

FACHINFORMATION

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eplerenon Tillomed 25 mg Filmtabletten
Eplerenon Tillomed 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eplerenon Tillomed 25 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 25 mg Eplerenon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

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

Eplerenon Tillomed 50 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 50 mg Eplerenon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

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

Enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Eplerenon Tillomed 25 mg Filmtabletten

Eplerenon Tillomed 25 mg Filmtabletten sind weiße, diamantförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „E“ auf einer Seite und „25“ auf der anderen Seite. Der Durchmesser beträgt 7,22-6,55 mm.

Eplerenon Tillomed 50 mg Filmtabletten

Eplerenon Tillomed 50 mg Filmtabletten sind weiße, diamantförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „E“ auf einer Seite und „50“ auf der anderen Seite. Der Durchmesser beträgt 9,28-8,26 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Eplerenon Tillomed wird angewendet

- zusätzlich zu einer Standardtherapie, die Betablocker einschließt, zur Verringerung des Risikos der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei stabilen Patienten mit

linksventrikulärer Dysfunktion (LVEF ≤ 40 %) und klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz nach kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt.

- zusätzlich zu einer optimalen Standardtherapie zur Verringerung des Risikos der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei erwachsenen Patienten mit (chronischer) Herzinsuffizienz der New-York-Heart-Association (NYHA)-Klasse II und linksventrikulärer systolischer Dysfunktion (LVEF ≤ 30 %) (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt:

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 3-14 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 Behandlungsbeginn oder nach einer Dosisanpassung bestimmt werden. Danach müssen die Serumkaliumwerte je nach Bedarf in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

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

Tabelle 1: Tabelle zur Dosisanpassung nach Behandlungsbeginn

Serumkaliumwerte (mmol/l)	Maßnahme	Dosisanpassung
$< 5,0$	Erhöhung	von 25 mg jeden 2. Tag auf 25 mg einmal täglich von 25 mg einmal täglich auf 50 mg einmal täglich
5,0 - 5,4	Keine	Keine Dosisanpassung
5,5 - 5,9	Verringerung	von 50 mg einmal täglich auf 25 mg einmal täglich von 25 mg einmal täglich auf 25 mg jeden 2. Tag 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 Dosis von 25 mg alle 2 Tage angewendet werden, wenn die Kaliumspiegel unter 5,0 mmol/l gefallen sind.

Kinder und Jugendliche

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

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 mittelschwerer Leberinsuffizienz, vorliegt. Eine regelmäßige Kontrolle der Serumkaliumwerte wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich. Eine regelmäßige Kontrolle der Serumkaliumwerte (siehe Abschnitt 4.4) mit Dosisanpassung gemäß Tabelle 1 wird empfohlen.

Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30-60 ml/min) sollten als Initialdosis 25 mg jeden 2. Tag erhalten, und die Dosis sollte anhand des Kaliumspiegels angepasst werden (siehe Tabelle 1). Eine regelmäßige Kontrolle 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 Myokardinfarkt vor. Die Anwendung von Eplerenon bei diesen Patienten sollte mit Vorsicht erfolgen.

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

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

Eplerenon ist nicht dialysierbar.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ist keine Anpassung der initialen Dosierung erforderlich. Da es jedoch bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer 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 Dosis von 25 mg einmal täglich begonnen werden. Die Dosis darf 25 mg einmal täglich nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.5).

Eplerenon kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit Serumkaliumspiegel $> 5,0$ mmol/l bei Behandlungsbeginn.
- Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (eGFR [geschätzte glomeruläre Filtrationsrate] < 30 ml/min/1,73 m²).
- Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C).
- Patienten, die kaliumsparende Diuretika oder starke CYP3A4-Hemmer (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Nelfinavir, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon) erhalten (siehe Abschnitt 4.5).
- Kombination eines Angiotensin-Converting-Enzym(ACE)-Hemmers und eines Angiotensin-Rezeptor-Blockers (ARB) mit Eplerenon.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hyperkaliämie

Aufgrund seines Wirkmechanismus kann unter Eplerenon eine Hyperkaliämie auftreten. Zu Beginn der Behandlung und nach einer Dosierungsanpassung müssen bei allen Patienten die Serumkaliumspiegel kontrolliert werden. Besonders bei Patienten mit dem Risiko einer Hyperkaliämie, wie beispielsweise bei älteren Patienten, Patienten mit Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2) und Patienten mit Diabetes mellitus, werden im Anschluss regelmäßige Kontrollen empfohlen. Wegen des erhöhten Hyperkaliämie-Risikos wird die Gabe von Kaliumergänzungsmitteln nach Beginn der Therapie mit Eplerenon nicht empfohlen. Eine Verringerung der Eplerenon-Dosis führte zu einer Erniedrigung der Serumkaliumspiegel. In einer Studie konnte durch die Gabe von Hydrochlorothiazid zusätzlich zu Eplerenon die erhöhten Serumkaliumwerte wieder ausgeglichen werden.

