

Состав

действующее вещество: 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 50 мг эплеренона;

вспомогательные вещества: лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, гипромеллоза 15сР, натрия лаурилсульфат, натрия кроскармеллоза, магния стеарат

оболочка: краситель Opadry II желтый 33G32578 (гипромеллоза 6 сР (Е 464), титана диоксид (Е 171), лактоза, макрогол 3350, триацетин, железа оксид желтый (Е172)).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

50 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с распределительной насечкой с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Калийсберегающие диуретики. Антагонисты альдостерона. Код АТХ C03D A04.

Фармакодинамика

Механизм действия. Эплеренон имеет относительную селективность в связке с рекомбинантными рецепторами человека к минералокортикоидов сравнению с ГКС, прогестероном и андрогенами. Эплеренон препятствует связыванию рецепторов с альдостерона - важным гормоном ренин-ангиотензин-, участвующий в регуляции артериального давления и задействована в патофизиологических механизмах развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Фармакодинамические эффекты. Эплеренон вызывает стойкое повышение уровня ренина в плазме крови и уровня альдостерона в сыворотке крови, что совпадает с угнетением пути отрицательной обратной влияния альдостерона на секрецию ренина. При этом повышение активности ренина в плазме крови и уровней альдостерона в крови не приводит к подавлению действия эплеренона.

В ходе исследований диапазона доз при хронической сердечной недостаточности (классы II-IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации -

NYHA) добавление эплеренона к стандартной схеме лечения вызывало ожидаемое дозозависимое повышение уровня альдостерона. Подобным образом в ходе кардиологическо-нефрологического пиддослідження EPHESUS (исследование эффективности и летальности при применении эплеренона у пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненным дисфункцией левого желудочка и сердечной недостаточностью) лечение эплереноном приводило к значительному повышению уровня альдостерона. Полученные результаты подтверждают блокировки рецепторов минералокортикоидов в этой популяции.

Эплеренон изучали в ходе исследования EPHESUS. Это было вдвойне слепое плацебо-контролируемое исследование продолжительностью 3 года, в котором участвовало 6632 субъекты с острым инфарктом миокарда, дисфункцией левого желудочка (оценивалось по фракции выброса левого желудочка $\leq 40\%$) и клиническими признаками сердечной недостаточности. Через 3-14 дней после острого инфаркта миокарда (медиана составила 7 дней) субъекты дополнительно к стандартному лечению получали эплеренон или плацебо в начальной дозе 25 мг 1 раз в сутки. Далее дозу постепенно (в течение 4 недель) повышали до достижения целевой дозы 50 мг 1 раз в сутки при условии, что уровень калия в сыворотке крови был ниже 5 ммоль / л. В течение исследования субъекты получали стандартное лечение, включавшее ацетилсалициловую кислоту (92%), ингибиторы АПФ (АПФ) (90%), β -блокаторы (83%), нитраты (72%), петлевые диуретики (66%) или ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (60%).

Первичными конечными точками в исследовании EPHESUS были общая летальность и комбинированная конечная точка (летальный исход или госпитализация вследствие нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы). 14,4% субъектов из группы эплеренона и 16,7% субъектов из группы плацебо умерли (по любым причинам), а 26,7% субъектов из группы эплеренона и 30% субъектов из группы плацебо достигли соответствия критериям комбинированной конечной точки (летальный исход или госпитализация вследствие нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы). Таким образом, в ходе исследования EPHESUS эплеренон снижал риск летального исхода по любым причинам на 15% (относительный риск (ОР) 0,85; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,75-0,96; $p = 0,008$) по сравнению с плацебо преимущественно за счет снижения летальности вследствие нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы. Риск летального исхода или госпитализации вследствие нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы при применении эплеренона был снижен на 13% (ВР 0,87; 95% ДИ 0,79-0,95, $p = 0,002$). Абсолютное снижение риска составило 2,3% для такой конечной точки, как общая летальность, и 3,3% - для такой конечной точки, как летальный исход или госпитализация вследствие нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы. Клиническая эффективность эплеренона, в первую очередь, была

продемонстрирована при назначении лечения пациентам в возрасте до 75 лет. Польза от лечения субъектов в возрасте от 75 лет изучена недостаточно. Улучшение или стабилизацию показателей функциональной классификации по NYHA наблюдали в статистически значимо большей части субъектов, принимавших эплеренон, по сравнению с пациентами из группы плацебо. Частота развития гиперкалиемии составляла 3,4% в группе эплеренона и 2% в группе плацебо ($p < 0,001$). Частота развития гипокалиемии составила 0,5% в группе эплеренона и 1,5% в группе плацебо ($p < 0,001$).

