

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### ЕПЛЕПРЕС

(EPLEPRES)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* еплеренон;

1 таблетка містить еплеренону 25 мг або 50 мг;

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

оболонка: Opadry II Yellow 33G32799: гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза); лактоза, моногідрат; поліетиленгліколь; триацетин; титану діоксид (E 171); заліза оксид жовтий (E 172).

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

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою від світлого коричнювато-жовтого до світлого жовтого кольору.

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

#### **Фармакологічні властивості.**

##### *Фармакодинаміка.*

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.

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.

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.

Відомо, що в процесі кардіологічно-нефрологічного піддослідження (дослідження ефективності та летальності при застосуванні еплеренону в пацієнтів із гострим інфарктом міокарда, ускладненим дисфункцією лівого шлуночка та серцевою недостатністю) лікування еплереноном призводило до значного підвищення рівня альдостерону. Отримані результати підтверджують блокування рецепторів до мінералокортикоїдів у цій популяції.

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

Були повідомлення про дослідження ефективності впливу еплеренону, доданого до стандартного лікування, на клінічні результати пацієнтів із систолічною серцевою недостатністю та симптомами легкого ступеня (функціональний клас II за класифікацією NYHA).

Діти. Застосування еплеренону дітям із серцевою недостатністю не досліджували.

Повідомлялося про дослідження застосування еплеренону в дозах 25–100 мг на добу дітям віком 4–16 років із гіпертензією. Ефективного зниження артеріального тиску не було досягнуто. Застосування еплеренону дітям віком до 4 років із гіпертензією не досліджувалось, оскільки дослідження з участю дітей старшого віку продемонструвало відсутність ефективності (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Досліджень будь-якого (довготривалого) впливу на гормональний статус дітей не проводили.

*Фармакокінетика.*

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

Максимальна концентрація лікарського засобу 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 лікарського засобу.

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

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

Виведення. Менш ніж 5 % дози еплеренону виводиться із сечею і калом у вигляді незміненого лікарського засобу. Після перорального прийому разової дози радіоактивно міченого лікарського засобу приблизно 32 % дози було виведено з організму з калом та приблизно 67 % -

із сечею. Період напіввиведення еплеренону становить приблизно 3–6 годин. Уявний кліренс із плазми дорівнює приблизно 10 л/год.

#### 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: пацієнти літнього віку (віком від 65 років), 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.** 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 пікова експозиція у дітей 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 є приблизно на 40 % нижчим і передбачається, що пікова експозиція буде вищою, ніж така, що зазвичай спостерігається у дорослих. Дітям застосовували початкову дозу еплеренону 25 мг 1 раз на добу; після 2 тижнів дозу було збільшено до 25 мг 2 рази на добу, а в разі клінічної необхідності – до 50 мг 2 рази на добу. При застосуванні таких доз найвищі концентрації еплеренону у дітей не були значно вищі порівняно з такими, що спостерігалися у дорослих при застосуванні початкової дози 50 мг 1 раз на добу.

**Ниркова недостатність.** Фармакокінетику еплеренону оцінювали у пацієнтів з різним ступенем порушення функції нирок 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 у пацієнтів без порушення 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.** Повідомлялося про дослідження фармакокінетики еплеренону у дозі 50 мг у пацієнтів із серцевою недостатністю (класи II–IV за класифікацією NYHA). 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. Кліренс еплеренону у пацієнтів із серцевою недостатністю не відрізняється від кліренсу цього лікарського засобу у здорових добровольців літнього віку.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Доповнення до стандартного лікування із застосуванням бета-блокаторів з метою зниження ризику захворюваності та летальності, 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 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  $\leq 30\%$ ) (див. розділ «Фармакодинаміка»).

### **Протипоказання.**

- Гіперчутливість до еплеренону або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.
- Пацієнтам із рівнем калію в сироватці крові  $> 5$  ммоль/л на момент початку лікування.
- Пацієнтам із нирковою недостатністю тяжкого ступеня (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації  $< 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).
- Пацієнтам з печінковою недостатністю тяжкого ступеня (клас C за класифікацією Чайлда-П'ю).
- Пацієнтам, які застосовують калійзберігаючі діуретики або потужні інгібітори СYP3A4 (наприклад, ітраконазол, кетоконазол, ритонавір, нелфінавір, кларитроміцин, телітроміцин і нефазодон) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Одночасне застосування еплеренону у потрібній 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 посилюватися дія гіпотензивних лікарських засобів 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 в

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 потрібній комбінації разом з інгібітором АПФ та блокатором рецепторів ангіотензину (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

*Літій.* Досліджень взаємодії еплеренону з літієм не проводили. Разом із тим, у пацієнтів, які отримували літій одночасно з інгібіторами АПФ та сечогінними препаратами, були описані 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 в плазмі крові (див. розділ «Особливості застосування»).

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

*Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ).* За рахунок безпосереднього впливу на клубочкову фільтрацію лікування НПЗЗ 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 НПЗЗ, до початку лікування слід забезпечити адекватний водний режим та контролювати їхню функцію нирок.

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

*$\alpha_1$ -блокатори (наприклад, празозин, альфузозин).* При комбінуванні  $\alpha_1$ -блокаторів та еплеренону існує можливість посилення гіпотензивної дії та/або розвитку ортостатичної гіпотензії. У процесі одночасного застосування  $\alpha_1$ -блокаторів слід контролювати клінічний стан пацієнтів щодо ортостатичної гіпотензії.

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

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

#### Фармакокінетичні взаємодії.

Дослідження *in vitro* свідчать, що еплеренон не є інгібітором ізоферментів CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 або CYP3A4. Еплеренон не є 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 із 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 лікарських засобів та еплеренону.

**Інгібітори CYP3A4.**

**Потужні інгібітори CYP3A4.** При одночасному застосуванні еплеренону та лікарських засобів, що пригнічують активність ферменту CYP3A4, можливий розвиток виражених фармакокінетичних взаємодій. Під впливом потужного інгібітора CYP3A4 (кетоконазол 200 мг 2 рази на добу) AUC еплеренону збільшувалася на 441 % (див. розділ «Протипоказання»). Одночасне застосування еплеренону та потужних інгібіторів CYP3A4 (кетоконазолу, ітраконазолу, ритонавіру, нелфінавіру, кларитроміцину, телітроміцину та нефазодону) протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

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

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

**Антациди.** З огляду на результати клінічного фармакокінетичного дослідження, при одночасному застосуванні еплеренону та антацидних лікарських засобів не очікується виражених взаємодій.

### **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 лікарського засобу слід контролювати рівень калію в 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 діабетом). Після початку лікування еплереноном не рекомендовано використовувати калійвмісні добавки через підвищений ризик розвитку гіперкаліємії. Зниження дози еплеренону призводить до зниження концентрації калію в сироватці крові. У процесі одного дослідження було продемонстровано, що додаткове застосування гідрохлоротіазиду під час лікування еплереноном компенсувало підвищення концентрації калію в 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 із 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. У групі пацієнтів з діабетом 2 типу та мікроальбумінурією спостерігали підвищену частоту виникнення гіперкаліємії. Відповідно, лікування таких пацієнтів слід проводити з обережністю. Еплеренон не видаляється за допомогою гемодіалізу.

*Порушення функції печінки.* У пацієнтів із 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 відбувалося. Такі пацієнти потребують контролю рівня електролітів. Застосування еплеренону для лікування пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок не вивчали, тому еплеренон протипоказаний до застосування таким пацієнтам (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Протипоказання»).

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

Застосування *літію, циклоспорину, такролімусу* слід уникати під час лікування еплереноном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Фертильність.* Інформації щодо впливу на фертильність людини немає.

До складу лікарського засобу входить лактоза, тому його не слід призначати пацієнтам із рідкісними спадковими порушеннями (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 жінкам слід з обережністю.

*Годування груддю.* Невідомо, чи еплеренон проникає 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 вирішити, припиняти годування груддю чи припиняти застосування лікарського засобу, враховуючи важливість препарату для матері.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими*

механізмами.

Досліджень впливу еплеренону на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводилися. Еплеренон не спричиняє сонливості або порушення когнітивних функцій, але під час керування автотранспортом або іншими механізмами слід брати до уваги можливість розвитку запаморочення у зв'язку із застосуванням препарату.