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion müssen die Kaliumspiegel regelmäßig kontrolliert werden, dies gilt auch bei diabetischer Mikroalbuminurie. Das Risiko einer Hyperkaliämie nimmt mit abnehmender Nierenfunktion zu. Von Patienten mit Typ-2-Diabetes und Mikroalbuminurie liegen aus der *Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study* (EPHESUS) nur Daten in begrenztem Umfang vor. Es wurde jedoch ein erhöhtes Auftreten von Hyperkaliämie bei dieser kleinen Anzahl von Patienten beobachtet. Daher müssen diese Patienten mit Vorsicht behandelt werden. Eplerenon ist nicht hämodialysierbar.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse A und B) wurde keine Erhöhung der Serumkaliumwerte über 5,5 mmol/l beobachtet. Die Elektrolytspiegel müssen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz kontrolliert werden. Die Gabe von Eplerenon bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurde nicht untersucht und ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 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

Diese Arzneimittel müssen unter der Behandlung mit Eplerenon vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

Lactose

Eplerenon Tillomed Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, komplettem Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten Eplerenon Tillomed Tabletten 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 Antihypertensiva und anderen Diuretika potenzieren.

ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB)

Das Risiko einer Hyperkaliämie kann erhöht sein, wenn Eplerenon in Kombination mit einem Angiotensin-Converting-Enzym(ACE)-Hemmer und/oder einem Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) angewendet wird. Eine engmaschige Kontrolle der Serumkaliumwerte und der Nierenfunktion wird daher empfohlen, insbesondere bei Patienten mit Risiko für eine eingeschränkte Nierenfunktion, wie etwa bei älteren Patienten. Die Dreifachkombination eines Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmers und eines Angiotensin-Rezeptor-Blockers (ARB) mit Eplerenon darf nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3. und 4.4).

Lithium

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen 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 diese Kombination notwendig erscheint, müssen die Plasmakonzentrationen von Lithium überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ciclosporin, Tacrolimus

Ciclosporin und Tacrolimus können zu einer eingeschränkten Nierenfunktion führen und erhöhen das Hyperkaliämie-Risiko. Die gemeinsame Gabe von Eplerenon und Ciclosporin oder Tacrolimus muss vermieden werden. Wenn Ciclosporin und Tacrolimus während einer Behandlung mit Eplerenon gegeben werden müssen, wird eine engmaschige Kontrolle der Serumkaliumwerte und der 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, einen 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 die Serumkaliumwerte und die Nierenfunktion überwacht werden.

Alphablocker (z. B. Prazosin, Alfuzosin)

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

Trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika, Amifostin, Baclofen

Die gleichzeitige Gabe dieser Arzneimittel mit Eplerenon kann möglicherweise die antihypertensiven Wirkungen und das Risiko einer lageabhängigen Hypotonie verstärken.

Glukokortikoide, Tetracosactid

Die gleichzeitige Gabe dieser Arzneimittel mit Eplerenon kann möglicherweise die antihypertensiven Wirkungen 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 Exposition (AUC) mit Digoxin um 16 % (90-%-Konfidenzintervall: 4 %-30 %). Vorsicht ist geboten, wenn Digoxin knapp am oberen Limit des therapeutischen Bereichs dosiert wird.

Warfarin

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

CYP3A4-Substrate

Die Ergebnisse von Pharmakokinetikstudien mit CYP3A4-Testsubstanzen, z. B. Midazolam und Cisaprid, ergaben keine signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen, wenn diese Arzneimittel 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 Wechselwirkungen 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 täglich nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.2).

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Gabe von Johanniskraut (einem starken CYP3A4-Induktor) mit Eplerenon führte zu einer Verringerung der AUC von Eplerenon um 30 %. Bei stärkeren CYP3A4-Induktoren, wie z. B. Rifampicin, dürfte eine ausgeprägtere Verringerung der AUC von Eplerenon auftreten. Aufgrund des Risikos einer verringerten Wirksamkeit von Eplerenon wird die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4-Induktoren (Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut) mit Eplerenon nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Antazida

Aufgrund von Ergebnissen einer klinischen Pharmakokinetikstudie ist keine signifikante Wechselwirkung zu erwarten, wenn Antazida zusammen mit Eplerenon gegeben werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Eplerenon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte Nebenwirkungen in Bezug auf Trächtigkeit, embryofetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung (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 unbekannten 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 oder die Fähigkeit zum 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 Schwindelgefühle auftreten können.

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 unerwünschten Ereignisse ähnlich wie unter Placebo.

Die nachfolgend aufgeführten unerwünschten Ereignisse 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 unerwünschten Ereignisse sind sortiert nach Organsystemen und ihrer absoluten Häufigkeit angegeben.

