

Eplerenon Zentiva® 25 mg Filmtabletten

Eplerenon Zentiva® 50 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Eplerenon Zentiva® 25 mg Filmtabletten
Eplerenon Zentiva® 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eplerenon Zentiva 25 mg Filmtabletten
Jede Tablette enthält 25 mg Eplerenon.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 34,5 mg Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4).

Eplerenon Zentiva 50 mg Filmtabletten
Jede Tablette enthält 50 mg Eplerenon.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 69,0 mg Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.
Eplerenon Zentiva 25 mg Filmtabletten
Gelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten.
Eplerenon Zentiva 50 mg Filmtabletten
Gelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten.

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 Ab-

schnitt 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.

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 $<$ 50ml/min nicht untersucht.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance $<$ 30ml/min) ist Eplerenon 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

Tabelle 1: Dosisanpassung nach Behandlungsbeginn

Serumkaliumwerte (mmol/l)	Änderung der Dosierung	Dosisanpassung
$<$ 5,0	Erhöhung	von 25 mg jeden 2. Tag auf 25 mg einmal täglich; von 25 mg einmal täglich auf 50 mg einmal täglich.
5,0 – 5,4	Keine	Keine Veränderung
5,5 – 5,9	Verringerung	von 50 mg einmal täglich auf 25 mg einmal täglich; von 25 mg einmal täglich auf 25 mg jeden 2. Tag; von 25 mg jeden 2. Tag auf Behandlungspause.
\geq 6,0	Behandlungspause	entfällt

Nach Absetzen von Eplerenon aufgrund von Serumkaliumwerten \geq 6,0 mmol/l kann Eplerenon wieder in einer Dosierung von 25 mg alle 2 Tage angewendet werden, wenn die Kaliumwerte unter 5,0 mmol/l gefallen sind.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine unterstützenden Daten zur Anwendung von Eplerenon bei Kindern und Jugendlichen vor, deshalb ist eine Anwendung bei dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Initialdosis 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 Kontrolle 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 wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30 bis 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 Kontrolle der Serumkaliumwerte wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance $<$ 50 ml/min mit

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 Initialdosis 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).

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 Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hyperkaliämie

Aufgrund des Wirkmechanismus kann unter Eplerenon eine Hyperkaliämie auftreten. Zu Beginn der Behandlung und nach einer Dosis-anpassung müssen bei allen Patienten die Serumkaliumwerte kontrolliert werden. Besonders bei Patienten mit dem Risiko einer Hyperkaliämie, wie beispielsweise älteren Pa-tienten, 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 Ka-liumergänzungsmitteln nach Beginn der The-rapie mit Eplerenon nicht empfohlen. Eine Ver-ringerung der Eplerenon-Dosis führte zu einer Erniedrigung der Kaliumwerte. In einer Studie konnten durch die Gabe von Hydrochloro-thiazid 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 Angio-tensinrezeptor-Blocker (ARB) angewendet wird. Eplerenon darf nicht in Kombination mit einem ACE-Hemmer und einem Angiotensin-rezeptor-Blocker angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz müssen die Kaliumwerte regelmäßig kontrolliert wer-den, dies gilt auch bei diabetischer Mikro-albuminurie. Das Risiko einer Hyperkaliämie nimmt mit abnehmender Nierenfunktion zu. Von Patienten mit Typ-2-Diabetes und Mikro-albuminurie liegen aus der EPHEUS-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 Leber-insuffizienz (Child-Pugh-Klassen A und B) wurde keine Erhöhung der Serumkaliumwerte über 5,5 mmol/l beobachtet. Die Elektrolyt-werte müssen bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz kontrolliert werden. Die Gabe von Eplerenon bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurde nicht unter-sucht und ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

CYP3A4-Induktoren

Die Gabe von Eplerenon zusammen mit star-ken CYP3A4-Induktoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Lithium, Ciclosporin und Tacrolimus müs-sen unter der Behandlung mit Eplerenon ver-mieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Lactose

Patienten mit der seltenen angeborenen Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dies-es Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechsel-wirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen
Kaliumsparende Diuretika und Kalium-präparate

Wegen des erhöhten Hyperkaliämie-Risikos darf Eplerenon nicht Patienten gegeben werden, die andere kaliumsparende Diuretika und Kaliumpräparate erhalten (siehe Ab-schnitt 4.3). Kaliumsparende Diuretika kön-nen auch die Wirkung von Antihypertensiva 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 Kontrolle der Serumka-liumwerte und der Nierenfunktion wird daher empfohlen, insbesondere bei Patienten mit Risiko für eine eingeschränkte Nierenfunktion, wie etwa älteren Patienten. Die Dreifachkom-bination eines ACE-Hemmers und eines Angiotensinrezeptor-Blockers (ARB) mit Eple-renon darf nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3. und 4.4).

