

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ЕПЛЕТОР**

**(EPLETOR)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* еплеренон;

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

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

плівкове покриття: Opadry yellow 15 B220000 (гіпромелоза, полісорбат 80, макрогол (ПЕГ 400), титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172)).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки, вкриті плівковою оболонкою, світло-жовтого кольору, круглої форми, з двоопуклою поверхнею. Поверхня таблеток містить відбиток «E9RN» з одного боку та «25» або «50» з другого боку для таблеток по 25 мг і 50 мг відповідно.

**Фармакотерапевтична група.** Калійзберігаючі діуретики. Антагоністи альдостерону. Еплеренон. Код АТХ C03D A04.

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Еплеренон є відносно селективним препаратом щодо зв'язування рекомбінантних мінералокортикоїдних рецепторів людини порівняно зі зв'язуванням рекомбінантних глюкокортикоїдних, прогестеронових та андрогенних рецепторів. Еплеренон запобігає зв'язуванню альдостерону – ключового гормону ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що бере участь у регуляції артеріального тиску і розвитку серцево-судинних захворювань.

Еплеренон спричиняє тривале збільшення рівнів реніну та альдостерону в плазмі крові, що пов'язано із регуляцією секреції реніну альдостероном за принципом негативного зворотного

зв'язку. Однак підвищення активності реніну в плазмі крові та рівнів циркулюючого альдостерону не позначається на впливі еплеренону на артеріальний тиск.

В ході досліджень еплеренон суттєво зменшував артеріальний тиск (при вимірюванні у положенні сидячи) порівняно з плацебо. Гіпотензивний ефект препарату виявлявся через 2 тижні та досягав максимуму через 4 тижні застосування. Вираженість антигіпертензивного ефекту зберігалась протягом 8-24 тижнів і не залежала від віку, статі або раси пацієнтів, від одночасного застосування з такими препаратами як інгібітори АПФ, антагоністи ангіотензин-II рецепторів, блокатори кальцієвих каналів, гідрохлортіазид і  $\beta$ -блокатори.

При застосуванні препарату відзначено значуще зменшення показників летальності від серцево-судинних захворювань та частоти госпіталізації з метою лікування серцево-судинних захворювань. Особливо цей вплив проявлявся на початку терапії у пацієнтів віком до 75 років. Ефект препарату у хворих віком від 75 років вивчений недостатньо.

Частота розвитку гіперкаліємії або гіпокаліємії при застосуванні еплеренону не відрізнялася від такої при застосуванні плацебо. Еплеренон не впливав на частоту серцевих скорочень, довжину інтервалів QRS, PR або QT.

#### *Фармакокінетика.*

*Абсорбція і розподіл.* Абсолютна біодоступність еплеренону становить 69 % після перорального застосування 100 мг. Максимальна концентрація препарату в плазмі крові ( $C_{\max}$ ) досягається через 2 години після застосування.  $C_{\max}$  і площа під кривою співвідношення концентрація/час (AUC) пропорційні до дози у діапазоні доз 10-100 мг і не пропорційні при дозах понад 100 мг. Рівноважні концентрації досягаються протягом 2 днів. Абсорбція не залежить від прийому їжі.

Зв'язування еплеренону з білками плазми крові становить приблизно 50 % переважно за рахунок зв'язування з  $\alpha$ -1-кислими глікопротеїнами. Приблизний об'єм розподілу при рівноважних концентраціях становить  $50 \pm 7$  л. Еплеренон вибірково не зв'язується з еритроцитами.

*Метаболізм і екскреція.* Еплеренон переважно біотрансформується з участю CYP3A4. Активних метаболітів еплеренону в плазмі крові не ідентифіковано.

Менше 5 % дози еплеренону виділяється у незмінену стані з сечею та фекаліями. При одноразовому прийомі радіоактивно міченої дози приблизно 32 % дози виділяється з фекаліями, а приблизно 67 % – із сечею. Період напіввиведення еплеренону – 3-5 годин. Кліренс у плазмі крові становить приблизно 10 л/годину.

*Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів. Вік, стать і раса.* Фармакокінетика еплеренону у чоловіків і жінок принципово не відрізняється. При рівноважних концентраціях у пацієнтів літнього віку спостерігається збільшення  $C_{\max}$  на 22 %, AUC на 45 % порівняно з такими в осіб віком 18-45 років. При рівноважних концентраціях спостерігається зменшення  $C_{\max}$  (19 %) та AUC (26 %) у хворих негроїдної раси.

*Ниркова недостатність.* Рівноважні показники  $C_{\max}$  та AUC збільшувалися відповідно на 38 % і 24 % у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок і зменшувалися відповідно на 26 % та 3 % у пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі. Ніякої кореляції між кліренсом еплеренону та кліренсом креатиніну в плазмі крові не виявлено. Еплеренон не видаляється шляхом гемодіалізу.

**Печінкова недостатність.** Рівноважні показники  $C_{\max}$  і AUC еплеренону у пацієнтів з помірними порушеннями функції печінки (клас В за Чайлдом-П'ю) порівняно з такими у здорових добровольців збільшувалися відповідно на 3,6 % і 42 %. Оскільки застосування препарату пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю не досліджували, еплеренон протипоказаний для таких пацієнтів.

**Серцева недостатність.** Фармакокінетика еплеренону в дозі 50 мг досліджувалася у пацієнтів із серцевою недостатністю (класифікація NYHA II-IV). Рівноважні AUC та  $C_{\max}$  у пацієнтів із серцевою недостатністю збільшувалися відповідно на 38 % і 30 % порівняно з такими показниками у здорових добровольців відповідного віку, статі та раси. Кліренс препарату у пацієнтів із серцевою недостатністю аналогічний кліренсу у здорових добровольців літнього віку.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

- Доповнення до стандартного лікування із застосуванням  $\beta$ -блокаторів з метою зниження ризику захворюваності та летальності, пов'язаних із серцево-судинними захворюваннями, у стабільних пацієнтів з 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 летальності, 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.**

- Підвищена чутливість до еплеренону або до іншого компонента препарату;
- клінічно значуща гіперкаліємія або пов'язані з нею стани (рівень калію у сироватці крові понад 5 ммоль/л (мекв/л)) на початок лікування;
- тяжкий ступінь ниркової недостатності (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації  $< 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>);
- тяжка печінкова недостатність (клас С за Чайлдом-П'ю);
- одночасне застосування з іншими калійзберігаючими діуретиками, препаратами калію/калієвмісними добавками або такими потужними інгібіторами СYP3A4 як кетоконазол, ітраконазол, ритонавір, нелфінавір, кларитроміцин, телітроміцин, нефазодон;
- потрібна комбінація інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) та еплеренону.

## ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

### Фармакодинамічні взаємодії.

*Калійзберігаючі діуретики та препарати калію:* через підвищений ризик гіперкаліємії еплеренон не слід призначати пацієнтам, які отримують інші калійзберігаючі діуретики та препарати калію/калієвмісні добавки. Калійзберігаючі діуретики також можуть потенціювати ефект антигіпертензивних препаратів та інших діуретиків.

*Інгібітори АПФ, БРА:* підвищується ризик гіперкаліємії при комбінації еплеренону з інгібітором АПФ та/або БРА. Така комбінація потребує обережності. Рекомендований ретельний моніторинг рівня калію сироватки крові та функції нирок, особливо у пацієнтів з можливим ризиком порушення функції нирок, наприклад, в осіб літнього віку. Потрійна комбінація інгібіторів АПФ і БРА з еплереноном протипоказана.

*Літій:* досліджень взаємодії еплеренону з літієм не проводили. Разом з тим, повідомлялося про випадки літєвої інтоксикації у пацієнтів, які отримували літій одночасно з діуретиками та інгібіторами АПФ. Слід уникати застосування еплеренону разом із літієм. Якщо така комбінація необхідна, слід контролювати рівень літію у плазмі крові.

*Циклоспорин, такролімус:* можливе порушення функції нирок та підвищення ризику гіперкаліємії. Слід уникати їх одночасного застосування з еплереноном. За необхідності такої комбінації рекомендований ретельний моніторинг функції нирок та рівня калію сироватки крові.

*Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ):* застосування НПЗЗ може спровокувати розвиток гострої ниркової недостатності (прямий вплив на клубочкову фільтрацію), гіперкаліємії, особливо у пацієнтів з групи ризику (пацієнти літнього віку, пацієнти із порушенням функції нирок або з дегідратацією). У пацієнтів, які отримують еплеренон та НПЗЗ, має бути адекватний рівень гідратації, необхідно дослідити показники функції нирок перед початком лікування та проводити подальший ретельний моніторинг функції нирок та рівня калію сироватки крові.

*Триметоприм:* підвищується ризик гіперкаліємії. Необхідно моніторувати рівень калію сироватки крові та функцію нирок, зокрема пацієнтам із порушеннями функції нирок та особам літнього віку.

*Альфа-1-адреноблокатори (празозин, альфузозин), трициклічні антидепресанти, нейролептики, аміфостин, баклофен:* можливе підвищення гіпотензивного ефекту та/або ризику постуральної гіпотензії. При сумісному призначенні рекомендується моніторинг стану пацієнтів для запобігання цим ускладненням.

*Глюкокортикоїди, тетракозактид:* можливе зниження антигіпертензивного ефекту (затримка натрію та рідини).

### Фармакокінетичні взаємодії.

Дослідження *in vitro* показали, що еплеренон не пригнічує ізоферменти CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 або CYP3A4. Еплеренон не є субстратом або інгібітором глікопротеїну Р.

**Дигоксин:** клінічних проявів медикаментозної взаємодії не спостерігалось, хоча АUC дигоксину збільшується на 16 % при комбінації з еплереноном. Але слід бути обережним, якщо дигоксин дозується на верхній межі терапевтичного діапазону.

**Варфарин:** клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій еплеренону та варфарину не спостерігалось. Обережність виправдана, коли варфарин дозується близько верхньої межі терапевтичного діапазону.

**Субстрати CYP3A4 (наприклад, мідазолам, цизаприд):** не виявлено суттєвих фармакокінетичних взаємодій при одночасному застосуванні з еплереноном.

