

## **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 пиддослидження 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%),  $\beta$ -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 м<sup>2</sup>, 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%),  $\beta$ -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  $\sim 122$  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  $\alpha$ -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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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  $\beta$ -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 /  $1,73$  м<sup>2</sup>).
- 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 описано 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

| <b>Концентрация калия в сыворотке крови (ммоль/л)</b> | <b>Действие</b> | <b>Коррекция дозы</b>                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 5,0                                                 | повышение       | С 25 мг 1 раз на 2 дня до 25 мг 1 раз в сутки<br>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<br>С 25 мг 1 раз в сутки до 25 мг 1 раз на 2 дня<br>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 <sup>3</sup> 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  $\geq 75$  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  $\geq 75$  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](#).