В ходе обследования 147 здоровых добровольцев с целью выявления изменений на ЭКГ в течение фармакокинетических исследований не было выявлено устойчивого влияния эплеренона на частоту сердечных сокращений, продолжительность комплекса QRS или интервалов PR и QT.

В ходе исследования EMPHASIS-HF (исследование частоты госпитализации и летальности при применении эплеренона пациентам с сердечной недостаточностью и симптомами легкой степени) изучали эффективность влияния эплеренона, добавленного к стандартному лечению, на клинические результаты субъектов с систолической сердечной недостаточностью и симптомами легкой степени (функциональный класс II по классификации NYHA).

В исследовании принимали участие субъекты в возрасте от 55 лет, у которых фракция выброса левого желудочка составляла $\leq 30\%$ или $\leq 35\%$ при условии QRS более 130 миллисекунд и которые за 6 месяцев, предшествующих исследованию, были госпитализированы в результате нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы или в которых уровень натрийуретического пептида типа в (НПБ) в плазме крови составлял менее 250 пг / мл уровень N-терминального про-НПБ в плазме крови составлял менее 500 пг / мл у мужчин (750 пг / мл у женщин) . Начальная доза эплеренона составляла 25 мг 1 раз в сутки. Через 4 недели дозу повышали до 50 мг 1 раз в сутки при условии, что уровень калия в сыворотке крови был менее 5 ммоль / л. Или же, если расчетная скорость клубочковой фильтрации равнялась 30-49 мл / мин / 1,73 м², начальная доза эплеренона составляла 25 мг 1 раз в 2 дня и в дальнейшем повышалась до 25 мг 1 раз в сутки.

В общем рандомизацию (в двойном слепом режиме) прошло 2737 субъектов, которым был назначен эплеренон или плацебо на фоне базового лечения мочегонными препаратами (85%), ингибиторами АПФ (78%), блокаторами рецепторов ангиотензина II типа (19%), β -блокаторами (87%), антикоагулянтами (88%), средствами для снижения уровня липидов (63%) и гликозидами наперстянки (27%). Средний уровень фракции выброса левого желудочка составлял $\sim 26\%$, а средняя продолжительность комплекса QRS равна ~ 122 мс.

Большинство субъектов (83,4%) в предыдущие 6 месяцев до рандомизации были госпитализированы в результате нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, причем примерно половина из этих субъектов - в результате сердечной недостаточности. Примерно 20% субъектов имели установленные имплантированы дефибрилляторы находились на сердечной ресинхронизирующей терапии.

Первичная конечная точка (летальный исход в результате сердечно-сосудистых нарушений или госпитализация в связи с сердечной недостаточностью) наблюдалась в 249 субъектов (18,3%) из группы эплеренона и в 356 субъектов (25,9%) в группе плацебо (BP 0,63; 95% ДИ 0,54-0,74; $p < 0,001$). Влияние эплеренона результатов по первичной конечной точкой наблюдался стабильно во всех предварительно определенных подгруппах.

Вторичная конечная точка (общая летальность) наблюдалась в 171 пациента (12,5%) из группы эплеренона и в 213 субъектов (15,5%) из группы плацебо (BP 0,76; 95% ДИ 0,62-0,93, $p = 0,008$). Летальный исход в результате нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы был зафиксирован в 147 субъектов (10,8%) из группы эплеренона и в 185 субъектов (13,5%) из группы плацебо (BP 0,76; 95% ДИ 0,61-0,93, $p = 0,01$).

В течение исследования гиперкалиемия (уровень калия в сыворотке крови $> 5,5$ ммоль / л) возникала в 158 субъектов (11,8%) из группы эплеренона и в 96 субъектов (7,2%) из группы плацебо ($p < 0,001$). Гипокалиемия (уровень калия в сыворотке крови < 4 ммоль / л) в группе эплеренона возникала со статистически достоверно более низкой частотой, чем в группе плацебо (38,9% в группе эплеренона и 48,4% в группе плацебо, $p < 0,0001$).

