

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS*Eplerenon Mylan 25 mg Filmtabletten**Eplerenon Mylan 50 mg Filmtabletten***2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG***Eplerenon Mylan 25 mg Filmtabletten:*

Jede Filmtablette enthält 25 mg Eplerenon.

Eplerenon Mylan 50 mg Filmtabletten:

Jede Filmtablette enthält 50 mg Eplerenon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:*Eplerenon Mylan 25 mg Filmtabletten:*

Jede 25 mg Tablette enthält 35,52 mg Lactose-Monohydrat.

Eplerenon Mylan 50 mg Filmtabletten:

Jede 50 mg Tablette enthält 71,04 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Eplerenon Mylan 25 mg Filmtabletten

sind gelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „EP1“ auf der einen Seite der Tablette und „M“ auf der anderen Seite.

Eplerenon Mylan 50 mg Filmtabletten

sind gelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „EP2“ auf der einen Seite der Tablette und „M“ auf der anderen 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 \leq 40 %) und klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz nach kürzlich aufgetretenem Herzinfarkt.
- zusätzlich zu einer optimalen Standardtherapie zur Verringerung des Risikos der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei erwachsenen Patienten mit (chronischer) Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II und linksventrikulärer systolischer Dysfunktion (LVEF \leq 30 %) (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

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

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz nach einem Herzinfarkt

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

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

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

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

Die Serumkaliumwerte müssen vor Beginn der Therapie mit Eplerenon, innerhalb der 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 \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 gefallen sind.Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und die Wirksamkeit von Eplerenon bei Kindern und Jugendlichen

sind nicht nachgewiesen. 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 Anfangsdosis erforderlich. Eine regelmäßige Überprüfung der Serumkaliumwerte wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4) und die Dosis sollte gemäß Tabelle 1 angepasst werden.

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

Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance $<$ 50 ml/min mit Herzinsuffizienz nach einem Herzinfarkt vor. Die Anwendung von Eplerenon bei diesen Patienten sollte mit Vorsicht erfolgen.Dosen über 25 mg täglich wurden bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance $<$ 50 ml/min nicht untersucht.Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance $<$ 30 ml/min) ist Eplerenon kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Eplerenon ist nicht dialysierbar.

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
\geq 6,0	Behandlungspause	entfällt

Leberinsuffizienz

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

Begleittherapien

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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, Kaliumergänzungsmittel oder starke CYP3A4-Hemmer (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Nelfinavir, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon) erhalten (siehe Abschnitt 4.5)
- Kombination eines Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmers und eines Angiotensinrezeptor-Blockers (ARB) mit Eplerenon

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungHyperkaliämie:

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 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 Angiotensinrezeptor-Blocker (ARB) angewendet wird. Eplerenon darf nicht in Kombination mit einem ACE-Hemmer und einem Angiotensinrezeptor-Blocker 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 EPHEBUS-Studie 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 leichter 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).

Doping:

Die Anwendung von **Eplerenon Mylan** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Lactose:

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

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 Antihypertonika und anderen Diuretika potenzieren.

ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptor-Blocker (ARB):

Das Risiko einer Hyperkaliämie kann sich bei Anwendung von Eplerenon in Kombination mit einem ACE-Hemmer und/oder einem Angiotensinrezeptor-Blocker (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 Angiotensinrezeptor-Blockers (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 enge Überwachung von Serumkalium und Nierenfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR):

Speziell bei Risikopatienten (ältere und/oder dehydrierte Patienten) kann eine Behandlung mit NSAR durch direkte Beeinflussung der glomerulären Filtration zu akutem Nierenversagen führen. Vor Beginn einer Behandlung müssen Patienten, die Eplerenon und NSAR erhalten, ei-

nen ausgeglichenen Flüssigkeitshaushalt aufweisen und ihre Nierenfunktion muss überwacht werden.

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.

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

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

Trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika, Amifostin, Baclofen:

Die 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 pharmakokinetischen Studien 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 und 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 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 Me-

taboliten in der Milch von Ratten wiedergefunden werden und sich die gesügten Jungtiere normal entwickeln. Wegen des unbekanntes Nebenwirkungspotenzials auf das gestillte Kind sollte, unter Berücksichtigung des Nutzens des Arzneimittels für die Mutter, entschieden werden, ob abgestillt 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 (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study [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 der Studie EMPHASIS-HF am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Hyperkaliämie mit einer Inzidenzrate von 8,7 % und 4 % für Eplerenon bzw. Placebo.

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen stehen entweder in wahrscheinlichem Zusammenhang mit der Behandlung und traten häufiger als unter Placebo auf oder sind schwerwiegend und deutlich häufiger als unter Placebo oder sie wurden nach der Markteinführung beobachtet. Die Nebenwirkungen sind nach Organ-systemen und ihrer absoluten Häufigkeit aufgeführt.

Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert:

<i>Häufig</i>	≥ 1/100 bis < 1/10;
<i>Gelegentlich</i>	≥ 1/1.000 bis < 1/100;
<i>Nicht bekannt</i>	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Infektion
Gelegentlich: Pyelonephritis, Pharyngitis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Eosinophilie

Eplerenon Mylan



Endokrine Erkrankungen

Gelegentlich: Hypothyreose

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hyperkaliämie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)

Gelegentlich: Hyponatriämie, Dehydrierung, Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Synkope

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Hypästhesie

Herzkrankungen

Häufig: Myokardinfarkt

Gelegentlich: Linksherzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Tachykardie

Gefäßkrankungen

Häufig: Hypotonie

Gelegentlich: arterielle Thrombose in den Gliedmaßen, orthostatische Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Durchfall, Übelkeit, Obstipation

Gelegentlich: Erbrechen, Flatulenz

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag, Pruritus

Gelegentlich: Hyperhidrosis

Nicht bekannt: Angioödem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Muskelkrämpfe, Skelettmuskelschmerzen

Gelegentlich: Rückenschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitte 4.4. und 4.5)

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Cholezystitis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Asthenie, Unwohlsein

Untersuchungen

Häufig: erhöhter Blutharnstoffwert

Gelegentlich: erhöhter Serumkreatininwert, verminderter Wert

für den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor, Glukose im Blut erhöht

In der EPHEBUS-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 Androgenrezeptoren bindet Eplerenon vergleichsweise selektiv an rekombinante humane Mineralokortikoidrezeptoren. Es hemmt die Bindung von Aldosteron an die Mineralokortikoidrezeptoren. Aldosteron ist ein Schlüsselhormon im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), das an der Blutdruckregulation und der Pathophysiologie von kardiovaskulären Erkrankungen beteiligt ist.

Pharmakodynamische Wirkungen

Eplerenon führt zu einem anhaltenden Anstieg des Plasmarenins und Aldosterons im Serum. Hierbei kommt es zu einer Hemmung des negativen regulatorischen Feedbacks von Aldosteron auf die Reninsekretion. Die 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 kardioarenalen Unterstudie der EPHEBUS-Studie die Therapie mit Eplerenon zu einem signifikanten Aldosteronanstieg. Die Ergebnisse bestätigen die Blockierung der Mineralokortikoidrezeptoren in diesen Patientengruppen.

Eplerenon wurde in einer Postinfarktstudie zur Wirksamkeit und Überlebensdauer bei Herzinsuffizienz (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study [EPHEBUS]) untersucht. Die EPHEBUS-Studie war eine 3-jährige, placebokontrollierte Doppelblindstudie mit 6632 Patienten mit akutem Myokardinfarkt (MI), linksventrikulärer Dysfunktion (gemessen durch die linksventrikuläre Auswurffraktion [LVEF] $\leq 40\%$) 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-Reduktase-Hemmern (60 %).

In der EPHEBUS-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 EPHEBUS-Studie im Vergleich zu Placebo das Risiko der Gesamsterblichkeit 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 (Eplerenon in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) untersuchte die Wirkung von Eplerenon auf die klinischen Ergebnisse bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz und leichten Symptomen (Funktionsklasse II nach NYHA) bei Anwendung zusätzlich zu einer Standardtherapie.

Patienten wurden in die Studie aufgenommen, wenn sie mindestens 55 Jahre alt waren, eine linksventrikuläre Auswurf-fraktion (LVEF) von ≤ 30 % oder eine LVEF von ≤ 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 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 2737 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 %) einschloss. Die mittlere LVEF betrug ~ 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 Kindern und Jugendlichen mit Hypertonie (Altersbereich: 4 bis 17 Jahre, $n = 304$) be-

wirkte 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 Hypertonie-Patienten 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 ist nicht bekannt. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach ca. 2 Stunden erreicht. Die Spitzenkonzentrationen (C_{max}) wie auch die AUC-Werte sind dosisproportional für Dosierungen von 10 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 50 (± 7) 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 5 Stunden. Die scheinbare Plasmapclearance 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), Män-

nen 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 Hypertoniepatienten 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 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 substanzial 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 EPHE-SUS-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
Croscarmellose-Natrium
Hypromellose
Natriumdodecylsulfat
Talkum
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Polysorbat 80 [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackungen mit 20, 50 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan dura GmbH
Postfach 10 06 35
64206 Darmstadt

Telefon: (06151) 95 12-0
Telefax: (06151) 95 12-471

E-Mail: info@mylan-dura.de
www.mylan-dura.de

24-Std.-Telefondienst für Notfälle:
06131-19240 (Giftnotrufzentrale Mainz)

8. ZULASSUNGSNUMMER

92174.00.00

92175.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

24. April 2015

10. STAND DER INFORMATION

April 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig