

## **Состав**

*действующее вещество:* эплеренон;

1 таблетка содержит 25 мг эплеренона;

*вспомогательные вещества:* лактоза, моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая натрия кроскармеллоза; гипромеллоза; натрия лаурилсульфат; тальк магния стеарат Opadry желтый YS-1-12524-A.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, ромбовидной формы, со стилизованной гравировкой «Pfizer» с одной стороны таблетки и «NSR» над «25» или «50» - с другой стороны таблетки для таблеток по 25 мг и 50 мг соответственно.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Калийсберегающие диуретики. Антагонисты альдостерона. Эплеренон. Код АТХ C03D A04.

## **Фармакодинамика**

Механизм действия.

Эплеренон имеет относительную селективность в связывании с рекомбинантными рецепторами человека к минералокортикоидам по сравнению с его взаимодействием с рекомбинантными рецепторами человека к глюкокортикоидам, прогестерону и андрогенам. Эплеренон препятствует связыванию рецепторов с альдостероном — важным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, участвующим в регуляции АД и задействованным в патофизиологических механизмах развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Фармакодинамические эффекты.

Было продемонстрировано, что эплеренон приводит к устойчивому повышению уровня ренина в плазме крови и уровня альдостерона в плазме крови, что совпадает с угнетением пути отрицательного обратного влияния альдостерона на секрецию ренина. При этом повышение активности ренина в плазме крови и

уровня альдостерона в крови не приводит к подавлению действия эплеренона. В ходе исследований по определению диапазона доз при хронической сердечной недостаточности (классы II–IV по классификации NYHA) добавление эплеренона к стандартной схеме лечения приводило к ожидаемому дозозависимому повышению уровня альдостерона. Подобным образом в ходе кардиологическо-нефрологического исследования EPHESUS (исследование эффективности и летальности при применении эплеренона у пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненной дисфункцией левого желудочка и сердечной недостаточностью) лечение эплереноном приводило к значительному повышению уровня альдостерона.

Полученные результаты подтверждают блокирование рецепторов минералокортикоидов в этой популяции. Эплеренон изучали в ходе исследования EPHESUS. Это было двойное слепое плацебо-контролируемое исследование продолжительностью 3 года, в котором участвовали 6632 субъекта с острым инфарктом миокарда, дисфункцией левого желудочка (оценивали 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. В дальнейшем дозу постепенно (в течение 4 нед) повышали до достижения целевой дозы 50 мг 1 раз в сутки при условии, что уровень калия в плазме крови был  $< 5$  ммоль/л. В течение исследования субъекты получали стандартное лечение, включавшее ацетилсалициловую кислоту (92%), ингибиторы АПФ (90%), блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов (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% (ОР 0,85; 95% ДИ 0,75–0,96;  $p=0,008$ ) по сравнению с плацебо в основном 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% (ОР 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 старше 75 лет изучена недостаточно. Улучшение или стабилизацию показателей функциональной классификации по NYHA отмечали у статистически значимо большей части субъектов, принимавших эплеренон, по сравнению с пациентами из группы плацебо. Частота развития гиперкалиемии составила 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 выявлено устойчивого влияния эплеренона на ЧСС, продолжительность комплекса QRS или интервалов P-R и Q-T. В ходе исследования EMPHASIS-HF (исследование частоты госпитализации и летальности при применении эплеренона у пациентов 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 (ФК 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  $> 130$  с и которые за 6 мес, предшествующих исследованию, были госпитализированы в результате нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, или у которых уровень натрийуретического пептида типа В в плазме крови составлял  $< 250$  пг/мл уровень N-терминального пронатрийуретического пептида типа В в плазме крови составлял  $< 500$  пг/мл у мужчин (750 пг/мл у женщин). Начальная доза эплеренона составляла 25 мг 1 раз в сутки. Через 4 нед дозу повышали до 50 мг 1 раз в сутки при условии, что уровень калия в плазме крови составлял  $< 5$  ммоль/л. Или же если расчетная скорость клубочковой фильтрации составляла 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) прошли 2737 субъектов, которым был назначен эплеренон или плацебо на фоне базового лечения мочегонными препаратами (85%), ингибиторами АПФ (78%), блокаторами рецепторов ангиотензина II типа (19%), блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов (87%), антикоагулянтами (88%), средствами для снижения уровня липидов (63%) и