Дети. Применение эплеренона детям с сердечной недостаточностью исследовали.

В 10-недельном исследовании с участием детей с гипертензией (в возрасте 4-16 лет, $n = 304$), применение эплеренона в дозах 25-100 мг в сутки, что вызывало экспозицию, сходную с таковой у взрослых, не продемонстрировали эффективного снижения артериального давления. В этом исследовании и в исследовании безопасности продолжительностью 1 год с участием 149 детей 5-17 лет профиль безопасности был подобен такому, который наблюдался у взрослых. Применение эплеренона детям до 4 лет с гипертензией не изучались, поскольку исследования с участием детей старшего возраста показало отсутствие эффективности (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Исследований любого (длительного) действия на гормональный статус детей не проводилось.

Фармакокинетика

Абсорбция. Биодоступность эплеренона после применения дозы 100 мг перорально составляет 69%.

Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,5-2 часа. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) и площадь под фармакокинетической кривой (AUC) изменяются пропорционально дозе в диапазоне 10-100 мг и менее дозопропорцийно при применении доз более 100 мг. Равновесное состояние наступает в течение 2 дней от начала лечения. Пища не влияет на абсорбцию препарата.

Распределение. Эплеренон связывается с белками плазмы примерно на 50% и главным образом связывается с α -1-кислыми гликопротеинами. Объем распределения эплеренона в равновесном состоянии составляет 42-90 л. Эплеренон не связывается с эритроцитами.

Метаболизм. Метаболизм эплеренона преимущественно осуществляется за счет фермента CYP3A4. В плазме крови человека не обнаружено никаких активных метаболитов эплеренона.

Выведение. Менее 5% дозы эплеренона выводится с мочой и калом в неизмененном виде. После приема разовой дозы радиоактивно меченого препарата примерно 32% дозы было выведено из организма с калом и приблизительно 67% было выделено с мочой. Период полувыведения эплеренона составляет около 3-6 часов. Воображаемый клиренс равен примерно 10 л / ч.

Применение в специфических популяциях.

Возраст, пол и раса. Исследования фармакокинетики эплеренона при применении в дозе 100 мг 1 раз в сутки проводили с участием таких категорий субъектов, как пациенты пожилого возраста (от 65 лет), пациенты мужского пола, пациенты женского пола, пациенты негроидной расы. Значительных различий фармакокинетики эплеренона у пациентов в зависимости от пола не было. В субъектов летнего возраста в равновесном состоянии наблюдалось повышение уровней C_{max} (22%) и AUC (45%) по сравнению с молодыми пациентами (18-45 лет). В субъектов негроидной расы в равновесном состоянии C_{max} была ниже на 19%, а AUC - на 26% ниже (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Дети. С помощью популяционного фармакокинетического модели для концентраций эплеренона в соответствии с 2 исследований с участием 51 пациента в возрасте 4-16 лет было установлено, что масса тела пациента имеет

статистически значимое влияние на объем распределения эплеренона, но не на его выведение. Предполагается, что объем распределения эплеренона и максимальная концентрация у детей с большей массой тела будут подобны, наблюдаемые у взрослых с подобной массой тела. У пациентов с массой тела 45 кг объем распределения примерно на 40% ниже и предполагается, что максимальная концентрация будет выше, чем такова, что обычно наблюдается у взрослых. Детям применяли начальную дозу эплеренона 25 мг 1 раз в сутки после 2 недель дозу была увеличена до 25 мг 2 раза в сутки, а в случае клинической необходимости - до 50 мг 2 раза в сутки. При применении таких доз высокие концентрации эплеренона у детей не были значительно выше по сравнению с такими, которые наблюдались у взрослых при применении начальной дозы 50 мг 1 раз в сутки.

