

## **Состав**

*действующее вещество:* эплеренон;

1 таблетка содержит эплеренона в пересчете на 100 % вещество 50 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза, моногидрат; целлюлоза микрокристаллическая; натрия кроскармеллоза; гипромеллоза; натрия лаурилсульфат; тальк; магния стеарат;

пленочная оболочка: гипромеллоза, макрогол 400; полисорбат 80; титана диоксид (E 171); железа оксид желтый (E 172); железа оксид красный (E 172).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки бежевого цвета, круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, с надписью «50» с одной стороны таблетки.

## **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, который участвует в регуляции артериального давления и задействован в патофизиологических механизмах развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Фармакодинамические эффекты. Было продемонстрировано, что эплеренон приводит к стойкому повышению уровня ренина в плазме крови и уровня альдостерона в сыворотке 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 Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)) добавление эплеренона к стандартной схеме лечения приводило к ожидаемому дозозависимому повышению уровня альдостерона. Подобным образом в ходе одного кардио-нефрологического исследования (исследование эффективности и летальности при применении эплеренона пациентам с острым инфарктом миокарда, осложненной дисфункцией левого желудочка и сердечной недостаточностью) лечение эплереноном приводило к значительному повышению уровня альдостерона. Полученные результаты подтверждают блокировку рецепторов к минералокортикоидам в этой популяции.

Длительное лечение эплереноном в дозе от 25 до 50 мг в сутки под контролем уровня калия, начатое через 3-14 дней после острого инфаркта миокарда (ИМ) у больных с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка  $\leq 40\%$ ) и клиническими признаками сердечной недостаточности дополнительно к стандартному лечению (ацетилсалициловая кислота, бета-блокатор, ингибитор АПФ, петлевые диуретики или ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы) оказалось эффективным по предотвращению сердечно-сосудистых осложнений и снижению летальных случаев. Клиническая эффективность эплеренона в первую очередь была продемонстрирована при применении препарата пациентам в возрасте до 75 лет. Польза от лечения пациентов от 75 лет изучена недостаточно.

Улучшение или стабилизацию функционального класса сердечной недостаточности по классификации NYHA в группе, получавшей эплеренон, отмечали у большего процента пациентов, чем в группе, получавшей плацебо.

Частота развития гиперкалиемии составляла 3,4 % в группе, получавшей эплеренон, по сравнению с 2 % в группе, получавшей плацебо ( $p < 0,001$ ).

Частота развития гипокалиемии составила 0,5 % в группе, получавшей эплеренон, по сравнению с 1,5 % в группе, получавшей плацебо ( $p < 0,001$ ).

В процессе фармакокинетических исследований по изучению электрокардиографических изменений не было выявлено устойчивого влияния эплеренона на частоту сердечных сокращений, продолжительность комплекса QRS или интервалов PR и QT.

У пациентов с систолической сердечной недостаточностью (от 55 лет, у которых фракция выброса левого желудочка  $\leq 30\%$  или  $\leq 35\%$  в сочетании с длительностью комплекса QRS более 130 мс) и симптомами легкой степени (функциональный класс II при классификации NYHA) при добавлении

эплеренона (начальная доза 25 мг в сутки с увеличением через 4 недели до 50 мг в сутки при показателях калия в сыворотке крови менее 5,0 ммоль/л) к стандартному лечению, включающей мочегонные препараты, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II типа, бета-блокаторы, антитромботические препараты, средства для снижения липидов и гликозиды наперстянки, установлено, что вероятность или возникновение необходимости госпитализации по поводу сердечной недостаточности или летального исхода с сердечно-сосудистых причин, а также летального исхода по любой причине статистически достоверно ниже по сравнению с базовой терапией (без эплеренона).

## **Фармакокинетика**

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

Максимальная концентрация препарата в плазме крови ( $C_{max}$ ) достигается приблизительно через 1,5-2 часа.  $C_{max}$  и площадь под фармакокинетической кривой (AUC) изменяются пропорционально дозе в диапазоне 10-100 мг и менее чем дозопропорционны 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 альфа-1-кислыми гликопротеинами. Объем распределения эплеренона в равновесном состоянии расценивают как таковой, который равен 42-90 л. Эплеренон не подвержен связыванию с эритроцитами.

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

Выведение. Менее чем 5 % дозы эплеренона выводится с мочой и калом в неизменном виде. После перорального приема разовой дозы радиоактивно меченого препарата примерно 32 % дозы было выведено из организма с калом, и примерно 67 % было выведено с мочой. Период полувыведения эплеренона составляет около 3-6 часов. Мнимый клиренс из плазмы 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 пациентов, как пациенты пожилого возраста (65 лет и старше), пациенты

мужского пола, пациенты женского пола, пациенты негроидной расы. Значительных различий фармакокинетики эплеренона у пациентов в зависимости от пола не было. У пациентов пожилого возраста в равновесном состоянии наблюдалось повышение уровня  $C_{max}$  (22 %) и AUC (45 %) по сравнению с молодыми пациентами (18-45 лет). В пациентов 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 популяционной фармакокинетической модели для концентраций эплеренона 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 экспозиция пика у пациентов с большей массой тела будут подобны до таковых, которые наблюдаются 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, чем такова, что обычно наблюдается у взрослых.

*Почечная недостаточность.* Фармакокинетику эплеренона оценивали у пациентов с различной степенью нарушения функции почек и у пациентов, находившихся на гемодиализе. У пациентов с тяжелой формой 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 Чайлда-Пью) и сравнивали результаты с результатами, полученными для пациентов без нарушений 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. раздел «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 пациентов соответствующего возраста, массы тела и пола. Согласно этим результатам, популяционный анализ фармакокинетики эплеренона свидетельствует, что клиренс эплеренона у пациентов с сердечной недостаточностью не отличается от клиренса этого препарата у здоровых добровольцев пожилого возраста.

## **Показания**

Дополнение к стандартному лечению с применением бета-блокаторов с целью снижения риска заболеваемости и смертности, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у 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 смертности, 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  $\leq 30\%$ ).

## **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к эплеренону или к любому другому из вспомогательных веществ лекарственного средства;
- 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);
- лечение калийсберегающими мочегонными препаратами, калийсодержащими добавками или мощными ингибиторами СYP3A4 (например, итраконазолом, кетоконазолом, ритонавиром, нелфинавиром, кларитромицином, телитромицином и нефазодоном) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- одновременное применение эплеренона в тройной комбинации вместе с ингибитором АПФ и блокатором рецепторов ангиотензина.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

## Фармакодинамические взаимодействия.

### *Калийсберегающие мочегонные препараты и калийсодержащие добавки.*

Эплеренон не следует назначать пациентам, которые получают другие калийсберегающие мочегонные препараты и калийсодержащие добавки из-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 блокатором рецепторов ангиотензина риск гиперкалиемии может увеличиваться. Рекомендуется осуществлять тщательный контроль уровня 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 блокатором рецепторов ангиотензина (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

*Литий.* Исследований взаимодействия эплеренона с литием не проводили. Вместе с тем, есть данные, что у пациентов, получающих литий одновременно с ингибиторами АПФ и мочегонными препаратами, наблюдаются случаи токсического действия лития (см. раздел «Особенности применения»). Следует избегать одновременного применения эплеренона и препаратов лития. Если нет возможности избежать применения этой комбинации, следует контролировать уровень лития в плазме крови (см. раздел «Особенности применения»).

*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 сыворотке крови (см. раздел «Особенности применения»).

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

*Триметоприм.* Одновременное применение 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 нарушениями функции почек.

*Альфа-1-блокаторы (например, празозин, альфузозин).* При комбинировании альфа-1-блокаторов и эплеренона существует возможность усиления гипотензивного действия и/или возникновения ортостатической гипотензии. При одновременном применении альфа-1-блокаторов следует контролировать клиническое состояние пациентов на предмет ортостатической гипотензии.

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

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

#### Фармакокинетические взаимодействия.

Эплеренон не является ингибитором изоферментов CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4, а также субстратом или ингибитором Р-гликопротеина.

*Дигоксин.* Уровень AUC дигоксина при одновременном применении с эплереноном возрастает 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 (т.е. мидазоламом и цизапридом) не выявили признаков выраженных фармакокинетических взаимодействий при одновременном применении этих препаратов и эплеренона.

*Ингибиторы CYP3A4.* Мощные ингибиторы CYP3A4: при одновременном применении эплеренона и препаратов, подавляющих активность фермента CYP3A4, возможно развитие выраженных фармакокинетических взаимодействий. Под влиянием мощного ингибитора CYP3A4 (кетконазол 200 мг 2 раза в сутки) AUC эплеренона увеличивается на 441 % (см. раздел «Противопоказания»). Противопоказано одновременное применение эплеренона и мощных ингибиторов CYP3A4, например, кетконазола, итраконазола, ритонавира,

нелфинавира, кларитромицина, телитромицина и нефазодона (см. раздел «Противопоказания»).

*Слабые и умеренные ингибиторы CYP3A4.* Применение одновременно с эритромицином, саквинавиром, амиодароном, дилтиаземом, верапамилом и флуконазолом приводит к выраженным фармакокинетическим взаимодействиям с повышением уровня AUC на 98-187 %. Соответственно, при одновременном назначении эплеренона и слабых или умеренных ингибиторов CYP3A4 доза эплеренона не должна превышать 25 мг (см. раздел «Способ применения и дозы»).

*Индукторы CYP3A4.* Одновременное применение эплеренона и зверобоя (мощный индуктор CYP3A4) приводит к снижению AUC эплеренона на 30 %. Применение более 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, например, рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, зверобой (см. раздел «Особенности применения»).

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

## **Особенности применения**

*Гиперкалиемия.* Во время лечения эплереноном, согласно его механизму действия, возможно развитие гиперкалиемии. У всех пациентов в начале лечения и при изменении 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 пациентам с сахарным диабетом). После начала лечения эплереноном не рекомендуется применять калийсодержащие добавки из-за повышенного риска развития гиперкалиемии. Снижение дозы эплеренона приводит к снижению концентрации калия в сыворотке крови. Существуют данные, что дополнительное применение гидрохлортиазида при лечении эплереноном компенсирует повышение концентрации калия в сыворотке крови.

При применении эплеренона в комбинации с ингибитором АПФ и/или блокатором рецепторов ангиотензина риск гиперкалиемии может



увеличиваться.

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

*Нарушения 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. Эплеренон не выводится с помощью гемодиализа.

*Нарушения 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 наблюдается. Такие пациенты нуждаются в контроле уровня электролитов. Применение эплеренона для лечения пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек не изучали, поэтому эплеренон противопоказан к применению таким пациентам (см. разделы «Противопоказания» и «Способ применения и дозы»).

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

*Литий, циклоспорин, такролимус* не следует назначать при лечении эплереноном (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Фертильность.* Информации о влиянии на фертильность человека нет.

*Лактоза.* В состав препарата входит лактоза, 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 при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами следует учитывать возможность развития

головокружения во время лечения препаратом.

## **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 послеродовое развитие. Назначать эплеренон беременным следует с осторожностью.

*Период кормления грудью.* Неизвестно, проникает ли эплеренон в грудное молоко человека 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, которое испытало влияние эплеренона таким образом.

Поскольку потенциал возникновения побочных эффектов у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не исследован, следует принять клиническое решение о прекращении кормления грудью или отмене препарата в зависимости от важности препарата для матери.

## **Способ применения и дозы**

Препарат существует в дозах 25 мг и 50 мг. Максимальная суточная доза препарата составляет 50 мг.