гликозидами наперстянки (27%). Средний уровень фракции выброса левого желудочка составлял ~26%, а средняя продолжительность комплекса QRS равна ~122 мс. Большинство субъектов (83,4%) в предыдущие 6 мес до рандомизации были госпитализированы в результате нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, причем около половины из них — в результате сердечной недостаточности. Около 20% субъектов имели установленные имплантированные дефибрилляторы или получали сердечную ресинхронизирующую терапию. Первичная конечная точка (летальный исход от сердечно-сосудистых нарушений или госпитализация в связи с сердечной недостаточностью) выявлена у 249 субъектов (18,3%) в группе эплеренона и у 356 субъектов (25,9%) в группе плацебо (ОР 0,63; 95% ДИ 0,54-0,74;  $p < 0,001$ ).

Влияние эплеренона на результаты по первичной конечной точке отмечено стабильно во всех предварительно определенных подгруппах. Вторичная конечная точка (общая летальность) зафиксирована у 171 пациента (12,5%) в группе эплеренона и 213 субъектов (15,5%) в группе плацебо (ОР 0,76; 95% ДИ 0,62-0,93,  $p = 0,008$ ). Летальный исход вследствие нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы был зафиксирован у 147 субъектов (10,8%) в группе эплеренона и 185 (13,5%) — в группе плацебо (ОР 0,76; 95% ДИ 0,61-0,93,  $p = 0,01$ ). В течение исследования гиперкалиемия (уровень калия в плазме крови  $> 5,5$  ммоль/л) возникала у 158 пациентов (11,8%) в группе эплеренона и у 96 (7,2%) — в группе плацебо ( $p < 0,001$ ). Гипокалиемия (уровень калия в плазме 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 у детей с сердечной недостаточностью не исследовали. В 10-недельном исследовании с участием детей с АГ (в возрасте 4-17 лет,  $n = 304$ ) применение эплеренона в дозах, которые приводили к экспозиции, подобной таковой у взрослых (25-100 мг/сут), не приводило к эффективному снижению АД. В этом исследовании и в исследовании безопасности продолжительностью 1 год с участием 149 детей профиль безопасности был подобен таковому, который выявлен у взрослых. Применение эплеренона у детей в возрасте до 4 лет с АГ не исследовали, поскольку исследования при участии детей старшего возраста показали отсутствие эффективности (см. ПРИМЕНЕНИЕ). Исследований любого (длительного) действия на гормональный статус детей не проводили.

### **Фармакокинетика**

#### *Абсорбция.*

Биодоступность эплеренона после применения дозы 100 мг перорально составляет 69%. C<sub>max</sub> в плазме крови достигается через 2 ч. C<sub>max</sub> в плазме крови и AUC изменяются пропорционально дозе в диапазоне 10–100 мг и менее дозопропорционально 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 крови примерно на 50% и главным образом связывается с α1-кислыми гликопротеинами. Объем распределения эплеренона в равновесном состоянии равен 50±7 л. Эплеренон не подвержен связыванию с эритроцитами.

*Биотрансформация.* Метаболизм эплеренона преимущественно осуществляется за счет фермента CYP 3A4. В плазме крови человека не выявлено активных метаболитов эплеренона.

*Выведение.* Менее 5% дозы эплеренона выводится с мочой и калом в неизмененном виде. После приема разовой дозы радиоактивно меченого препарата около 32% дозы было выведено из организма с калом и около 67% — с мочой. T<sub>1/2</sub> эплеренона составляет около 3–5 ч. Кажущийся клиренс из плазмы крови составляет около 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 (65 лет и старше), пациенты мужского пола, пациенты женского пола, пациенты афроамериканской этнической принадлежности. Значительных различий фармакокинетики эплеренона у пациентов в зависимости от пола не отмечено. У субъектов пожилого возраста в равновесном состоянии выявлено повышение C<sub>max</sub> (22%) и AUC (45%) по сравнению с более молодыми пациентами (18–45 лет). У субъектов афроамериканской этнической принадлежности в равновесном состоянии C<sub>max</sub> была ниже на 19%, а AUC — на 26% ниже (см. ПРИМЕНЕНИЕ).

*Дети.*

С помощью популяционной фармакокинетической модели для концентраций эплеренона в соответствии с 2 исследованиями с участием 51 пациента в возрасте 4–16 лет было установлено, что масса тела пациента оказывает статистически значимое влияние на объем распределения эплеренона, но не на его выведение. Предполагается, что объем распределения эплеренона и экспозиция пика у пациентов с большей массой тела будут подобны наблюдаемым у взрослых с подобной массой тела. У пациентов с массой тела 45 кг объем распределения примерно на 40% ниже; предполагается, что

экспозиция пика будет выше по сравнению с таковой, обычно отмечаемой у взрослых.

Дети применяли начальную дозу эплеренона 25 мг 1 раз в сутки; после 2 нед доза была повышена до 25 мг 2 раза в сутки и в случае клинической необходимости — до 50 мг 2 раза в сутки. При применении таких доз самые высокие концентрации эплеренона у детей не были значительно выше по сравнению с таковыми, выявленными у взрослых при применении начальной дозы 50 мг 1 раз в сутки.

#### *Почечная недостаточность.*

Фармакокинетику эплеренона оценивали у пациентов с нарушениями функции почек различной степени и у лиц, находившихся на гемодиализе. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью AUC и C<sub>max</sub> в равновесном состоянии были повышены на 38 и 24% соответственно по сравнению с контрольной группой. У пациентов, которые находились 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 выводится с помощью гемодиализа (см. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ). 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 таковыми, полученными для пациентов без нарушения функции печени. C<sub>max</sub> и AUC эплеренона в равновесном состоянии были повышены на 3,6 и 42% соответственно (см. ПРИМЕНЕНИЕ). Поскольку исследований применения эплеренона для лечения пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не проводили, назначение эплеренона таким больным противопоказано (см. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ).

*Сердечная недостаточность.* У пациентов с сердечной недостаточностью (классы II–IV по классификации NYHA) проводили исследования фармакокинетики эплеренона, который 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 пациентов соответствующего возраста, массы тела и пола. Согласно этим результатам популяционный анализ фармакокинетики эплеренона, проведенный в подгруппе пациентов из исследования EPHEBUS, свидетельствует, что клиренс эплеренона у пациентов с сердечной недостаточностью не отличается от такового 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».
- Пациентам с уровнем калия в сыворотке крови  $> 5$  ммоль / л на момент начала лечения.
- Пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени (расчетная скорость клубочковой фильтрации  $< 30$  мл / мин /  $1,73\text{м}^2$ ).
- Пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд - Пью).
- Пациентам, принимающим калийсберегающие диуретики или мощные ингибиторы 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 диуретики и калийсодержащие добавки.*

Эплеренон не следует назначать пациентам, которые получают другие калийсберегающие мочегонные препараты и калийсодержащие добавки из-за повышенного риска развития гиперкалиемии (см. 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 блокатором рецепторов ангиотензина риск гиперкалиемии может повышаться. Рекомендуется осуществлять тщательный контроль за уровнем калия в плазме крови и показателями функции почек, особенно у пациентов с риском нарушения функции почек, например, у пациентов пожилого возраста. Эплеренон не следует применять в тройной комбинации с ингибитором АПФ и блокатором рецепторов ангиотензина (см. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ и ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ).

Литий. Исследования взаимодействия эплеренона с литием не проводили. Вместе с тем у пациентов, получавших литий одновременно с ингибиторами АПФ и мочегонными препаратами, были описаны случаи токсического действия лития (см. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ). Следует избегать одновременного применения эплеренона и препаратов лития. Если нет возможности избежать применения этой комбинации, необходимо контролировать уровень лития в плазме крови (см. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ). Циклоспорин, такролимус. Циклоспорин и такролимус могут вызвать нарушение функции почек и повысить риск развития гиперкалиемии. Следует избегать одновременного применения эплеренона и циклоспорина или такролимуса.

При необходимости назначения циклоспорина и такролимуса при лечении эплереноном рекомендуется тщательно контролировать уровень калия в плазме крови (см. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ). НПВП. За счет непосредственного влияния на клубочковую фильтрацию лечение НПВП может привести к ОПН, особенно у пациентов, входящих в группу высокого риска (пожилой возраст и/или обезвоживание). Пациентам, получающим эплеренон и НПВП, до начала лечения необходимо обеспечить адекватный водный режим и контролировать их функцию почек. Триметоприм. Одновременное назначение триметоприма и эплеренона повышает риск развития гиперкалиемии.

Следует контролировать уровень калия в плазме крови и показатели функции почек, особенно у пациентов пожилого возраста и пациентов с нарушением функции почек. Блокаторы  $\alpha$ 1-адренорецепторов (например празозин, альфузозин). При комбинировании блокаторов  $\alpha$ 1-адренорецепторов и эплеренона существует возможность усиления гипотензивного действия и/или возникновения ортостатической гипотензии. При одновременном применении блокаторов  $\alpha$ 1-адренорецепторов следует контролировать клиническое состояние пациентов по поводу ортостатической гипотензии.

*Трициклические антидепрессанты, нейролептики, амифостин, баклофен.*



Одновременное назначение этих лекарственных препаратов и эплеренона потенциально может усиливать гипотензивное действие и повышать риск ортостатической гипотензии. ГКС, тетракозактид. При одновременном назначении этих лекарственных препаратов и эплеренона существует возможность ослабления гипотензивного действия вследствие задержки жидкости и натрия.

Фармакокинетические взаимодействия.

Исследования *in vitro* указывают на то, что эплеренон не угнетает изоферменты CYP 1A2, CYP 2C19, CYP 2C9, CYP 2D6 или CYP 3A4. Эплеренон не является субстратом или ингибитором гликопротеина P.

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

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

Субстраты CYP 3A4. Результаты фармакокинетических исследований с образцами-субстратами CYP 3A4 (то есть мидазоламом и цизапридом) не выявили признаков выраженных фармакокинетических взаимодействий при одновременном применении этих препаратов и эплеренона. Ингибиторы CYP 3A4. Мощные ингибиторы CYP 3A4: при одновременном применении эплеренона и препаратов, подавляющих активность фермента CYP 3A4, возможно развитие выраженных фармакокинетических взаимодействий. Под влиянием мощного ингибитора CYP 3A4 (кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки) AUC эплеренона увеличилась на 441% (см. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ).

Противопоказано одновременное применение эплеренона и мощных ингибиторов CYP 3A4 (кетоконазола, итраконазола, ритонавира, нелфинавира, кларитромицина, телитромицина и нефазадона) (см. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ).

Слабые и умеренные ингибиторы CYP 3A4. Применение одновременно с эритромицином, саквинавиром амиодароном, дилтиаземом, верапамилом и флуконазолом приводило к выраженным фармакокинетическим взаимодействиям с повышением уровня AUC на 98–187%. Соответственно, при одновременном назначении эплеренона и слабых или умеренных ингибиторов CYP 3A4 доза эплеренона не должна превышать 25 мг (см. ПРИМЕНЕНИЕ).

Индукторы CYP 3A4. Одновременное применение эплеренона и зверобоя (мощный индуктор CYP 3A4) приводило к уменьшению AUC эплеренона на 30%. Применение более мощных индукторов CYP 3A4 (таких как рифампицин) может приводить к более выраженному уменьшению AUC эплеренона. Из-за риска снижения эффективности эплеренона не рекомендуется применять одновременно с этим препаратом мощные индукторы CYP 3A4 (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, зверобой) (см. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ).

Антациды. Исходя из результатов клинического фармакокинетического исследования, при одновременном применении эплеренона и антацидных препаратов не ожидается выраженных взаимодействий.

## **Особенности применения**

### *Гиперкалиемия.*

Во время лечения эплереноном, в соответствии с его механизмом действия, возможно развитие гиперкалиемии. У всех пациентов в начале лечения и при изменении дозы препарата следует контролировать уровень калия в плазме крови. В дальнейшем рекомендуется проводить периодический контроль, особенно у пациентов, входящих в группу риска возникновения гиперкалиемии (таких как пациенты пожилого возраста, с почечной недостаточностью (см. ПРИМЕНЕНИЕ) и сахарным диабетом). После начала лечения эплереноном не рекомендуется использовать калийсодержащие добавки из-за повышенного риска развития гиперкалиемии. Было продемонстрировано, что снижение дозы эплеренона приводит к снижению концентрации калия в плазме крови. В ходе одного исследования установлено, что дополнительное назначение гидрохлоротиазида при лечении эплереноном компенсировало повышение концентрации калия в плазме крови. При применении эплеренона в комбинации с ингибитором АПФ и/или блокатором рецепторов ангиотензина риск гиперкалиемии может повышаться. Эплеренон не следует применять в тройной комбинации с ингибитором АПФ и блокатором рецепторов ангиотензина (см. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ и ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ).

*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 сахарным диабетом II типа и микроальбуминурией, ограничены, в этой небольшой группе пациентов отмечали повышенную частоту возникновения гиперкалиемии. Соответственно, лечение таких пациентов следует проводить с осторожностью. Эплеренон не выводится с помощью

гемодиализа.

*Нарушение функции печени.* У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени (классы А и В по классификации Чайлд — Пью) повышения уровня калия в плазме крови  $>5,5$  ммоль/л не отмечено. Таким пациентам требуется контроль уровня электролитов. Применение эплеренона для лечения пациентов с тяжелыми нарушениями функций почек не изучали, поэтому эплеренон противопоказан к применению у таких больных (см. ПРИМЕНЕНИЕ и ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ).

*Индукторы CYP 3A4:* одновременное назначение эплеренона и мощных индукторов CYP 3A4 не рекомендуется (см. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ). Применение лития, циклоспорина, такролимуса следует избегать во время лечения эплереноном (см. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ).

*Фертильность.* Информации о влиянии на фертильность человека нет. В состав препарата входит лактозы моногидрат, поэтому его не следует назначать пациентам с редкими наследственными расстройствами (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, проникает ли эплеренон 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 препарат существует 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, приведенную 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 в 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 меняют
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 в 2 дня С 25 мг 1 раз в 2 дня до временной отмены
<sup>3</sup> 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. Вследствие 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 СYP3A4 (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 «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика».

## **Передозировка**

Сообщений о побочных реакциях, связанных 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 численно 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-HF количество инсультов у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет составила 9 в группе лечения эплереноном и 8 в группе плацебо.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет осуществлять непрерывный мониторинг соотношения пользы и риска применения лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях в соответствии с местными требованиями.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в недоступном для детей месте. Специальные условия хранения не требуются.

**Упаковка**

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

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Фарева Амбуаз / Fareva Amboise.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Зоне Индастриал, 29 роут дес Индастрис, 37530 Посе-сюр-Сис, Франция / Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Porce-sur-Cisse, France.

**Источник инструкции**

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