Почечная недостаточность. Фармакокинетику эплеренона оценивали у пациентов с различными степенями нарушения функции почек и у пациентов, находившихся на гемодиализе. У пациентов с тяжелой почечной недостаточности AUC и C_{max} в равновесном состоянии были повышены на 38% и 24% соответственно по сравнению с контрольной группой. У пациентов, находившихся на гемодиализе, эти показатели были снижены на 26% и 3% соответственно по сравнению с контрольной группой пациентов. Корреляции между клиренсом эплеренона из плазмы крови и клиренсом креатинина не выявлено. Эплеренон не удаляется с помощью гемодиализа (см. Раздел «Особенности применения»).

Печеночная недостаточность. Фармакокинетику эплеренона в дозе 400 мг исследовали у пациентов с умеренными поражениями печени (класс В по классификации Чайлд - Пью) и сравнивали результаты с результатами, полученными у пациентов без нарушения функции печени. C_{max} и AUC эплеренона в равновесном состоянии были повышены на 3,6% и 42% соответственно (см. Раздел «Способ применения и дозы»). Поскольку исследований применения эплеренона для лечения пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не проводили, назначение эплеренона таким пациентам противопоказано (см. «Противопоказания»).

Сердечная недостаточность. У пациентов с сердечной недостаточностью (классы II-IV по классификации NYHA) проводили исследования фармакокинетики эплеренона, что применялся в дозе 50 мг. Значение C_{max} и AUC в равновесном состоянии у пациентов с сердечной недостаточностью были на 38% и 30% соответственно выше, чем у здоровых добровольцев соответствующего возраста, пола и с соответствующей массой тела. Согласно этим результатам, популяционный анализ фармакокинетики эплеренона, проведенный в подгруппе пациентов с исследования EPHEBUS, свидетельствует,

что клиренс эплеренона у пациентов с сердечной недостаточностью не отличается от клиренса препарата у здоровых добровольцев пожилого возраста.

Показания

- Дополнение к стандартному лечению с применением β -блокаторов с целью снижения риска заболеваемости и летальности, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в стабильных пациентов с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$) и клиническими признаками сердечной недостаточности после недавно перенесенного инфаркта миокарда.
- Дополнение к стандартной оптимальной терапии с целью снижения риска заболеваемости и летальности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у взрослых пациентов с сердечной недостаточностью II класса (хронической) по классификации NYHA и дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка $\leq 30\%$) (см. раздел «Фармакологические»).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, указанных в разделе «Состав».
- Уровень калия в сыворотке крови > 5 ммоль / л на момент начала лечения.
- Почечная недостаточность тяжелой степени (расчетная скорость клубочковой фильтрации < 30 мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$).
- Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс C по классификации Чайлд - Пью).
- Одновременное применение калийсберегающих диуретиков или мощных ингибиторов СYP 3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин и нефазодон) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- Одновременное применение эплеренона в тройной комбинации вместе с ингибитором АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Фармакодинамические взаимодействия.

Калийсберегающие мочегонные препараты и калийсодержащими добавки.
Эплеренон не следует назначать пациентам, получающим другие

калийсберегающие мочегонные препараты и калийсодержащими добавки,-за повышенного риска развития гиперкалиемии (см. Раздел «Противопоказания»). Под влиянием калийсберегающих мочегонных препаратов также может усиливаться действие гипотензивных препаратов и других мочегонных средств.

Ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина. При применении эплеренона в комбинации с ингибитором АПФ и / или блокатор рецепторов ангиотензина риск гиперкалиемии может увеличиваться. Рекомендуется осуществлять тщательный контроль за уровнем калия в сыворотке крови и показателями функции почек, особенно у пациентов с риском нарушения функции почек, например у пациентов пожилого возраста. Эплеренон не следует применять одновременно в тройной комбинации вместе с ингибитором АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Литий. Исследования взаимодействия эплеренона с литием не проводили. Вместе с тем, у пациентов, получавших литий одновременно с ингибиторами АПФ и мочегонными препаратами, было описаны случаи токсического действия лития (см. Раздел «Особенности применения»). Следует избегать одновременного применения эплеренона и препаратов лития. Если нет возможности избежать применения этой комбинации необходимо контролировать уровень лития в плазме крови (см. Раздел «Особенности применения»).

Циклоспорин, такролимус. Циклоспорин и такролимус могут привести к нарушению функции почек и повысить риск развития гиперкалиемии. Следует избегать одновременного применения эплеренона и циклоспорина или такролимуса. В случае необходимости назначения циклоспорина и такролимуса в ходе лечения эплереноном рекомендуется тщательно контролировать уровень калия в сыворотке крови (см. Раздел «Особенности применения»).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). За счет непосредственного влияния на клубочковую фильтрацию лечения НПВП может привести к острой почечной недостаточности, особенно у пациентов, входящих в группу высокого риска (пожилой возраст и / или обезвоживания). Пациентам, получающим эплеренон и НПВП, до начала лечения следует обеспечить адекватный водный режим и контролировать их функцию почек.

Триметоприм. Одновременное назначение триметоприма и эплеренона повышает риск развития гиперкалиемии. Следует контролировать уровень калия в сыворотке крови и показатели функции почек, особенно у пациентов пожилого возраста и пациентов с нарушением функции почек.

α1-блокаторы (например празозин, альфузозин). При комбинировании α1-адреноблокаторов и эплеренона существует возможность усиления гипотензивного действия и / или развития ортостатической гипотензии. В ходе одновременного применения α1-блокаторов Должны контролировать клиническое состояние пациентов по ортостатической гипотензии.

Трициклические антидепрессанты, нейролептики, амифостин, баклофен. Одновременное применение этих лекарственных средств и эплеренона потенциально может усиливать гипотензивное действие и повышать риск развития ортостатической гипотензии.

Глюкокортикоиды, тетракозактид. При одновременном назначении этих лекарственных средств и эплеренона существует возможность ослабления гипотензивного действия вследствие задержки жидкости и натрия.

Фармакокинетические взаимодействия.

Исследования *in vitro* свидетельствуют, что эплеренон не является ингибитором изоферментов CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4. Эплеренон не является субстратом или ингибитором Р-гликопротеина.

Дигоксин. Уровень системной экспозиции (AUC) дигоксина при одновременном применении с эплереноном растет на 16% (90% ДИ 4-30%). Следует с осторожностью назначать дигоксин в дозах, близких к верхней границе терапевтического диапазона.

Варфарин. Клинически значимых фармакокинетических взаимодействий с варфарином описано не было. Следует с осторожностью назначать варфарин в дозах, близких к верхней границе терапевтического диапазона.

Субстраты CYP3A4. Результаты фармакокинетических исследований с образцами-субстратами CYP3A4 (то есть мидазолам и цизапридом) не выявили признаков выраженных фармакокинетических взаимодействий при одновременном применении этих средств и эплеренона.

Ингибиторы CYP3A4.

- Мощные ингибиторы CYP3A4. При одновременном применении эплеренона и средств, угнетающих активность фермента CYP3A4, возможно развитие выраженных фармакокинетических взаимодействий. Под влиянием мощного ингибитора CYP3A4 (кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки) AUC эплеренона увеличивалась на 441% (см. Раздел «Противопоказания»). Одновременное применение эплеренона и мощных ингибиторов CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, ритонавир, нелфинавира, кларитромицина, телитромицина и

нефазодона) противопоказано (см. «Противопоказания»).

- Слабые и умеренные ингибиторы CYP3A4. Применение одновременно с эритромицином, саквинавиром, амиодароном, дилтиазем, верапамил или флуконазолом приводило к выраженным фармакокинетическим взаимодействиям с повышением уровней AUC на 98-187%. Поэтому при одновременном применении эплеренона и слабых или умеренных ингибиторов CYP3A4 доза эплеренона не должна превышать 25 мг в сутки (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Индукторы CYP3A4. Одновременное применение эплеренона и зверобоя (мощный индуктор CYP3A4) приводило к снижению AUC эплеренона на 30%. Применение мощных индукторов CYP3A4 (таких как рифампицин) может приводить к более выраженному снижению AUC эплеренона. Из-за риска снижения эффективности эплеренона не рекомендуется применять одновременно с этим препаратом мощные индукторы CYP3A4 (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, зверобой) (см. Раздел «Особенности применения»).

Антациды. Учитывая результаты клинического фармакокинетического исследования, при одновременном применении эплеренона и антацидных препаратов не ожидается выраженных взаимодействий.

Особенности применения

Гиперкалиемия. В ходе лечения эплереноном в соответствии с его механизма действия возможно развитие гиперкалиемии. У всех пациентов в начале лечения и в ходе изменения дозы препарата следует контролировать уровень калия в сыворотке крови. В дальнейшем рекомендуется проводить периодический контроль, особенно у пациентов, входящих в группу риска возникновения гиперкалиемии (таких как пациенты пожилого возраста, пациенты с почечной недостаточностью (см. Раздел «Способ применения и дозы») и диабетом). После начала лечения эплереноном Не рекомендуется использовать калийсодержащими добавки за повышенного риска развития гиперкалиемии. Было продемонстрировано, что снижение дозы эплеренона приводит к снижению концентрации калия в сыворотке крови. В ходе одного исследования было продемонстрировано, что дополнительное назначение гидрохлоротиазида в ходе лечения эплереноном компенсировало повышение концентрации калия в сыворотке крови.

При применении эплеренона в комбинации с ингибитором АПФ и / или блокатор рецепторов ангиотензина риск гиперкалиемии может увеличиваться. Эплеренон

не следует применять одновременно в тройной комбинации вместе с ингибитором АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Нарушение функции почек. У пациентов с нарушениями функции почек (в том числе с диабетической микроальбуминурией) следует регулярно контролировать уровень калия. Снижение функции почек сопровождается повышением риска гиперкалиемии. Хотя результаты исследования EPHESUS, проведенного с участием пациентов с диабетом 2 типа и микроальбуминурией, ограничены, в этой малой группе пациентов наблюдали повышенную частоту возникновения гиперкалиемии. Поэтому лечение таких пациентов следует проводить с осторожностью. Эплеренон не удаляется с помощью гемодиализа.

Нарушение функции печени. У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени (классы А и В по классификации Чайлд - Пью) повышение уровня калия сыворотки крови более 5,5 ммоль / л не происходило. Такие пациенты нуждаются в контроле уровней электролитов. Применение эплеренона для лечения пациентов с тяжелыми нарушениями функций почек не изучали, поэтому эплеренон противопоказан к применению таким пациентам (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Противопоказания»).

Индукторы CYP3A4. Одновременное применение эплеренона и мощных индукторов CYP3A4 Не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Применение лития, циклоспорина, такролимуса следует избегать во время лечения эплереноном (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Фертильность. Информации о влиянии на фертильность человека нет.

В состав препарата входит лактоза (1 таблетка 25 мг - 39,51 мг, 1 таблетка 50 мг - 79,02 мг), поэтому его не следует назначать пациентам с редкими наследственными нарушениями, в частности непереносимостью галактозы, врожденной недостаточностью лактазы Лаппа или синдромом нарушения всасывания глюкозы и галактозы.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Исследований влияния эплеренона на способность управлять автотранспортом или другими механизмами не проводили. Эплеренон не вызывает сонливости или

нарушения когнитивных функций, но в ходе управления автотранспортом или другими механизмами следует принимать во внимание возможность развития головокружения в связи с лечением.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность. Адекватных данных о применении эплеренона беременным женщинам нет. Сведения, полученные в ходе исследований на животных, не указывают на непосредственное или косвенное неблагоприятное влияние на течение беременности, развитие эмбриона и плода, роды и послеродовый развитие. Назначать эплеренон беременным женщинам следует с осторожностью.

Кормления грудью. Неизвестно, эплеренон проникает в грудное молоко после перорального применения. В то же время данные доклинических исследований свидетельствуют о наличии эплеренона и / или его метаболитов в молоке крыс и о нормальном развитии потомства, испытало влияние эплеренона следующим образом. Поскольку потенциал возникновения побочных эффектов у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не исследован, следует решить: прекращать кормление грудью или прекращать применение препарата, учитывая важность препарата для матери.

Способ применения и дозы

Взрослые.

Для индивидуального подбора дозировки лекарственного средства выпускается в дозах 25 мг и 50 мг. Максимальная суточная доза составляет 50 мг в сутки.

Эплеренон можно применять как с пищей, так и независимо от приема пищи (см. Раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда. Рекомендуемая поддерживающая доза эплеренона составляет 50 мг 1 раз в сутки. Лечение следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки и постепенно повышать до целевой дозы 50 мг 1 раз в сутки. Желательно достичь этого уровня дозы за 4 недели, учитывая уровень калия в сыворотке крови (см. Таблицу ниже).

Лечение эплереноном обычно начинают через 3-14 дней после острого инфаркта миокарда.

Пациенты с сердечной недостаточностью II класса (хронической) по классификации NYHA. Лечение пациентов с хронической сердечной

недостаточностью II класса по классификации NYHA следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки и постепенно повышать до целевой дозы 50 мг 1 раз в сутки. Желательно достичь этого уровня дозы за 4 недели, учитывая уровень калия в сыворотке крови (см. Таблицу ниже и раздел «Особенности применения»).

Пациентам, у которых уровень калия в сыворотке крови превышает 5 ммоль / л, не следует начинать лечение эплереноном (см. Раздел «Противопоказания»).

Уровень калия в сыворотке крови следует определять до начала лечения эплереноном, в ходе первой недели лечения и через месяц после начала лечения или коррекции дозы. В случае необходимости следует в дальнейшем периодически определять уровень калия в сыворотке крови в течение лечения.

После начала лечения дозу препарата следует корректировать с учетом концентрации калия в сыворотке крови, как указано в таблице ниже.

Коррекция дозы после начала лечения

Концентрация калия в сыворотке крови (ммоль/л)	Действие	Коррекция дозы
< 5,0	повышение	С 25 мг 1 раз на 2 дня до 25 мг 1 раз в сутки С 25 мг 1 раз в сутки до 50 мг 1 раз в сутки
5,0–5,4	без изменений	Дозу не изменяют
5,5–5,9	снижение	С 50 мг 1 раз в сутки до 25 мг 1 раз в сутки С 25 мг 1 раз в сутки до 25 мг 1 раз на 2 дня С 25 мг 1 раз на 2 дня до временной отмены

$\geq 6,0$	временная отмена	-
------------	------------------	---

После временной отмены эплеренона из-за повышения уровня калия в ³ 6 ммоль / л восстановление лечение возможно в дозе 25 мг 1 раз в 2 дня после снижения концентрации калия ниже уровня 5 ммоль/л.

Пациенты пожилого возраста. Для пациентов пожилого возраста нет необходимости в коррекции начальной дозы препарата. В связи с возрастным снижением интенсивности функции почек риск развития гиперкалиемии у пациентов пожилого возраста повышается. Риск может дополнительно увеличиваться при наличии сопутствующего заболевания, сопровождающегося повышением системной экспозиции препарата, в частности нарушение функций печени легкой и средней степени тяжести. Рекомендуется проводить периодический контроль уровня калия в сыворотке крови (см. Раздел «Особенности применения»).

Нарушение функции почек. Пациенты с легким нарушением функции почек не требуется коррекции начальной дозы. Рекомендуется проводить периодический контроль уровня калия в сыворотке крови и корректировать дозу препарата в соответствии с таблицей выше.

Пациентам с нарушениями функции почек средней тяжести (клиренс креатинина 30-60 мл / мин) следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в 2 дня и корректировать дозу в зависимости от концентрации калия (см. Таблицу выше). Рекомендуется проводить периодический контроль уровня калия в сыворотке крови (см. Раздел «Особенности применения»).

Опыт применения препарата пациентам с клиренсом креатинина <50 мл / мин и сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда отсутствует. Для лечения таких пациентов эплеренон следует применять с осторожностью. Применение доз, превышающих 25 мг в сутки, пациентам с клиренсом креатинина <50 мл/мин исследовали.

Эплеренон противопоказан пациентам с тяжелыми поражениями почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) (см. Раздел «Противопоказания»). Эплеренон не удаляется из организма с помощью диализа.

Нарушение функций печени. Пациенты с легкой или умеренным нарушением функции печени не требуется коррекции начальной дозы. Из-за повышения уровня системной экспозиции эплеренона этой категории пациентов и особенно

у пациентов пожилого возраста рекомендуется проводить частый и регулярный контроль концентрации калия в сыворотке крови (см. Раздел «Особенности применения»).

Комбинированное применение. В случае одновременного применения со слабыми или умеренными ингибиторами CYP3A4 (например амиодароном, дилтиазем и верапамил) можно начинать лечение эплереноном с начальной дозы 25 мг 1 раз в сутки. Доза не должна превышать 25 мг 1 раз в сутки (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Дети

Безопасность и эффективность применения эплеренона детям не установлена. Имеющаяся в настоящее время информация приведена в разделе «Фармакологические» и «Фармакокинетика».