Эплеренон можно принимать 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 суток 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, во время первой недели лечения и через месяц после начала лечения или коррекции дозы. При необходимости следует периодически определять уровень калия в сыворотке крови позже во время 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. 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 на 2 дня до временной отмены.
≥ 6,0	временная отмена	-

После временной отмены эплеренона из-за повышения уровня калия до  $3-6$  ммоль/л возобновление лечения возможно в дозе 25 мг 1 раз в 2 дня после снижения концентрации калия до уровня ниже 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 в случае наличия сопутствующего заболевания, которое сопровождается повышением системной экспозиции препарата, в частности нарушения функции печени легкой и умеренной степени. Рекомендуется проводить периодический контроль уровня калия в сыворотке крови (см. раздел «Особенности применения»).

#### *Нарушения функции почек.*

Пациенты с легкими нарушениями функции почек не требуют коррекции начальной дозы.

Рекомендуется проводить периодический контроль уровня калия в сыворотке крови (см. раздел «Особенности применения») и корректировать дозу препарата в соответствии с таблицей выше.

Пациентам с нарушениями функции почек средней тяжести (клиренс креатинина 30-60 мг/мл) следует начинать лечение с дозы 25 мг 1 раз в 2 дня и корректировать дозу препарата 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, не исследовали.

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

#### *Нарушения функции печени.*

Пациенты с легкими или умеренными нарушениями функции печени не требуют коррекции начальной дозы, однако вследствие повышения уровня системной

экспозиции эплеренона этой категории пациентов и особенно пациентам 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, дилтиаземом и верапамилом) можно начинать лечение эплереноном с начальной дозы 25 мг 1 раз в сутки. Доза препарата не должна превышать 25 мг 1 раз в сутки (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### **Дети**

Нет данных относительно применения эплеренона детям, поэтому применение лекарственного средства этой группе пациентов не рекомендуется.

### **Передозировка**

Сообщений о побочных реакциях, связанных с передозировкой эплеренона у людей, не было получено. Ожидается, что наиболее вероятными проявлениями передозировки у человека будут артериальная гипотензия или гиперкалиемия. Эплеренон невозможно вывести из организма с помощью гемодиализа. Эплеренон эффективно связывается с активированным углем. При развитии 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 при лечении эплереноном чаще, чем при применении плацебо, или серьезные побочные реакции, возникающие при лечении эплереноном чаще, чем при применении 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 ( $<1/10000$ ), неизвестно

(невозможно установить, основываясь на имеющейся информации).

*Инфекции и инвазии:* нечасто: инфекция, пиелонефрит, фарингит.

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* нечасто – эозинофилия.

*Со стороны эндокринной системы:* нечасто – гипотиреоз.

*Расстройства метаболизма и пищеварения:* часто – гиперкалиемия (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»), гипертриглицеридемия; нечасто – гипонатриемия, обезвоживание, гиперхолестеринемия.

*Со стороны психики:* нечасто – бессонница.

*Со стороны нервной системы:* часто – головокружение, синкопе, головная боль; нечасто – гипестезия.

*Со стороны сердца:* часто – левожелудочковая недостаточность, фибрилляция предсердий; нечасто – тахикардия.

*Со стороны сосудистой системы:* 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 – сыпь, зуд; нечасто – гипергидроз, ангионевротический отек.

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* часто – мышечные спазмы, боль в спине; нечасто – боль в костно-мышечной системе.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* часто – нарушения функции почек (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»).

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* нечасто – холецистит.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* нечасто – гинекомастия.

*Общие нарушения и расстройства в месте введения препарата:* нечасто – астения, 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 численно 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-HF количество инсультов у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет составило 9 в группе лечения эплереноном и 8 в группе плацебо.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства являются важными. Это позволяет осуществлять непрерывный мониторинг соотношения между пользой и рисками 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 оригинальной упаковке при температуре не выше 25° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере. По 3 блистера в пачке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

ПАО «Киевмедпрепарат».

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

Украина, 01032, г. Киев, Саксаганского, 139.

**Источник инструкции**

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