarzer Hautfarbe die C_{max} -Werte um 19 % und die AUC-Werte um 26 % niedriger (siehe Abschnitt 4.2.).

Kinder und Jugendliche

Ein populationspharmakokinetisches Modell für die Eplerenon-Konzentrationen aus zwei Studien mit 51 pädiatrischen Hypertoniepatienten zeigte, dass das Körpergewicht des Patienten einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Verteilungsvolumen von Eplerenon, nicht jedoch auf seine Clearance hat. Bei schwereren pädiatrischen Patienten ist zu erwarten, dass das Verteilungsvolumen und die maximale Wirkstoffbelastung von Eplerenon ähnlich wie bei Erwachsenen mit ähnlichem Körpergewicht sind; bei leichteren Patienten (45 kg) ist das Verteilungsvolumen etwa 40 % niedriger und die maximale Wirkstoffbelastung ist voraussichtlich höher als bei typischen Erwachsenen. Bei pädiatrischen Patienten wurde die Eplerenon-Behandlung mit 25 mg einmal täglich begonnen und die Dosis nach 2 Wochen auf 25 mg zweimal täglich und bei entsprechender klinischer Indikation schließlich auf 50 mg zweimal täglich erhöht; die höchsten bei diesen Dosen beobachteten Eplerenon-Konzentrationen bei pädiatrischen Patienten waren nicht wesentlich höher als bei Erwachsenen, bei denen die Behandlung mit 50 mg einmal täglich begonnen wurde.

Niereninsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Eplerenon wurde bei Patienten mit unterschiedlich schwerer Niereninsuffizienz und bei Patienten unter Hämodialyse untersucht. Im Vergleich zur Kontrollgruppe lagen die AUC- und C_{max} -Werte im Steady State bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz um 38 % bzw. 24 % höher und bei Hämodialysepatienten um 26 % bzw. 3 % niedriger. Zwischen der Plasmaclearance von Eplerenon und der Kreatinin-Clearance wurde keine Korrelation festgestellt. Eplerenon wird nicht durch Hämodialyse eliminiert (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 von gesunden Probanden verglichen. Die C_{max} -Werte im Steady State und die AUC-Werte von Eplerenon waren um

3,6 % bzw. 42 % erhöht (siehe Abschnitt 4.2.). Da die Anwendung von Eplerenon bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz nicht untersucht wurde, ist Eplerenon bei dieser Patientengruppe kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3.).

Herzinsuffizienz:

Die Pharmakokinetik von Eplerenon 50 mg wurde bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Klassifikation II–IV) untersucht. Verglichen mit gesunden Probanden entsprechenden Alters, Gewichts und Geschlechts waren die AUC- und C_{max} -Werte im Steady State bei Patienten mit Herzinsuffizienz um 38 % bzw. 30 % erhöht. Hiermit übereinstimmend zeigte eine populationspharmakokinetische Analyse von Eplerenon in einer Untergruppe von Patienten aus der EPHESUS-Studie, dass die Clearance von Eplerenon bei Patienten mit Herzinsuffizienz ähnlich ist wie die bei gesunden älteren Probanden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

In Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe wurde bei Ratten und Hunden bei Expositionen, die geringfügig über der klinischen Dosis lagen, eine Prostataatrophie beobachtet. Die Veränderungen der Prostata gingen nicht mit funktionalen Beeinträchtigungen einher. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101 und Avicel PH 102)
Hypromellose
Croscarmellose-Natrium
Talkum
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Opadry gelb 13B520013 bestehend aus:
Hypromellose
Titandioxid
Macrogol 400
Polysorbat 80 [pflanzlich]
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

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

Eplerenon Filmtabletten 25 mg und 50 mg sind in Blisterpackungen aus Aluminium und weißem, opakem PVC mit 10, 20, 28, 30, 50, 90 oder 100 Tabletten oder in perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen aus Aluminium und weißem, opakem PVC mit 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 oder 100 x 1 Tabletten verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMERN

25 mg: 96331.00.00
50 mg: 96332.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22.04.2016

10. STAND DER INFORMATION

12/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig