

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

РЕНІАЛЬ®
(RENIAL)

Склад:

діюча речовина: еплеренон;

1 таблетка містить еплеренону у перерахуванні на 100 % речовину 25 мг або 50 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; натрію кроскармелоза; гіпромелоза; натрію лаурилсульфат; тальк; магнію стеарат;

плівкова оболонка: гіпромелоза, макрогол 400; полісорбат 80; титану діоксид (Е 171); заліза оксид жовтий (Е 172); заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки бежевого кольору, круглої форми з двоопуклою поверхнею, з написом «25» або «50» з одного боку таблетки.

Фармакотерапевтична група.

Калійзберігаючі діуретики. Антагоністи альдостерону. Еплеренон.

Код АТХ C03D A04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Еплеренон має відносну селективність у зв'язуванні з рекомбінантними рецепторами людини до мінералокортикоїдів порівняно з його взаємодією з рекомбінантними рецепторами людини до глюкокортикоїдів, прогестерону та андрогенів. Еплеренон перешкоджає зв'язуванню рецепторів з альдостероном – важливим гормоном ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що бере участь у регулюванні артеріального тиску та задіяна у патофізіологічних механізмах розвитку серцево-судинних захворювань.

Фармакодинамічні ефекти. Було продемонстровано, що еплеренон призводить до стійкого підвищення рівня реніну в плазмі крові та рівня альдостерону в сироватці крові, що збігається з пригніченням шляху негативного зворотного впливу альдостерону на секрецію реніну. При цьому підвищення активності реніну в плазмі крові та рівня альдостерону у крові не призводить до пригнічення дії еплеренону.

У процесі досліджень із визначення діапазону доз при хронічній серцевій недостатності (класи II-IV за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA)) додавання еплеренону до стандартної схеми лікування призводило до очікуваного дозозалежного підвищення рівня альдостерону. Подібним чином у процесі одного кардіо-нефрологічного дослідження (дослідження ефективності та летальності при застосуванні еплеренону пацієнтам із гострим інфарктом міокарда, ускладненою дисфункцією лівого шлуночка та серцевою недостатністю) лікування еплереноном призводило до значного підвищення рівня альдостерону. Отримані результати підтверджують блокування рецепторів до мінералокортикоїдів у цій популяції.

Тривале лікування еплереноном у дозі від 25 до 50 мг на добу під контролем рівня калію, розпочате через 3-14 днів після гострого інфаркту міокарда (ІМ) у хворих із дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка $\leq 40\%$) та клінічними ознаками серцевої недостатності додатково до стандартного лікування (ацетилсаліцилова кислота, бета-блокатор, інгібітор АПФ, петльові діуретики або інгібітори ГМГ-КоА-редуктази) виявилось ефективним щодо запобігання виникнення серцево-судинних ускладнень та зниження летальних випадків. Клінічна ефективність еплеренону насамперед була продемонстрована насамперед при застосуванні препарату пацієнтам віком до 75 років. Користь від лікування пацієнтів віком від 75 років вивчена недостатньо. Покращення або стабілізацію функціонального класу серцевої недостатності за класифікацією NYHA у групі, яка отримувала еплеренон, відмічали у більшого процента пацієнтів, ніж у групі, яка отримувала плацебо.

Частота розвитку гіперкаліємії становила 3,4 % у групі, яка отримувала еплеренон, порівняно з 2 % у групі, яка отримувала плацебо ($p < 0,001$). Частота розвитку гіпокаліємії становила 0,5 % у групі, яка отримувала еплеренон, порівняно з 1,5 % у групі, яка отримувала плацебо ($p < 0,001$).

У процесі фармакокінетичних досліджень з вивчення електрокардіографічних змін не було виявлено стійкого впливу еплеренону на частоту серцевих скорочень, тривалість комплексу QRS або інтервалів PR та QT.

У пацієнтів із систолічною серцевою недостатністю (віком від 55 років, у яких фракція викиду лівого шлуночка ≤ 30 % або ≤ 35 % у поєднанні з тривалістю комплексу QRS більше 130 мс) та симптомами легкого ступеня (функціональний клас II за класифікацією NYHA) при додаванні еплеренону (початкова доза 25 мг на добу зі збільшенням через 4 тижні до 50 мг на добу при показниках калію в сироватці крові менше 5,0 ммоль/л) до стандартного лікування, що включала сечогінні препарати, інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II типу, бета-блокатори, антитромботичні препарати, засоби для зниження ліпідів та глікозиди наперстянки, встановлено, що імовірність або виникнення необхідності госпіталізації з приводу серцевої недостатності або летального випадку із серцево-судинних причин, а також летального випадку з будь-якої причини статистично достовірно нижча порівняно з базовою терапією (без еплеренону).

Фармакокінетика.

Абсорбція. Абсолютна біодоступність еплеренону після застосування дози 100 мг перорально становить 69 %.

Максимальна концентрація препарату в плазмі крові ($C_{\max}$) досягається приблизно через 1,5-2 години. $C_{\max}$ та площа під фармакокінетичною кривою (AUC) змінюються пропорційно дозі у діапазоні 10-100 мг та менш ніж дозопропорційно при застосуванні доз понад 100 мг. Рівноважний стан настає протягом 2 днів від початку лікування. Їжа не впливає на абсорбцію препарату.

Розподіл. Еплеренон зв'язується з білками плазми крові приблизно на 50 % та головним чином зв'язується з альфа-1-кислими глікопротеїнами. Уявний об'єм розподілу еплеренону у рівноважному стані розцінюють як такий, що дорівнює 42-90 л. Еплеренон не схильний до зв'язування з еритроцитами.

Біотрансформація. Метаболізм еплеренону здійснюється переважно за рахунок ферменту CYP3A4. У плазмі крові людини не виявлено жодних активних метаболітів еплеренону.

Виведення. Менше ніж 5 % дози еплеренону виводиться із сечею і калом у вигляді незміненого препарату. Після перорального прийому разової дози радіоактивно міченого препарату приблизно 32 % дози було виведено з організму з калом та приблизно 67 % було виведено із сечею. Період напіввиведення еплеренону становить близько 3-6 годин. Уявний кліренс із плазми дорівнює приблизно 10 л/годину.

Застосування у специфічних популяціях.

Вік, стать та раса. Дослідження фармакокінетики еплеренону при застосуванні у дозі 100 мг 1 раз на добу проводили за участю таких категорій пацієнтів, як пацієнти літнього віку (65 років та старше), пацієнти чоловічої статі, пацієнти жіночої статі, пацієнти негроїдної раси. Значних відмінностей у фармакокінетиці еплеренону у пацієнтів залежно від статі не було. У пацієнтів літнього віку у рівноважному стані спостерігали підвищення рівня $C_{\max}$ (22 %) та AUC (45 %) порівняно з молодшими пацієнтами (18-45 років). У пацієнтів негроїдної раси у рівноважному стані $C_{\max}$ була нижча на 19 %, а AUC – на 26 % нижча (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діти. За допомогою популяційної фармакокінетичної моделі для концентрації еплеренону було встановлено, що маса тіла пацієнта має статистично значущий вплив на об'єм розподілу еплеренону, але не на його виведення. Передбачається, що об'єм розподілу еплеренону та експозиція піку у пацієнтів з більшою масою тіла будуть подібні до таких, що спостерігаються у дорослих з подібною масою тіла. У пацієнтів з масою тіла 45 кг об'єм розподілу приблизно на 40 % нижчий; передбачається, що експозиція піку буде вищою, ніж така, що зазвичай спостерігається у дорослих.

Ниркова недостатність. Фармакокінетику еплеренону оцінювали у пацієнтів з різним ступенем порушення ниркової функції та у пацієнтів, які знаходилися на гемодіалізі. У пацієнтів із тяжкою формою ниркової недостатності AUC та $C_{\max}$ у рівноважному стані були

підвищені на 38 % та 24 % відповідно порівняно з контрольною групою. У пацієнтів, які знаходилися на гемодіалізі, ці показники були знижені на 26 % та 3 % відповідно порівняно з контрольною групою пацієнтів. Кореляції між кліренсом еплеренону з плазми крові та кліренсом креатиніну виявлено не було. Еплеренон не видаляється за допомогою гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування»).

Печінкова недостатність. Фармакокінетику еплеренону в дозі 400 мг досліджували у пацієнтів з помірними ураженнями печінки (клас В за класифікацією Чайлда-П'ю) та порівнювали результати з результатами, отриманими для пацієнтів без порушень функції печінки. C_{max} та AUC еплеренону у рівноважному стані були підвищені на 3,6 % та 42 % відповідно (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Оскільки досліджень застосування еплеренону для лікування пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки не проводили, призначення еплеренону таким пацієнтам протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Серцева недостатність. У пацієнтів із серцевою недостатністю (класи II-IV за класифікацією NYHA) проводили дослідження фармакокінетики еплеренону, що застосовувався у дозі 50 мг. Значення C_{max} та AUC у рівноважному стані у пацієнтів із серцевою недостатністю були на 38 % та 30 % відповідно вищими, ніж у здорових добровольців відповідного віку, маси тіла та статі. Відповідно до цих результатів, популяційний аналіз фармакокінетики еплеренону свідчить, що кліренс еплеренону в пацієнтів із серцевою недостатністю не відрізняється від кліренсу цього препарату у здорових добровольців літнього віку.

Клінічні характеристики.

Показання.

Доповнення до стандартного лікування із застосуванням бета-блокаторів з метою зниження ризику захворюваності та смертності, пов'язаних із серцево-судинними захворюваннями, у стабільних пацієнтів із дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка $\leq 40\%$) та клінічними ознаками серцевої недостатності після нещодавно перенесеного інфаркту міокарда.

Доповнення до стандартної оптимальної терапії з метою зниження ризику захворюваності та смертності, пов'язаної із серцево-судинними захворюваннями, у дорослих пацієнтів із серцевою недостатністю II класу (хронічною) за класифікацією NYHA та дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка $\leq 30\%$).

Протипоказання.

- Гіперчутливість до еплеренону або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу;
- рівень калію у сироватці крові > 5 ммоль/л на момент початку лікування;
- ниркова недостатність тяжкого ступеня (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м²);
- печінкова недостатність тяжкого ступеня (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю);
- лікування калійзберігаючими сечогінними препаратами, калійвмісними добавками або потужними інгібіторами СYP3A4 (наприклад, ітраконазолом, кетоконазолом, ритонавіром, нелфінавіром, кларитроміцином, телітроміцином та нефазодоном) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- одночасне застосування еплеренону у потрійній комбінації разом з інгібітором АПФ та блокатором рецепторів ангіотензину.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії.

Калійзберігаючі сечогінні препарати та калійвмісні добавки. Еплеренон не слід призначати пацієнтам, які отримують інші калійзберігаючі сечогінні препарати та калійвмісні добавки через підвищений ризик розвитку гіперкаліємії (див. розділ «Протипоказання»). Під впливом калійзберігаючих сечогінних препаратів також може посилюватись дія гіпотензивних препаратів та інших сечогінних засобів.

Інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину. При застосуванні еплеренону у комбінації з інгібітором АПФ та/або блокатором рецепторів ангіотензину ризик гіперкаліємії

може збільшуватися. Рекомендовано здійснювати ретельний контроль за рівнем калію у сироватці крові та показниками функції нирок, особливо у пацієнтів із ризиком порушення функції нирок, наприклад у пацієнтів літнього віку. Еплеренон не слід застосовувати одночасно у потрійній комбінації разом з інгібітором АПФ та блокатором рецепторів ангіотензину (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Літій. Досліджень взаємодії еплеренону з літієм не проводили. Однак зафіксовано, що у пацієнтів, які отримують літій одночасно з інгібіторами АПФ та сечогінними препаратами, спостерігаються випадки токсичної дії літію (див. розділ «Особливості застосування»). Слід уникати одночасного застосування еплеренону та препаратів літію. Якщо немає можливості уникнути застосування цієї комбінації, необхідно контролювати рівень літію у плазмі крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Циклоспорин, такролімус. Циклоспорин і такролімус можуть спричинити порушення функції нирок та підвищити ризик розвитку гіперкаліємії. Слід уникати одночасного застосування еплеренону та циклоспорину або такролімусу. За необхідності призначення циклоспорину та такролімусу під час лікування еплереноном рекомендовано ретельно контролювати рівень калію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). За рахунок безпосереднього впливу на клубочкову фільтрацію лікування НПЗП може призвести до гострої ниркової недостатності, особливо у пацієнтів, які входять у групу високого ризику (літній вік та/або зневоднення). Пацієнтам, які отримують еплеренон та НПЗП, до початку лікування слід забезпечити адекватний водний режим та контролювати їх функцію нирок.

Триметоприм. Одночасне застосування триметоприму та еплеренону підвищує ризик розвитку гіперкаліємії. Слід контролювати рівень калію у сироватці крові та показники функції нирок, особливо у пацієнтів літнього віку та пацієнтів із порушеннями функції нирок.

Альфа-1-блокатори (наприклад, празозин, альфузозин). При комбінуванні альфа-1-блокаторів та еплеренону існує можливість підсилення гіпотензивної дії та/або виникнення ортостатичної гіпотензії. У разі одночасного застосування альфа-1-блокаторів слід контролювати клінічний стан пацієнтів щодо ортостатичної гіпотензії.

Трициклічні антидепресанти, нейролептики, аміфостин, баклофен. Одночасне застосування цих лікарських засобів та еплеренону потенційно може підсилювати гіпотензивну дію та підвищувати ризик ортостатичної гіпотензії.

Глюкокортикоїди, тетракозактид. При одночасному застосуванні цих лікарських засобів та еплеренону існує можливість послаблення гіпотензивної дії внаслідок затримки рідини та натрію.

Фармакокінетичні взаємодії.

Еплеренон не є інгібітором ізоферментів CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 або CYP3A4, а також субстратом або інгібітором Р-глікопротеїну.

Дигоксин. Рівень АУС дигоксину при одночасному застосуванні з еплереноном зростає на 16 % (90 % ДІ: 4-30 %). Слід з обережністю призначати дигоксин у дозах, наближених до верхньої межі терапевтичного діапазону.

Варфарин. Клінічно важливих фармакокінетичних взаємодій з варфарином описано не було. Слід з обережністю призначати варфарин у дозах, наближених до верхньої межі терапевтичного діапазону.

Субстрати CYP3A4. Результати фармакокінетичних досліджень зі зразками-субстратами CYP3A4 (тобто мідазоламом та цизапридом) не виявили ознак виражених фармакокінетичних взаємодій при одночасному застосуванні цих препаратів та еплеренону.

Інгібітори CYP3A4.

Потужні інгібітори CYP3A4. При одночасному застосуванні еплеренону та препаратів, що пригнічують активність ферменту CYP3A4, можливий розвиток виражених фармакокінетичних взаємодій. Під впливом потужного інгібітора CYP3A4 (кетоконазол 200 мг 2 рази на добу) АУС еплеренону збільшується на 441 % (див. розділ «Протипоказання»). Протипоказане одночасне застосування еплеренону та потужних інгібіторів CYP3A4, наприклад, кетоконазолу, ітраконазолу, ритонавіру, нелфінавіру, кларитроміцину, телітроміцину та нефазодону (див. розділ «Протипоказання»).

Слабкі та помірні інгібітори CYP3A4. Застосування одночасно з еритроміцином, саквінавіром, аміодароном, дилтіаземом, верапамілом та флуконазолом призводить до виражених фармакокінетичних взаємодій з підвищенням рівнів AUC на 98-187 %. Відповідно, при одночасному призначенні еплеренону та слабких або помірних інгібіторів CYP3A4 доза еплеренону не повинна перевищувати 25 мг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Індуктори CYP3A4. Одночасне застосування еплеренону та звіробою (потужний індуктор CYP3A4) призводить до зниження AUC еплеренону на 30 %. Застосування більш потужних індукторів CYP3A4 (таких як рифампіцин) може призводити до більш вираженого зниження AUC еплеренону. Через ризик зниження ефективності еплеренону не рекомендовано застосовувати одночасно з цим препаратом потужні індуктори CYP3A4 (рифампіцин, карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал, звиробій) (див. розділ «Особливості застосування»).

Антациди. Виходячи з результатів клінічного фармакокінетичного дослідження, при одночасному застосуванні еплеренону та антацидних препаратів виражених взаємодій не передбачається.

Особливості застосування.

Гіперкаліємія. Під час лікування еплереноном, відповідно до його механізму дії, можливий розвиток гіперкаліємії. У всіх пацієнтів на початку лікування та під час зміни дози препарату слід контролювати рівень калію у сироватці крові. У подальшому рекомендовано проводити періодичний контроль, особливо у пацієнтів, які входять до групи ризику виникнення гіперкаліємії, таких як пацієнти літнього віку, пацієнти з нирковою недостатністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози») та пацієнти з цукровим діабетом. Після початку лікування еплереноном не рекомендовано застосовувати калійвмісні добавки через підвищений ризик розвитку гіперкаліємії. Зниження дози еплеренону призводить до зниження концентрації калію у сироватці крові. Існують дані, що додаткове застосування гідрохлоротіазиду під час лікування еплереноном компенсує підвищення концентрації калію у сироватці крові.