### **Спосіб застосування та дози.**

#### Дорослі.

Еплеренон можна застосовувати як з їжею, так і незалежно від вживання їжі (див. розділ «Фармакокінетика»).

Максимальна добова доза лікарського засобу становить 50 мг.

*Пацієнти зі 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, що наведена нижче).

Лікування еплереноном зазвичай розпочинають через 3-14 днів 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 в сироватці крові (див. таблицю нижче та розділ «Особливості застосування»).

Пацієнтам, у яких рівень калію в 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, у ході першого тижня лікування та через місяць після початку лікування або корекції дози. У разі необхідності слід надалі періодично визначати рівень калію у сироватці крові впродовж лікування.

Після початку лікування дозу лікарського засобу слід коригувати з урахуванням концентрації калію в 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.<br>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.<br>З 25 мг 1 раз на добу до 25 мг 1 раз на 2 дні.<br>З 25 мг 1 раз на 2 дні до тимчасової відміни. |
| <sup>3</sup> 6,0 | Тимчасова відміна | -                                                                                                                                                |

Після тимчасової відміни еплеренону через підвищення рівня калію до <sup>3</sup> 6 ммоль/л відновлення лікування можливе у дозі 25 мг 1 раз на 2 дні після зниження концентрації калію нижче рівня 5 ммоль/л.

#### *Пацієнти літнього віку.*

Для пацієнтів літнього віку немає потреби у корекції початкової дози лікарського засобу. 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 лікарського засобу, зокрема порушення функцій печінки легкого та помірного ступеня тяжкості. Рекомендовано проводити періодичний контроль рівня калію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Порушення функції нирок.*

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

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

Досвід застосування лікарського засобу 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 із тяжкими ураженнями нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) (див. розділ «Протипоказання»). Еплеренон не видаляється з організму за допомогою діалізу.

#### *Порушення функції печінки.*

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

#### *Комбіноване застосування.*

У разі одночасного застосування зі слабкими або помірними інгібіторами СYP3A4 (наприклад, аміодароном, дилтіаземом та верапамілом) можна починати лікування еплереноном з початкової дози 25 мг 1 раз на добу. Доза лікарського засобу не повинна перевищувати 25 мг 1 раз на добу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Діти.*

Безпека та ефективність застосування еплеренону дітям не встановлена. Наявна на даний час інформація наведена у розділах «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика».

### ***Передозування.***

*Симптоми.* Повідомлень про побічні реакції, пов'язані з передозуванням еплеренону у людей, отримано не було. Найімовірнішими проявами передозування лікарського засобу у людини будуть артеріальна гіпотензія або гіперкаліємія.

*Лікування.* 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.***

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* еозинофілія.

*З боку ендокринної системи:* гіпотиреоз.

*З боку нервової системи:* запаморочення, синкопе, головний біль, гіпестезія.

*З боку серцево-судинної системи:* лівошлуночкова недостатність, фібриляція передсердь, тахікардія, артеріальна гіпотензія, тромбоз артерій кінцівок, ортостатична гіпотензія.

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

*З боку шлунково-кишкового тракту:* діарея, нудота, запор, блювання, здуття живота.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* висипання, свербіж, гіпергідроз, ангіоневротичний набряк.

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

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

*З боку печінки та жовчовивідних шляхів:* холецистит.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія.*

*З боку психіки: безсоння.*

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

*Загальні розлади: астенія, нездужання.*

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

*Лабораторні дослідження: підвищення сечовини крові, підвищення рівня креатиніну, зниження кількості рецепторів епідермального фактора росту, підвищення рівня глюкози в крові.*

Повідомлялося про дослідження у групі пацієнтів віком  $\geq 75$  років, у процесі якого було зареєстровано чисельно більшу кількість випадків інсульту. Водночас статистично достовірної різниці у частоті інсультів між групами еплеренону (30) та плацебо (22) виявлено не було.

*Повідомлення про підозрювані побічні реакції.*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користі та ризиків застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції відповідно до місцевих вимог.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

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

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Web-сайт: [www.vitamin.com.ua](http://www.vitamin.com.ua)