Передозировка

Сообщений о побочных реакциях, связанные с передозировкой эплеренона у людей, получено не было. Ожидается, что наиболее вероятными проявлениями передозировки у человека будут артериальная гипотензия или гиперкалиемия. Эплеренон невозможно вывести из организма с помощью гемодиализа. Было продемонстрировано, что эплеренон эффективно связывается с активированным углем. В случае развития артериальной гипотензии следует начинать поддерживающее лечение. При развитии гиперкалиемии следует начинать лечение согласно стандартам.

Побочные реакции

В ходе двух исследований (EPHESUS и EMPHASIS-HF) было продемонстрировано, что общая частота развития побочных реакций при применении эплеренона и плацебо была одинаковой.

Ниже приведены побочные реакции, которые, возможно, связаны с применением эплеренона и которые возникали в ходе лечения чаще, чем в ходе применения плацебо, или серьезные побочные реакции, возникающие в ходе лечения чаще, чем в ходе применения плацебо, или те, которые были описаны в ходе постмаркетингового наблюдения.

Побочные реакции классифицированы по системам органов и по абсолютной частоте: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - <1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - <1/100$), редко ($\geq 1 / 10000 - <1/1000$), очень редко ($<1/10000$), частота

неизвестна (невозможно установить, основываясь на имеющейся информации).

Инфекции и инвазии.

Нечасто пиелонефрит, инфекции, фарингит.

Со стороны системы крови и лимфатической системы.

Нечасто: эозинофилия.

Со стороны эндокринной системы.

Нечасто гипотиреоз.

Со стороны метаболизма и пищеварения.

Часто гиперкалиемия (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»), гиперхолестеринемия.

Нечасто гипонатриемия, обезвоживание, гипертриглицеридемия.

Со стороны психики.

Часто бессонница.

Со стороны нервной системы.

Часто обмороки, головокружение, головная боль.

Нечасто гипестезия.

Со стороны сердца.

Часто левожелудочковая недостаточность, фибрилляция предсердий.

Нечасто тахикардия.

Со стороны сосудов.

Часто гипотензия.

Нечасто тромбоз артерий конечностей, ортостатическая гипотензия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения.

Часто кашель.

Со стороны желудочно-кишечного тракта.

Часто диарея, тошнота, запор, рвота.

Нечасто: вздутие живота.

Со стороны кожи и подкожных тканей.

Часто высыпания, зуд.

Нечасто ангионевротический отек, гипергидроз.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительных тканей.

Часто мышечные спазмы, боли в спине.

Нечасто боль в костно-мышечной системе.

Со стороны почек и мочевыводящих путей.

Часто: нарушение функции почек (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Со стороны печени и желчевыводящих путей.

Нечасто холецистит.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез.

Нечасто гинекомастия.

Общие расстройства и расстройства в месте введения препарата.

Часто астения.

Нечасто: недомогание.

Лабораторные исследования.

Часто: повышение мочевины крови, повышение уровня креатинина.

Нечасто: снижение количества рецепторов эпидермального фактора роста, повышение уровня глюкозы крови.

В ходе исследования EPHESUS в группе пациентов в возрасте ≥ 75 лет было зарегистрировано большее количество случаев инсульта. В то же время, статистически достоверной разницы в частоте инсультов между группами эплеренона (30) и плацебо (22) обнаружено не было. В исследовании EMPHASIS-NF количество инсультов у пациентов в возрасте ≥ 75 лет составила 9 в группе

лечения эплереноном и 8 в группе плацебо.

Сообщение о подозреваемых побочных реакции.

Сообщение о подозреваемых побочных реакции после регистрации лекарственного средства имеет большое значение. Это позволяет осуществлять мониторинг соотношения пользы и риска применения лекарственного средства. Медицинские работники должны сообщать о любых подозреваемые побочные реакции соответствии с местными требованиями.

Срок годности

4 года.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 ° C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Фармацевтический завод "Польфарма" С. А., Польша.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Ул. Пельплиньска 19 83-200 Старогард Гданьски, Польша.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).