**Інгібітори CYP3A4:**

- **потужні інгібітори (кетоконазол, ітраконазол, ритонавір, нелфінавір, кларитроміцин, телітроміцин, нефазодон):** можлива суттєва фармакокінетична взаємодія. Застосування кетоконазолу у дозі 200 мг двічі на добу спричиняло збільшення на 441 % АUC еплеренону. Одночасне застосування еплеренону з потужними інгібіторами CYP3A4 протипоказане;
- **слабкі та помірні інгібітори CYP3A4 (еритроміцин, саквінавір, верапаміл, флуконазол, аміодарон, дилтіазем):** можлива суттєва фармакокінетична взаємодія, що проявляється збільшенням АUC еплеренону на 98-187 %. Добова доза еплеренону при одночасному застосуванні з такими препаратами не повинна перевищувати 25 мг.

**Індуктори CYP3A4:** одночасне застосування препаратів звільнювачів (потужний індуктор CYP3A4) з еплереноном спричиняло 30 % зменшення АUC еплеренону. Більш суттєве зниження АUC еплеренону може статися з більш потужними індукторами CYP3A4, таким як рифампіцин. Через ризик зниження ефективності еплеренону його одночасний прийом з **потужними індукторами CYP3A4 (рифампіцин, карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал, препарати звільнювачів)** не рекомендується.

**Антациди:** не очікується значних взаємодій при одночасному застосуванні антацидів та еплеренону.

## **Особливості застосування.**

**Гіперкаліємія.**

При застосуванні еплеренону, відповідно до його механізму дії, можливий розвиток гіперкаліємії. Ризик гіперкаліємії зменшують шляхом виключення поліпрагмазії та проведення ретельного моніторингу стану пацієнта.

Рівень калію у сироватці крові слід контролювати в усіх пацієнтів на момент початку лікування та при зміні дозування. В подальшому рекомендується періодичний контроль цього показника, особливо пацієнтам з ризиком розвитку гіперкаліємії, наприклад, з цукровим діабетом, пацієнтам літнього віку, пацієнтам з нирковою недостатністю.

Застосування калієвмісних добавок після початку терапії еплереноном протипоказано у зв'язку з підвищеним ризиком розвитку гіперкаліємії. Зниження дози еплеренону призводить до

зниження рівня калію у сироватці крові. Повідомлялося, що додавання гідрохлортіазиду до терапії еплереноном може компенсувати підвищення рівня калію в сироватці крові.

Ризик гіперкаліємії може збільшуватися при застосуванні еплеренону в поєднанні з інгібіторами АПФ та/або БРА. Одночасне застосування інгібіторів АПФ та БРА з еплереноном у потрібній комбінації протипоказане.

#### *Порушення функції нирок.*

Пацієнтам з порушеннями функції нирок (у т.ч. з діабетичною мікроальбумінурією) слід регулярно контролювати рівень калію в сироватці крові. Ризик гіперкаліємії збільшується зі зниженням функції нирок. У пацієнтів з діабетом 2 типу та мікроальбумінурією спостерігали підвищену частоту виникнення гіперкаліємії. Еплеренон слід застосовувати з обережністю таким пацієнтам, пацієнтам із кліренсом креатиніну < 50 мл/хв та серцевою недостатністю після інфаркту міокарда. Також див. пункт «Гіперкаліємія» цього розділу та розділи «Протипоказання», «Спосіб застосування та дози». Еплеренон не видаляється за допомогою гемодіалізу.

#### *Порушення функції печінки.*

У пацієнтів з легким та помірним ступенем порушення функції печінки (клас А та В за Чайлдом-П'ю) не спостерігалось збільшення сироваткового рівня калію вище 5,5 ммоль/л. Таким пацієнтам слід контролювати сироваткові рівні електролітів. Застосування еплеренону пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки не оцінювалося і тому протипоказане.

#### *Індуктори CYP3A4.*

Одночасне призначення еплеренону та потужних індукторів CYP3A4 протипоказано.

Слід уникати застосування *літію, циклоспорину, такролімусу* під час лікування еплереноном.

#### *Фертильність.*

Інформації щодо впливу еплеренону на фертильність людини немає.

Препарат містить *лактозу*, тому пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати препарат.

#### *Інформація для пацієнтів.*

Пацієнтів, які приймають еплеренон, слід проінформувати про те, що під час лікування еплереноном не можна застосовувати препарати калію, калієвмісні добавки, замінники солі, які містять калій, або приймати будь-які препарати без консультації лікаря, який призначив еплеренон.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Відомості, отримані у ході досліджень на тваринах, не вказують на безпосередній або опосередкований несприятливий вплив на перебіг вагітності, розвиток ембріона та плода,

пологи та післяпологовий розвиток. Адекватні дані щодо застосування еплеренону для лікування вагітних жінок відсутні. Тому еплеренон слід застосовувати з обережністю у період вагітності, з урахуванням співвідношення користь для матері/ризик для плода.

Невідомо, чи проникає еплеренон в грудне молоко людини при пероральному застосуванні. Можливість виникнення побічних ефектів у немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, не досліджена, тому рішення про припинення годування груддю або відміну препарату слід приймати 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 іншими механізмами слід брати до уваги можливість розвитку запаморочення під час лікування препаратом.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Препарат можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

*Серцева недостатність після перенесеного інфаркту міокарда.*

Терапію препаратом зазвичай слід розпочинати протягом 3-14 днів після гострого інфаркту міокарда.

Рекомендована підтримуюча доза препарату становить 50 мг 1 раз на добу. Лікування слід розпочинати з дози 25 мг 1 раз на добу з подальшим титруванням дози протягом 4 тижнів до досягнення цільової дози 50 мг 1 раз на добу під контролем рівня калію у сироватці крові, як показано у таблиці.

*Хронічна серцева недостатність (II ФК по NYHA).*

Лікування слід починати з дози 25 мг 1 раз на добу і титрувати до цільової дози 50 мг 1 раз на добу протягом 4 тижнів з урахуванням рівня калію в сироватці крові (див. таблицю).

Пацієнтам, у яких рівень калію у сироватці крові перевищує 5 ммоль/л, не слід розпочинати лікування еплереноном (дивись 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. В подальшому за необхідності слід періодично визначати рівень калію у сироватці крові протягом лікування.

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

| Калій у сироватці крові<br>(ммоль/л або мекв/л) | Дія               | Зміна дози                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 5                                             | Збільшення        | Від 25 мг 1 раз на 2 доби до 25 мг 1 раз на добу<br>Від 25 мг 1 раз на добу до 50 мг 1 раз на добу                                            |
| 5-5,4                                           | Підтримання       | Доза не змінюється                                                                                                                            |
| 5,5-5,9                                         | Зменшення         | Від 50 мг 1 раз на добу до 25 мг 1 раз на добу<br>Від 25 мг 1 раз на добу до 25 мг 1 раз на 2 доби<br>Від 25 мг 1 раз на 2 доби до припинення |
| ≥ 6                                             | Тимчасова відміна | –                                                                                                                                             |

Після тимчасової відміни препарату у разі зростання концентрації калію у сироватці крові понад 6 ммоль/л (мекв/л) Еплетор у дозі 25 мг 1 раз на 2 доби можна знову призначити при зниженні концентрації калію нижче 5 ммоль/л (мекв/л).

#### Порушення функції печінки.

Корекція початкової дози для пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого та помірного ступеня не потрібна (клас А та В за Чайлдом-П'ю). Враховуючи підвищення системного впливу еплеренону у таких пацієнтів, рекомендується регулярний контроль концентрації калію в сироватці крові, особливо пацієнтам літнього віку. Застосування еплеренону пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки (клас С за Чайлдом-П'ю) не вивчалось і тому протипоказане.

#### Порушення функції нирок.

При легкому порушенні функції нирок корекція початкової дози не потрібна. Рекомендується періодичний контроль рівня калію в сироватці крові та за необхідності – корекція дози (див. таблицю).

Пацієнтам з помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв) лікування слід починати з 25 мг через день, дозу потрібно коригувати згідно з рівнем калію в сироватці крові (див. таблицю).

Досвіду застосування еплеренону пацієнтам з кліренсом креатиніну < 50 мл/хв та з серцевою недостатністю після інфаркту міокарда немає. Слід з обережністю застосовувати еплеренон цим пацієнтам.

Дози вище 25 мг на добу не вивчали у пацієнтів з кліренсом креатиніну < 50 мл/хв. Пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) застосування еплеренону протипоказане.

Еплеренон не діалізується.

#### Пацієнти літнього віку.

Корекція початкової дози для цієї групи пацієнтів не потрібна. Через вікове зниження функції нирок підвищується ризик гіперкаліємії, особливо при супутній легкій та помірній печінковій

недостатності. Рекомендується періодичний контроль рівня калію в сироватці крові.

#### Супутнє лікування.

При супутньому лікуванні слабкими та помірними інгібіторами CYP3A4 (наприклад, аміодароном, дилтіаземом, верапамілом, еритроміцином, саквінавіром, флуконазолом) початкова рекомендована доза становить 25 мг 1 раз/добу, яку в подальшому не слід перевищувати.

#### Діти.

Даних, що дали б можливість рекомендувати застосування еплеренону для лікування дітей, немає. Тому застосування препарату цієї віковій групі не рекомендоване.

#### ***Передозування.***

Про випадки передозування еплеренону повідомлень не надходило. Найімовірнішими ознаками передозування можуть бути артеріальна гіпотензія та/або гіперкаліємія.

Еплеренон значною мірою зв'язується з активованим вугіллям. Препарат не видаляється шляхом гемодіалізу.

При появі симптомів передозування необхідно призначити стандартну симптоматичну і підтримуючу терапію.

#### ***Побічні реакції.***

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

*Система крові та лімфатична система:* еозинофілія.

*Ендокринна система:* гіпотиреоз.

*Метаболічні розлади та порушення трофіки:* гіперкаліємія, гіпонатріємія, дегідратація, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, дисліпідемія.

*Психічні розлади:* безсоння.

*Нервова система:* запаморочення, синкопе, головний біль, гіпестезія.

*Серцево-судинна система:* артеріальна гіпотензія, фібриляція передсердь, лівошлуночкова серцева недостатність, тахікардія, постуральна гіпотензія, артеріальні тромбози кінцівок.

*Дихальна система:* кашель.

*Травний тракт:* діарея, нудота, запор, блювання, метеоризм.

*Гепатобіліарна система:* холецистит.

*Шкіра та підшкірна клітковина:* висип, свербіж, підвищена пітливість, були повідомлення про випадки ангіоневротичного набряку.

*Опорно-руховий апарат та сполучна тканина:* м'язові спазми, кістково-м'язовий біль, біль у спині.

*Сечовидільна система:* порушення функції нирок, підвищення рівнів сечовини, креатиніну в сироватці крові.

*Репродуктивна система та молочні залози:* гінекомастія.

*Загальні розлади:* астенія, відчуття нездужання.

*Інше:* зниження рівня рецепторів епідермального фактора росту, підвищення рівня глюкози крові.

У ході дослідження діючої речовини еплеренон (EPHESUS) у пацієнтів віком 75 років були зареєстровані випадки інсульту.

**Термін придатності.** 3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

**Умови зберігання.** В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

## ИНСТРУКЦИЯ

## по медицинскому применению лекарственного средства

### ЭПЛЕТОР

### (EPIETOR)

#### **Состав:**

*действующее вещество:* эплеренон;

1 таблетка содержит 25 мг или 50 мг эплеренона (в пересчете на 100 % безводное вещество);

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

пленочное покрытие: Opadry yellow 15 B220000 (гипромеллоза, полисорбат 80, макрогол (ПЭГ 400), титана диоксид (Е 171), железа оксид желтый (Е 172)).

**Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки, покрытые пленочной оболочкой, светло-желтого цвета, круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью. Поверхность таблеток содержит отпечаток «E9RN» с одной стороны и «25» или «50» с другой стороны для таблеток по 25 мг и 50 мг соответственно.

**Фармакотерапевтическая группа.** Калийсберегающие диуретики. Антагонисты альдостерона. Эплеренон. Код АТХ C03D A04.

#### **Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

Эплеренон является относительно селективным препаратом относительно связывания рекомбинантных минералокортикоидных рецепторов человека по сравнению со связыванием рекомбинантных глюкокортикоидных, прогестероновых и андрогенных рецепторов. Эплеренон предотвращает связывание альдостерона – ключевого гормона ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, участвующей в регуляции артериального давления и развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Эплеренон вызывает длительное увеличение уровней ренина и альдостерона в плазме крови, что связано с регуляцией секреции ренина альдостероном по принципу негативной обратной связи. Однако повышение активности ренина в плазме крови и уровней циркулирующего

альдостерона не отражается на влиянии эплеренона на артериальное давление.

В ходе исследований эплеренон существенно уменьшал артериальное давление (при измерении в положении сидя) по сравнению с плацебо. Гипотензивный эффект препарата проявлялся через 2 недели и достигал максимума через 4 недели применения. Выраженность антигипертензивного эффекта сохранялась в течение 8-24 недель и не зависела от возраста, пола или расы пациентов, от одновременного применения с такими препаратами как ингибиторы АПФ, антагонисты ангиотензин-II рецепторов, блокаторы кальциевых каналов, гидрохлортиазид и  $\beta$ -блокаторы.

При применении препарата отмечено значимое уменьшение показателей летальности от сердечно-сосудистых заболеваний и частоты госпитализации с целью лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Особенно это влияние проявлялось в начале терапии у пациентов до 75 лет. Эффект препарата у больных после 75 лет изучен недостаточно.

Частота развития гиперкалиемии или гипокалиемии при применении эплеренона не отличалась от таковой при применении плацебо. Эплеренон не влиял на частоту сердечных сокращений, длину интервалов QRS, PR или QT.

#### *Фармакокинетика.*

*Абсорбция и распределение.* Абсолютная биодоступность эплеренона составляет 69 % после перорального применения 100 мг. Максимальная концентрация препарата в плазме крови ( $C_{max}$ ) достигается через 2 часа после применения.  $C_{max}$  и площадь под кривой соотношения концентрация/время (AUC) пропорциональны дозе в диапазоне доз 10-100 мг и не пропорциональны при дозах свыше 100 мг. Равновесные концентрации достигаются в течение 2 дней. Абсорбция не зависит от приема пищи.

Связывание эплеренона с белками плазмы крови составляет приблизительно 50 % преимущественно за счет связывания с  $\alpha$ -1-кислыми гликопротеинами. Приблизительный объем распределения при равновесных концентрациях составляет  $50 \pm 7$  л. Эплеренон избирательно не связывается с эритроцитами.

*Метаболизм и экскреция.* Эплеренон преимущественно биотрансформируется при участии CYP3A4. Активные метаболиты эплеренона в плазме крови не идентифицированы. Менее 5 % дозы эплеренона выделяется в неизмененном состоянии с мочой и фекалиями. При однократном приеме радиоактивно меченой дозы приблизительно 32 % дозы выделяется с фекалиями, а приблизительно 67 % – с мочой. Период полувыведения эплеренона – 3-5 часов. Клиренс в плазме крови составляет приблизительно 10 л/час.

*Фармакокинетика в отдельных группах пациентов. Возраст, пол и раса.* Фармакокинетика эплеренона у мужчин и женщин принципиально не отличается. При равновесных концентрациях у пациентов пожилого возраста наблюдается увеличение  $C_{max}$  на 22 %, AUC на 45 % по сравнению с таковыми у лиц 18-45 лет. При равновесных концентрациях наблюдается уменьшение  $C_{max}$  (19 %) и AUC (26 %) у больных негроидной расы.

*Почечная недостаточность.* Равновесные показатели  $C_{max}$  и AUC увеличивались соответственно на 38 % и 24 % у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек и уменьшались соответственно на 26 % и 3 % у пациентов, находящихся на гемодиализе. Никакой корреляции между клиренсом эплеренона и клиренсом креатинина в плазме крови не выявлено. Эплеренон не удаляется путем гемодиализа.

**Печеночная недостаточность.** Равновесные показатели  $C_{\max}$  и AUC эплеренона у пациентов с умеренными нарушениями функции печени (класс В по Чайлд-Пью) по сравнению с таковыми у здоровых добровольцев увеличивались соответственно на 3,6 % и 42 %. Поскольку в применении препарата пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью не исследовали, эплеренон противопоказан для таких пациентов.

**Сердечная недостаточность.** Фармакокинетика эплеренона в дозе 50 мг исследовалась у пациентов с сердечной недостаточностью (классификация NYHA II-IV). Равновесные AUC и  $C_{\max}$  у пациентов с сердечной недостаточностью увеличивались соответственно на 38 % и 30 % по сравнению с такими показателями у здоровых добровольцев соответствующего возраста, пола и расы. Клиренс препарата у пациентов с сердечной недостаточностью аналогичный клиренсу у здоровых добровольцев пожилого возраста.

## **Клинические характеристики.**

### **Показания.**

- Дополнение к стандартному лечению с применением  $\beta$ -блокаторов с целью снижения риска заболеваемости и летальности, 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 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  $\leq 30\%$ ).

### **Противопоказания.**

- Повышенная чувствительность к эплеренону или к другому компоненту препарата;
- клинически значимая гиперкалиемия или связанные с ней состояния (уровень калия в сыворотке крови более 5 ммоль/л (мэкв/л)) на начало лечения;
- тяжелая степень почечной недостаточности (расчетная скорость клубочковой фильтрации  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью);
- одновременное применение с другими калийсберегающими диуретиками, препаратами калия/калийсодержащими добавками или такими мощными ингибиторами СYP3A4, как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин, нефазодон;
- тройная комбинация ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и эплеренона.

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

### Фармакодинамические взаимодействия.

*Калийсберегающие диуретики и препараты калия:* из-за повышенного риска гиперкалиемии эплеренон не следует назначать пациентам, получающим другие калийсберегающие диуретики и препараты калия/калийсодержащие добавки. Калийсберегающие диуретики также могут потенцировать эффект антигипертензивных препаратов и других диуретиков.

*Ингибиторы АПФ, БРА:* повышается риск гиперкалиемии при комбинации с эплеренона с ингибитором АПФ и/или БРА. Такая комбинация требует осторожности. Рекомендован тщательный мониторинг уровня калия сыворотки крови и функции почек, особенно у пациентов с возможным нарушением функции почек, например, у лиц пожилого возраста. Тройная комбинация ингибиторов АПФ и БРА с эплереноном противопоказана.

*Литий:* исследований взаимодействия эплеренона с литием не проводили. Вместе с тем, сообщалось о случаях литиевой интоксикации у пациентов, получавших литий одновременно с диуретиками и ингибиторами АПФ. Следует избегать применения эплеренона вместе с литием. Если такая комбинация необходима, следует контролировать уровень лития в плазме крови.

*Циклоспорин, такролимус:* возможно нарушение функции почек и повышение риска гиперкалиемии. Следует избегать их одновременного применения с эплереноном. При необходимости такой комбинации рекомендуется тщательный мониторинг функции почек и уровня калия сыворотки крови.

*Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС):* применение НПВС может спровоцировать развитие острой почечной недостаточности (прямое влияние на клубочковую фильтрацию), гиперкалиемии, особенно у пациентов из группы риска (пациенты пожилого возраста, пациенты с нарушением функции почек или с дегидратацией). У пациентов, получающих эплеренон и НПВС, должен быть адекватный уровень гидратации, необходимо исследовать показатели функции почек до начала лечения и проводиться дальнейший тщательный мониторинг функции почек и уровня калия сыворотки крови.

*Триметоприм:* повышается риск гиперкалиемии. Необходимо мониторировать уровень калия сыворотки крови и функцию почек, в частности, пациентам с нарушениями функции почек и лицам пожилого возраста.

*Альфа-1-адреноблокаторы (празозин, альфузозин), трициклические антидепрессанты, нейролептики, амифостин, баклофен:* возможно повышение гипотензивного эффекта и/или риска постуральной гипотензии. При совместном назначении рекомендуется мониторинг состояния пациентов для предотвращения этих осложнений.

*Глюкокортикоиды, тетракозактид:* возможно снижение антигипертензивного эффекта (задержка натрия и жидкости).

### Фармакокинетические взаимодействия.

Исследования *in vitro* показали, что эплеренон не угнетает изоферменты CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4. Эплеренон не является субстратом или ингибитором гликопротеина Р.

*Дигоксин:* клинических проявлений медикаментозного взаимодействия не наблюдалось, хотя

AUC дигоксина увеличивается на 16 % при комбинации с эплереноном. Но следует быть осторожным, если дигоксин дозируется на верхней границе терапевтического диапазона.

*Варфарин*: клинически значимых фармакокинетических взаимодействий эплеренона и варфарина не наблюдалось. Осторожность оправдана, когда варфарин дозируется близко к верхней границе терапевтического диапазона.

*Субстраты CYP3A4 (например, мидазолам, цизаприд)*: не выявлено существенных фармакокинетических взаимодействий при одновременном применении с эплереноном.

*Ингибиторы CYP3A4*:

- *мощные ингибиторы (кетоконазол, итраконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин, нефазодон)*: возможно существенное фармакокинетическое взаимодействие. Применение кетоконазола в дозе 200 мг дважды в сутки вызывало увеличение на 441 % AUC эплеренона. Одновременное применение эплеренона с мощными ингибиторами CYP3A4 противопоказано;

- *слабые и умеренные ингибиторы CYP3A4 (эритромицин, саквинавир, верапамил, флуконазол, амиодарон, дилтиазем)*: возможно существенное фармакокинетическое взаимодействие, что проявляется увеличением AUC эплеренона на 98-187 %. Суточная доза эплеренона при одновременном применении с такими препаратами не должна превышать 25 мг.

*Индукторы CYP3A4*: одновременное применение препаратов зверобоя (мощный индуктор CYP3A4) с эплереноном вызывало 30 % уменьшение AUC эплеренона. Более значительное снижение AUC эплеренона может произойти с более мощными индукторами CYP3A4, таким как рифампицин. Из-за риска снижения эффективности эплеренона его одновременный прием с мощными индукторами CYP3A4 (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, препараты зверобоя) не рекомендуется.

*Антациды*: не ожидается значительных взаимодействий при одновременном применении антацидов и эплеренона.

## **Особенности применения.**

*Гиперкалиемия.*

При применении эплеренона, соответственно его механизму действия, возможно развитие гиперкалиемии. Риск гиперкалиемии уменьшают путем исключения полипрагмазии и проведения тщательного мониторинга состояния пациента.

Уровень калия в сыворотке крови следует контролировать у всех пациентов на момент начала лечения и при изменении дозирования. В дальнейшем рекомендуется периодический контроль этого показателя, особенно пациентам с риском развития гиперкалиемии, например, с сахарным диабетом, пациентам пожилого возраста, пациентам с почечной недостаточностью.

Применение калийсодержащих добавок после начала терапии эплереноном противопоказано в связи с повышенным риском развития гиперкалиемии. Снижение дозы эплеренона приводит к снижению уровня калия в сыворотке крови. Сообщалось, что добавление гидрохлортиазида к терапии эплереноном может компенсировать повышение уровня калия в сыворотке крови.

Риск гиперкалиемии может увеличиваться при применении эплеренона в сочетании с ингибиторами АПФ и/или БРА. Одновременное применение ингибиторов АПФ и БРА с эплереноном в тройной комбинации противопоказано.

#### *Нарушение функции почек.*

Пациентам с нарушениями функции почек (в т.ч. с диабетической микроальбуминурией) следует регулярно контролировать уровень калия в сыворотке крови. Риск гиперкалиемии увеличивается со снижением функции почек. У пациентов с диабетом 2 типа и микроальбуминурией наблюдали повышенную частоту возникновения гиперкалиемии. Эплеренон следует применять с осторожностью таким пациентам, пациентам с клиренсом креатинина < 50 мл/мин и сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда. Также см. пункт «Гиперкалиемия» этого раздела и разделы «Противопоказания», «Способ применения и дозы». Эплеренон не удаляется с помощью гемодиализа.

#### *Нарушение функции печени.*

У пациентов с легкой и умеренной степенью нарушения функции печени (класс А и В по Чайлд-Пью) не наблюдалось увеличения сывороточного уровня калия выше 5,5 ммоль/л. Таким пациентам следует контролировать сывороточные уровни электролитов. Применение эплеренона пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени не оценивалось и поэтому противопоказано.

#### *Индукторы CYP3A4.*

Одновременное назначение эплеренона и мощных индукторов CYP3A4 противопоказано.

Следует избегать применения *лития, циклоспорина, такролимуса* при лечении эплереноном.

#### *Фертильность.*

Информации о влиянии эплеренона на фертильность человека нет.

Препарат содержит *лактозу*, поэтому пациентам с редкостными наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует применять препарат.

#### *Информация для пациентов.*

Пациенты, принимающие эплеренон, должны быть проинформированы о том, что при лечении эплереноном нельзя применять препараты калия, калийсодержащие добавки, заменители соли, содержащие калий, или принимать любые препараты без консультации врача, который назначил эплеренон.

#### *Применение в период беременности или кормления грудью.*

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. Адекватные данные о применении эплеренона для

лечения беременных женщин отсутствуют. Поэтому эплеренон следует применять с осторожностью в период беременности, с учетом соотношения польза для матери/риск для плода.

Неизвестно, проникает ли эплеренон в грудное молоко человека при пероральном применении. Возможность возникновения побочных эффектов у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не исследована, поэтому решение о прекращении кормления грудью или отмене препарата следует принимать 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 во время управления автотранспортом или другими механизмами следует брать во внимание возможность развития головокружения во время лечения препаратом.

### ***Способ применения и дозы.***

Препарат можно применять независимо от приема пищи.

*Сердечная недостаточность после перенесенного инфаркта миокарда.*

Терапию препаратом обычно следует начинать в течение 3-14 дней после острого инфаркта миокарда.

Рекомендуемая поддерживающая доза препарата составляет 50 мг 1 раз в сутки. Лечение следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки с последующим титрованием дозы в течение 4 недель до достижения целевой дозы 50 мг 1 раз в сутки под контролем уровня калия в сыворотке крови, как показано в таблице.

*Хроническая сердечная недостаточность (II ФК по NYHA).*

Лечение следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки и титровать до целевой дозы 50 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель с учетом уровня калия в сыворотке крови (см. таблицу).

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. В дальнейшем при необходимости следует 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.

| Калий в сыворотке крови (ммоль/л или мэкв/л) | Действие         | Изменение дозы                                                                                                                              |
|----------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 5                                          | Увеличение       | От 25 мг 1 раз в 2 суток до 25 мг 1 раз в сутки<br>От 25 мг 1 раз в сутки до 50 мг 1 раз в сутки                                            |
| 5-5,4                                        | Поддерживание    | Доза не изменяется                                                                                                                          |
| 5,5-5,9                                      | Уменьшение       | От 50 мг 1 раз в сутки до 25 мг 1 раз в сутки<br>От 25 мг 1 раз в сутки до 25 мг 1 раз в 2 суток<br>От 25 мг 1 раз в 2 суток до прекращения |
| ≥ 6                                          | Временная отмена | –                                                                                                                                           |

После временной отмены препарата в случае роста концентрации калия в сыворотке крови более 6 ммоль/л (мэкв/л) Эплетор в дозе 25 мг 1 раз в 2 суток можно снова назначить при снижении концентрации калия ниже 5 ммоль/л (мэкв/л).

#### Нарушение функции печени.

Коррекция начальной дозы для пациентов с нарушениями функции печени легкой и умеренной степени не требуется (класс А и В по Чайлд-Пью). Учитывая повышение системного влияния эплеренона у таких пациентов, рекомендуется регулярный контроль концентрации калия в сыворотке крови, особенно пациентам пожилого возраста. Применение эплеренона пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по Чайлд-Пью) не изучалось и поэтому противопоказано.

#### Нарушение функции почек.

При легком нарушении функции почек коррекции начальной дозы не требуется. Рекомендуется периодический контроль уровня калия в сыворотке крови и при необходимости – коррекция дозы (см. таблицу).

Пациентам с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) лечение следует начинать с 25 мг через день, доза должна корректироваться согласно уровню калия в сыворотке крови (см. таблицу).

Опыта применения эплеренона пациентам с клиренсом креатинина < 50 мл/мин и с сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда нет. Следует с осторожностью применять эплеренон этим пациентам.

Дозы выше 25 мг в сутки не изучали у пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин.

Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) применение эплеренона противопоказано.

Эплеренон не диализируется.

#### Пациенты пожилого возраста.

Коррекция начальной дозы этой группе пациентов не нужна. Из-за возрастного снижения функции почек повышается риск гиперкалиемии, особенно при сопутствующей легкой и умеренной печеночной недостаточности. Рекомендуется периодический контроль уровня калия в сыворотке крови.

#### Сопутствующее лечение.

При сопутствующем лечении слабыми и умеренными ингибиторами СYP3A4 (например, амиодароном, дилтиаземом, верапамилом, эритромицином, саквинавиром, флуконазолом) начальная рекомендуемая доза составляет 25 мг 1 раз/сутки, которую в дальнейшем не следует превышать.

Дети.

Данных, которые бы дали возможность рекомендовать применение эплеренона для лечения детей, нет. Поэтому применение препарата этой возрастной группе не рекомендовано.

#### **Передозировка.**

О случаях передозировки эплеренона сообщений не поступало. Наиболее вероятными признаками передозировки могут быть артериальная гипотензия и/или гиперкалиемия.

Эплеренон в значительной степени связывается с активированным углем. Препарат не удаляется путем гемодиализа.

При появлении симптомов передозировки необходимо назначить стандартную симптоматическую и поддерживающую терапию.

#### **Побочные реакции.**

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

*Система крови и лимфатическая система:* эозинофилия.

*Эндокринная система:* гипотиреоз.

*Метаболические расстройства и нарушения трофики:* гиперкалиемия, гипонатриемия, дегидратация, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, дислипидемия.

*Психические нарушения:* бессонница.

*Нервная система:* головокружение, синкопе, головная боль, гипестезия.

*Сердечно-сосудистая система:* артериальная гипотензия, фибрилляция предсердий,

левожелудочковая сердечная недостаточность, тахикардия, постуральная гипотензия, артериальные тромбозы конечностей.

*Дыхательная система:* кашель.

*Пищеварительный тракт:* диарея, тошнота, запор, рвота, метеоризм.

*Гепатобилиарная система:* холецистит.

*Кожа и подкожная клетчатка:* сыпь, зуд, повышенная потливость, были сообщения о случаях ангионевротического отека.

*Опорно-двигательный аппарат и соединительная ткань:* мышечные спазмы, костно-мышечные боли, боль в спине.

*Мочевыделительная система:* нарушения функции почек, повышение уровней мочевины, креатинина в сыворотке крови.

*Репродуктивная система и молочные железы:* гинекомастия.

*Общие расстройства:* астения, чувство недомогания.

*Другое:* снижение уровня рецепторов эпидермального фактора роста, повышение уровня глюкозы крови.

В ходе исследования действующего вещества эплеренон (EPHESUS) у пациентов в возрасте 75 лет были зарегистрированы случаи инсульта.

**Срок годности.** 3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения.**

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.** Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод».

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

Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17.