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)

Tabelle 2: Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen in placebokontrollierten Studien mit Eplerenon

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich:	Pyelonephritis, Infektion, Pharyngitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich:	Eosinophilie
Endokrine Erkrankungen	
Gelegentlich:	Hypothyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig:	Hyperkaliämie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), Hypercholesterinämie
Gelegentlich:	Hyponatriämie, Dehydrierung, Hypertriglyceridämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Schwindelgefühl, Synkope, Kopfschmerz
Gelegentlich:	Hypoästhesie
Herzerkrankungen	
Häufig:	Linksherzinsuffizienz, 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:	Ausschlag, Pruritus
Gelegentlich:	Angioödem, Hyperhidrosis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig:	Muskelspasmen, Rückenschmerzen
Gelegentlich:	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Nierenfunktionsstörung (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	
Häufig:	Asthenie
Gelegentlich:	Unwohlsein
Untersuchungen	
Häufig:	Blutharnstoff erhöht, Kreatinin im Blut erhöht
Gelegentlich:	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor erniedrigt, Glucose im Blut erhöht

In der EPHESUS-Studie kam es in der Gruppe der 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 EMPHASIS-HF-Studie 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 unerwünschten Ereignissen in Verbindung mit einer Überdosis von Eplerenon berichtet. Die wahrscheinlichsten Symptome einer Überdosierung beim Menschen könnten Hypotonie oder Hyperkaliämie sein. Eplerenon ist nicht hämodialysierbar. Eplerenon 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

Wirkmechanismus

Im Vergleich zur Bindung an rekombinante, humane Glukokortikoid-, Progesteron- und Androgenrezeptoren bindet Eplerenon vergleichsweise selektiv an rekombinante humane Mineralokortikoidrezeptoren. Eplerenon 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 des Serumaldosterons. Hierbei kommt es zu einer Hemmung des negativen regulatorischen Feedbacks von Aldosteron auf die Reninsekretion. Die daraus resultierende erhöhte Reninaktivität im Plasma und die erhöhten Aldosteronspiegel im Blut beeinträchtigen die Wirkung von Eplerenon nicht.

In Dosisfindungsstudien bei chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassifikation II-IV) führte die zusätzliche Gabe von Eplerenon zur Standardtherapie zu dem erwarteten dosisabhängigen Anstieg von Aldosteron. Genauso führte in einer kardioresalen Unterstudie der EPHEUS-Studie die Therapie mit Eplerenon zu einem signifikanten Aldosteronanstieg. Diese Ergebnisse bestätigen die Blockierung der Mineralokortikoidrezeptoren in diesen Patientengruppen.

Eplerenon wurde in der EPHEUS-Studie (*Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*) untersucht. Die EPHEUS-Studie war eine 3-jährige, placebokontrollierte Doppelblindstudie mit 6.632 Patienten mit akutem Myokardinfarkt, linksventrikulärer Dysfunktion (gemessen durch die linksventrikuläre Auswurfraction [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 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-Reduktase-Hemmern (60 %).

In der EPHEUS-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 unter Eplerenon und 30,0 % unter Placebo den kombinierten Studienendpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität oder kardiovaskulärer Hospitalisierung erfüllten. Somit verringerte Eplerenon in der EPHEUS-Studie im Vergleich zu Placebo das Risiko der Gesamtsterblichkeit um 15 % (RR: 0,85; 95 %-Konfidenzintervall: 0,75-0,96; $p = 0,008$), hauptsächlich durch die Reduktion der kardiovaskulären Mortalität. Das Risiko eines kardiovaskulären Todes bzw. einer kardiovaskulären Hospitalisierung wurde durch Eplerenon um 13 % verringert (RR: 0,87; 95 %-Konfidenzintervall: 0,79-0,95; $p = 0,002$). Die absolute Risikoreduktion für die Endpunkte Mortalität jeglicher Ursache und kardiovaskuläre Mortalität/Hospitalisierung betrugen 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 EKG-Veränderungen während pharmakokinetischer Studien untersucht wurden, wurden keine einheitlichen Auswirkungen von Eplerenon auf die Herzfrequenz, die QRS-Dauer bzw. des PQ- und QT-Intervalls beobachtet.