При застосуванні еплеренону у комбінації з інгібітором АПФ та/або блокатором рецепторів ангіотензину ризик гіперкаліємії може збільшуватися.

Еплеренон не слід застосовувати одночасно у потрійній комбінації разом з інгібітором АПФ та блокатором рецепторів ангіотензину (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Порушення функції нирок. У пацієнтів із порушеннями функції нирок (у тому числі з діабетичною мікроальбумінурією) слід регулярно контролювати рівень калію. Зниження функції нирок супроводжується підвищенням ризику гіперкаліємії. Хоча результати дослідження EPHESUS, проведеного з участю пацієнтів із діабетом 2 типу та мікроальбумінурією, обмежені, у цій малій групі пацієнтів спостерігали підвищену частоту виникнення гіперкаліємії. Еплеренон не видаляється за допомогою гемодіалізу.

Порушення функції печінки. У пацієнтів з легкими та помірними порушеннями функції печінки (класи А та В за класифікацією Чайлда-П'ю) підвищення рівня калію сироватки крові понад 5,5 ммоль/л не відбувається. Такі пацієнти потребують контролю рівнів електролітів. Застосування еплеренону для лікування пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок не вивчали, тому еплеренон протипоказаний до застосування таким пацієнтам (див. розділи «Протипоказання» та «Спосіб застосування та дози»).

Індуктори CYP3A4. Одночасне застосування еплеренону та потужних індукторів CYP3A4 не рекомендовано (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Літій, циклоспорин, такролімус не слід призначати під час лікування еплереноном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Фертильність. Інформації щодо впливу на фертильність людини немає.

Лактоза. До складу препарату входить лактоза, тому його не слід призначати пацієнтам з рідкісними спадковими розладами (непереносимістю галактози, вродженою недостатністю лактази Лаппа або синдромом порушення всмоктування глюкози та галактози).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Адекватних даних щодо застосування еплеренону вагітним жінкам немає. Відомості, отримані у процесі досліджень на тваринах, не вказують на безпосередній або опосередкований несприятливий вплив на перебіг вагітності, розвиток ембріона та плода, пологи та післяродовий розвиток. Призначати еплеренон вагітним слід з обережністю.

Період годування груддю. Невідомо, чи проникає еплеренон у грудне молоко людини після перорального застосування. Водночас дані доклінічних досліджень свідчать про наявність еплеренону та/або його метаболітів у молоці щурів та про нормальний розвиток потомства, що зазнало впливу еплеренону у такий спосіб. Оскільки потенціал виникнення побічних ефектів у немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, не досліджений, слід прийняти клінічне рішення щодо припинення годування груддю або припинення застосування препарату залежно від важливості препарату для матері.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень впливу еплеренону на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами не проводили. Еплеренон не спричиняє сонливості або порушення когнітивних функцій, але під час керування автотранспортом або при роботі з іншими механізмами слід брати до уваги можливість розвитку запаморочення під час лікування препаратом.

Спосіб застосування та дози.

Препарат існує у дозах 25 мг та 50 мг. Максимальна добова доза препарату становить 50 мг. Еплеренон можна приймати як з їжею, так і незалежно від прийому їжі (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти з серцевою недостатністю після перенесеного інфаркту міокарда. Рекомендована підтримуюча доза еплеренону становить 50 мг 1 раз на добу. Лікування слід розпочинати з дози 25 мг 1 раз на добу та поступово підвищувати до цільової дози 50 мг 1 раз на добу. Бажано досягти цього рівня дози за 4 тижні, враховуючи рівень калію у сироватці крові (див. таблицю нижче). Лікування еплереноном зазвичай розпочинають через 3-14 діб після гострого інфаркту міокарда.

Пацієнти із серцевою недостатністю II класу (хронічною) за класифікацією NYHA.

Лікування пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю II класу за класифікацією NYHA слід розпочинати з дози 25 мг 1 раз на добу та поступово підвищувати до цільової дози 50 мг 1 раз на добу. Бажано досягти цього рівня дози за 4 тижні, враховуючи рівень калію у сироватці крові (див. таблицю нижче та розділ «Особливості застосування»).

Пацієнтам, у яких рівень калію у сироватці крові перевищує 5 ммоль/л, не слід розпочинати лікування еплереноном (див. розділ «Протипоказання»).

Рівень калію у сироватці крові слід визначати до початку лікування еплереноном, під час першого тижня лікування та через місяць після початку лікування або корекції дози. За необхідності слід періодично визначати рівень калію у сироватці крові пізніше протягом лікування.

Після початку лікування дозу препарату слід коригувати з урахуванням концентрації калію у сироватці крові, як вказано у таблиці нижче.

Корекція дози після початку лікування.

Концентрація калію у сироватці крові (ммоль/л)	Дія	Корекція дози
< 5,0	підвищення	З 25 мг 1 раз на 2 дні до 25 мг 1 раз на добу. З 25 мг 1 раз на добу до 50 мг 1 раз на добу
5,0-5,4	без змін	Дозу не змінюють
5,5-5,9	зниження	З 50 мг 1 раз на добу до 25 мг 1 раз на добу. З 25 мг 1 раз на добу до 25 мг 1 раз на 2 дні. З 25 мг 1 раз на 2 дні до тимчасової відміни
≥ 6,0	тимчасова відміна	-

Після тимчасової відміни еплеренону через підвищення рівня калію до ≥ 6 ммоль/л відновлення лікування можливе у дозі 25 мг 1 раз на 2 дні після зниження концентрації калію до рівня нижче 5 ммоль/л.

Пацієнти літнього віку.

Для пацієнтів літнього віку немає потреби у корекції початкової дози препарату. У зв'язку з віковим зниженням інтенсивності функції нирок ризик розвитку гіперкаліємії у пацієнтів літнього віку підвищується. Ризик може додатково збільшуватись у разі наявності супутнього захворювання, що супроводжується підвищенням системної експозиції препарату, зокрема порушення функції печінки легкого та помірного ступеня. Рекомендовано проводити періодичний контроль рівня калію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення функції нирок.

Пацієнти із легкими порушеннями функції нирок не потребують корекції початкової дози. Рекомендовано проводити періодичний контроль рівня калію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування») та коригувати дозу препарату відповідно до таблиці вище.

Пацієнтам із порушеннями функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну 30-60 мг/мл) слід починати лікування з дози 25 мг 1 раз на 2 дні та коригувати дозу препарату залежно від концентрації калію (див. таблицю вище). Рекомендовано проводити періодичний контроль рівня калію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Досвід щодо застосування препарату пацієнтам із кліренсом креатиніну < 50 мл/хв та серцевою недостатністю після інфаркту міокарда відсутній. Для лікування таких пацієнтів еплеренон слід застосовувати з обережністю.

Застосування доз, що перевищують 25 мг на добу, пацієнтам із кліренсом креатиніну < 50 мл/хв не досліджували.

Еплеренон протипоказаний пацієнтам з тяжкими ураженнями нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) (див. розділ «Протипоказання»). Еплеренон не видаляється з організму за допомогою діалізу.

Порушення функції печінки.

Пацієнти із легкими або помірними порушеннями функції печінки не потребують корекції початкової дози, проте внаслідок підвищення рівня системної експозиції еплеренону цій категорії пацієнтів та особливо пацієнтам літнього віку рекомендовано проводити частий та регулярний контроль концентрації калію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Комбіноване застосування.

У разі одночасного застосування зі слабкими або помірними інгібіторами CYP3A4 (наприклад, аміодароном, дилтіаземом та верапамілом) можна починати лікування еплереноном з початкової дози 25 мг 1 раз на добу. Доза препарату не повинна перевищувати 25 мг 1 раз на добу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Немає даних щодо застосування еплеренону дітям, тому застосування лікарського засобу цій групі пацієнтів не рекомендоване.

Передозування.

Повідомлень про побічні реакції, пов'язані з передозуванням еплеренону у людей, отримано не було. Очікується, що найбільш імовірними проявами передозування препарату у людини будуть артеріальна гіпотензія або гіперкаліємія. Еплеренон неможливо вивести з організму за допомогою гемодіалізу. Еплеренон ефективно зв'язується з активованим вугіллям. У разі розвитку артеріальної гіпотензії слід розпочинати підтримуюче лікування. При розвитку гіперкаліємії слід починати лікування згідно зі стандартами.

Побічні реакції.

У процесі двох досліджень (EPHESUS і EMPHASIS-HF) було продемонстровано, що загальна частота розвитку побічних реакцій при застосуванні еплеренону та плацебо була однаковою.

Нижче наведені побічні реакції, які, можливо, пов'язані із застосуванням еплеренону та які виникали при лікуванні еплереноном частіше, ніж при застосуванні плацебо, або серйозні побічні реакції, що виникали при лікуванні еплереноном частіше, ніж при застосуванні плацебо, або ті, що були описані під час постмаркетингового спостереження.

Побічні реакції класифіковано за системами органів та за абсолютною частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо встановити, базуючись на наявній інформації).

Інфекції та інвазії: нечасто: інфекція, пієлонефрит, фарингіт.

З боку системи крові та лімфатичної системи: нечасто – еозинофілія.

З боку ендокринної системи: нечасто – гіпотиреоз.

З боку метаболізму та травлення: часто – гіперкаліємія (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»), гіпертригліцеридемія; нечасто – гіпонатріємія, зневоднення, гіперхолестеринемія.

З боку психіки: нечасто – безсоння.

З боку нервової системи: часто – запаморочення, синкопе, головний біль; нечасто – гіпестезія.

З боку серця: часто – лівошлуночкова недостатність, фібриляція передсердь; нечасто – тахікардія.

З боку судинної системи: часто – гіпотензія; нечасто – тромбоз артерій кінцівок, ортостатична гіпотензія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто – кашель.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – діарея, нудота, запор, блювання; нечасто – здуття живота.

З боку шкіри та підшкірних тканин: часто – висипання, свербіж; нечасто – гіпергідроз, ангіоневротичний набряк.

З боку кістково-м'язової системи та сполучних тканин: часто – м'язові спазми, біль у спині; нечасто – біль у кістково-м'язовій системі.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: часто – порушення функції нирок (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: нечасто – холецистит.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: нечасто – гінекомастія.

Загальні розлади та розлади у місці введення препарату: нечасто – астенія, нездужання.

Лабораторні дослідження: часто – підвищення сечовини крові; підвищення рівня креатиніну; нечасто – зниження кількості рецепторів епідермального фактора росту, підвищення рівня глюкози крові.

У процесі дослідження EPHESUS у групі пацієнтів віком ≥ 75 років було зареєстровано чисельно більшу кількість випадків інсульту. Водночас, статистично достовірної різниці у частоті інсультів між групами еплеренону (30) та плацебо (22) виявлено не було. У дослідженні EMPHASIS-HF кількість інсультів у пацієнтів віком ≥ 75 років становила 9 у групі лікування еплереноном та 8 у групі плацебо.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дозволяє здійснювати безперервний моніторинг співвідношення між користю та ризиками застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції відповідно до місцевих вимог.

Термін придатності. 3 роки з дати виготовлення in bulk.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25° С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток в блістері. По 3 блістери в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського 139.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

РЕНИАЛЬ (RENIAL)

Состав:

действующее вещество: эплеренон;

1 таблетка содержит эплеренона в пересчете на 100 % вещество 25 мг или 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 (Е 171); железа оксид желтый (Е 172); железа оксид красный (Е 172).

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки бежевого цвета, круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, с надписью «25» или «50» с одной стороны таблетки.

Фармакотерапевтическая группа.

Калийсберегающие диуретики. Антагонисты альдостерона. Эплеренон.

Код АТХ C03D A04.

Фармакологические свойства.

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 ≤ 30 % или ≤ 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 дозопропорционно 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.

Клинические характеристики.

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 ≤ 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 ≤ 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 м²);
- печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С 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. мидазолом 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 (кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки) AUC эплеренона увеличивается на 441 % (см. раздел «Противопоказания»). Противопоказано одновременное применение эплеренона и мощных ингибиторов CYP3A4, например, кетоконазола, 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 EPNESUS, 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).

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.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими 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.

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.

Концентрация калия в сыворотке крови (ммоль/л)	Действие	Коррекция дозы
< 5,0	повышение	С 25 мг 1 раз на 2 дня до 25 мг 1 раз в сутки. С 25 мг 1 раз в сутки до 50 мг 1 раз в сутки
5,0-5,4	без изменений	Дозу не 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 ≥ 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 CYP3A4 (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 ≥ 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 ≥ 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 с даты изготовления in bulk.

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 адрес места ведения его деятельности.

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