Lithium

Es wurden keine Arzneimittelinteraktionsstu-dien 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 Ab-schnitt 4.4).

Ciclosporin, Tacrolimus

Ciclosporin und Tacrolimus können zu Nieren-funktionsstörungen führen und erhöhen das Hyperkaliämie-Risiko. Die gemeinsame Gabe von Eplerenon und Ciclosporin oder Tacroli-mus muss vermieden werden. Wenn Ciclo-sporin und Tacrolimus während einer Behand-lung mit Eplerenon gegeben werden müssen, wird eine engmaschige Kontrolle von Serum-kalium 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 Nierenver-sagen führen. Vor Beginn einer Behandlung müssen Patienten, die Eplerenon und NSAR erhalten, einen ausgeglichenen Flüssigkeits-haushalt 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 müs-sen das Serumkalium und die Nierenfunktion überwacht werden.

Alphablocker (z. B. Prazosin, Alfuzosin)

Bei Kombination von Alphablockern und Eple-renon besteht die Möglichkeit, dass die anti-hypertensive Wirkung und/oder eine ortho-statische Hypotonie verstärkt werden. Bei Be-gleittherapie mit Alphablockern wird eine klini-

sche Überwachung auf orthostatische Hypo-tonie empfohlen.

Trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika, Amifostin, Baclofen

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

Glukokortikoide, Tetracosactid

Die Gabe dieser Wirkstoffe zusätzlich zu Eple-renon kann möglicherweise die antihyperten-sive Wirkung verringern (Natrium- und Flüs-sigkeitsretention).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Digoxin

Bei gleichzeitiger Gabe von 200 Mikrogramm Digoxin mit 100 mg Eplerenon wurde in einer Pharmakokinetik-Studie mit gesunden Pro-banden eine Erhöhung der AUC₀₋₂₄ um 16 % beobachtet. Dieser Anstieg führte nicht zu klinisch relevanter Digoxin-Toxizität. Vorsicht ist geboten, wenn Digoxin knapp am oberen Limit des therapeutischen Bereichs dosiert wird.

Warfarin

Es wurden keine klinisch signifikanten phar-makokinetischen Wechselwirkungen mit War-farin beobachtet. Vorsicht ist geboten, wenn Warfarin knapp am oberen Limit des the-rapeutischen Bereichs dosiert wird.

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

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 phar-makokinetische 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-Hem-mern, wie z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Nelfinavir, Clarithromycin, Telithro-mycin 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 phar-makokinetischen Interaktionen und einem Anstieg der AUC in der genannten Reihen-folge von 98 % bis zu 187 %. Bei gleichzei-tiger Gabe von schwachen bis mäßigen CYP3A4-Hemmern mit Eplerenon sollte die Dosis von Eplerenon daher 25 mg nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.2).

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Gabe von Johanniskraut (einem starken CYP3A4-Induktor) mit Eple-renon führte zu einer Verringerung der AUC

Eplerenon Zentiva® 25 mg Filmtabletten

Eplerenon Zentiva® 50 mg Filmtabletten

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 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.

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 Eplerenone 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 sie sind schwerwiegend und traten deutlich häufiger als unter Placebo auf, oder sie wurden nach Markteinführung beobachtet.

Die Nebenwirkungen sind nach Organsystemen und ihrer absoluten Häufigkeit gereiht.

Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektion
	Gelegentlich	Pyelonephritis, Pharyngitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Eosinophilie
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
Herzerkrankungen	Häufig	Myokardinfarkt
	Gelegentlich	Linksherzinsuffizienz, Vorhofflimmern, 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
	Gelegentlich	Erbrechen, Flatulenz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag, Pruritus
	Gelegentlich	Hyperhidrosis
	Häufigkeit nicht bekannt	Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Muskelspasmen, muskuloskeletale Schmerzen
	Gelegentlich	Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Cholezystitis

Eplerenon Zentiva® 25 mg Filmtabletten

Eplerenon Zentiva® 50 mg Filmtabletten

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
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, erhöhter Glukosewert

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 Häufigkeit der Schlaganfälle. In der Studie EMPHASIS-HF betrug die Zahl der Schlaganfälle bei den deutlich älteren Patienten (≥ 75 Jahre) in der Eplerenon-Gruppe 9 und in der Placebo-Gruppe 8.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung 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: Aldosteron-Antagonisten,
ATC-Code: C03DA04.

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.

Eplerenon führt zu einem anhaltenden Anstieg des Plasmarenins und des Serumaldosterons. 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 bei chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassifikation II bis 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 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 [EPHEMUS]) untersucht. Die EPHEMUS-Studie war eine 3-jährige, 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 Initialdosis 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 Gesamt mortalität 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 bis 0,96; p = 0,008), hauptsächlich durch die Reduktion der kardiovaskulären Mortalität. Das Risiko eines kardiovaskulären Todes bzw. einer kardiovaskulären Hospitalisierung wurde durch Eplerenon um 13 % verringert (RR: 0,87; 95 %-Konfidenzintervall: 0,79 bis 0,95; p = 0,002). Die absolute Risikoreduktion für die Endpunkte Mortalität jeglicher Ursache und kardiovaskuläre Mortalität/Hospitalisierung betrug 2,3 bzw. 3,3 %. Die klinische

Wirksamkeit einer Behandlung mit Eplerenon zeigte sich vor allem bei Patienten < 75 Jahre. Der Nutzen dieser Therapie bei Patienten über 75 Jahre 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 EKG-Veränderungen während pharmakokinetischer Studien untersucht wurden, wurden keine einheitlichen Auswirkungen von Eplerenon auf die Herzfrequenz, Dauer der QRS bzw. des PQ- und QT-Intervalls beobachtet.

Die Studie EMPHASIS-HF (Eplerenone 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 Auswurfraction (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 bis 49 ml/min/1,73 m² betrug, wurde Eplerenon mit einer Initialdosis von 25 mg jeden 2. Tag verabreicht und die Dosis dann auf 25 mg einmal täglich erhöht.

Es wurden insgesamt 2.737 Patienten für eine Behandlung mit Eplerenon oder Placebo randomisiert (doppelblind), welche eine Baseline-Therapie mit Diuretika (85 %), ACE-Hemmern (78 %), Angiotensin-II-Rezeptorblockern (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 bis 0,74; $p < 0,001$). Die Wirkung von Eplerenon auf die Ergebnisse für den primären Endpunkt war in allen präspezifizierten Subgruppen übereinstimmend.

Der sekundäre Endpunkt Mortalität jeglicher Ursache wurde von 171 Patienten (12,5 %) in der Eplerenon-Gruppe und 213 Patienten (15,5 %) in der Placebo-Gruppe erreicht (RR 0,76; 95 %-Konfidenzintervall 0,62 bis 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 bis 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, $p < 0,0001$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

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.

Die Plasmaproteinbindung von Eplerenon beträgt etwa 50 %. Die Bindung erfolgt hauptsächlich an Alpha-1-Säure-Glykoproteine. Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State beträgt 50 (± 7) Liter. Eplerenon bindet nicht vorzugsweise an rote Blutkörperchen.

Biotransformation und Elimination

Der Metabolismus von Eplerenon wird hauptsächlich über CYP3A4 vermittelt. Im Plasma des Menschen wurden keine aktiven Metaboliten von Eplerenon gefunden.

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 Plasmaclearance beträgt ca. 10 Liter/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 Eple-

renon 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).

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 bis 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 Dosis lagen, zu Prostataatrophie. Die Veränderungen der Prostata gingen nicht mit negativen funktionalen Veränderungen einher. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Natriumdodecylsulfat

Filmüberzug

Opadry Yellow:

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Weißer, opake PVC/Aluminium-Blisterpackung: 30 Monate.

Weißer, opake PVC/PVdC/Aluminium-Blisterpackung, Aluminium/Aluminium-Blisterpackung, HDPE-Behälter: 24 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen

(bestehend aus weißem, opakem PVC/Aluminium, weißem, opakem PVC/PVdC/Aluminium oder Aluminium/Aluminium) mit 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 oder 200 Filmtabletten.

Perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen

(bestehend aus weißem, opakem PVC/Aluminium, weißem, opakem PVC/PVdC/Aluminium oder Aluminium/Aluminium) mit 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1, 100 x 1 oder 200 x 1 Filmtablette.

HDPE-Flaschen mit PP-Verschluss (enthält Trockenmittel) mit 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 oder 200 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zentiva Pharma GmbH

65927 Frankfurt am Main

Mitvertrieb

Winthrop Arzneimittel GmbH

65927 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 02 00 10 *

Telefax: (01 80) 2 02 00 11 *

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

65926 Frankfurt am Main

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Eplerenon Zentiva 25 mg Filmtabletten

92029.00.00

Eplerenon Zentiva 50 mg Filmtabletten

92030.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

20. November 2014

10. STAND DER INFORMATION

November 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min
(Mobilfunk).