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

Patienten wurden in die Studie aufgenommen, wenn sie mindestens 55 Jahre alt waren, eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (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 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-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 (18,3 %) Probanden der Eplerenon-Gruppe und 356 (25,9 %) Patienten 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 Gesamtmortalität wurde von 171 (12,5 %) Patienten in der Eplerenon-Gruppe und 213 (15,5 %) Patienten in der Placebo-Gruppe erreicht (RR 0,76; 95 %-Konfidenzintervall: 0,62-0,93; $p = 0,008$). Todesfälle aus kardiovaskulären Ursachen wurden von 147 (10,8 %) der Patienten in der Eplerenon-Gruppe und von 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 (11,8 %) Patienten in der Eplerenon-Gruppe und bei 96 (7,2 %) Patienten in der Placebo-Gruppe beschrieben ($p < 0,001$). Eine Hypokaliämie - definiert als Serumkaliumspiegel $< 4,0$ mmol/l - trat unter Eplerenon statistisch weniger häufig auf als unter Placebo (38,9 % für Eplerenon im Vergleich zu 48,4 % für Placebo, $p < 0,0001$).

Kinder und Jugendliche

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

In einer 10-wöchigen Studie mit Kindern und Jugendlichen mit Hypertonie (Altersbereich: 4 bis 16 Jahre, n = 304) bewirkte Eplerenon in Dosen (25 mg 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 Probanden (Altersbereich: 5 bis 17 Jahre) zeigte sich ein Sicherheitsprofil vergleichbar mit dem von Erwachsenen. Untersuchungen zu Eplerenon bei Patienten mit Hypertonie im Alter unter 4 Jahren wurden nicht durchgeführt, da die Studie mit älteren pädiatrischen Patienten einen Mangel an Wirksamkeit zeigte (siehe Abschnitt 4.2).

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Eplerenon beträgt nach oraler Verabreichung einer 100-mg-Tablette 69 %.

Maximale Plasmakonzentrationen werden nach ungefähr 1,5 bis 2 Stunden erreicht. Die Spitzenkonzentrationen (C_{max}) und auch die Werte für die Fläche unter der Kurve (AUC) sind für Dosen von 10 mg bis 100 mg dosisproportional und weniger als proportional bei Dosen 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-Säure-Glykoproteine. Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State beträgt geschätzt 42-90 l. Eplerenon bindet nicht vorzugsweise an rote Blutkörperchen.

Biotransformation

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

Elimination

Im Urin und den Fäzes werden weniger als 5 % einer Eplerenon-Dosis als unverändertes Arzneimittel ausgeschieden. Nach einer oralen Einzeldosis des radioaktiv markierten Arzneimittels wurden ungefähr 32 % der Dosis mit den Fäzes ausgeschieden und ungefähr 67 % mit dem Urin. Die Eliminationshalbwertszeit von Eplerenon beträgt ungefähr 3 bis 6 Stunden. Die scheinbare Plasma-Clearance beträgt ungefähr 10 l/Stunde.

Spezielle Patientengruppen

Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit

Die Pharmakokinetik einer Dosis von 100 mg Eplerenon einmal täglich wurde bei älteren Menschen (≥ 65 Jahre), Männern und Frauen sowie bei Menschen mit schwarzer Hautfarbe untersucht. Die Pharmakokinetik von Eplerenon unterschied sich nicht

signifikant zwischen Männern und Frauen. Im Steady State wiesen die älteren Menschen eine Erhöhung der $C_{\max}$ (22 %) und der AUC-Werte (45 %) im Vergleich zu jüngeren Menschen (18 bis 45 Jahre) auf. Im Steady State waren bei den Menschen mit schwarzer Hautfarbe die $C_{\max}$ um 19 % und die AUC-Werte um 26 % erniedrigt (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche:

Ein populationspharmakokinetisches Modell für die Eplerenon-Konzentrationen aus zwei Studien an 51 pädiatrischen Patienten mit Hypertonie 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 einem 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 Spitzenexposition liegt voraussichtlich über der typischer Erwachsener. Die Einleitung der Eplerenon-Behandlung erfolgte bei pädiatrischen Patienten mit 25 mg einmal 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 substanziell über denen von Erwachsenen, bei denen der Therapiebeginn mit 50 mg einmal täglich erfolgte.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

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 Plasma-Clearance von Eplerenon und der Kreatinin-Clearance wurde keine Korrelation beobachtet. Eplerenon ist nicht hämodialysierbar (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion:

Die Pharmakokinetik von 400 mg Eplerenon wurde bei Patienten mit mittelschwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse B) untersucht und mit jener bei gesunden Probanden 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 eine populationspharmakokinetische 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
Croscarmellose-Natrium
Natriumdodecylsulfat
Hypromellose
Talkum
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug (Opadry Weiß)

Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E 171)
Polysorbat 80

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

Weißer, undurchsichtiger PVC-Aluminium-Blisterpackung oder PVC / PVdc Aluminium-Blisterpackung

Packungsgrößen: 20, 28, 30, 50, 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstraße 5/5A
12529 Schönefeld
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Eplerenon Tillomed 25 mg Filmtabletten: 99862.00.00
Eplerenon Tillomed 50 mg Filmtabletten: 99863.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Dezember 2018

10. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

11. STAND DER INFORMATION

Februar 2021