ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ІНСПРА®

(INSPRA®)

Склад:

діюча речовина: еплеренон;

1 таблетка містить 25 мг або 50 мг еплеренону;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; натрію кроскармелоза; гіпромелоза; натрію лаурилсульфат; тальк; магнію стеарат; Opadry жовтий YS-1-12524-A.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, жовтого кольору, ромбоподібної форми, з тисненням «VLE» з одного боку таблетки і «NSR» над «25» або «50» – з іншого боку таблетки для таблеток по 25 мг та 50 мг відповідно.

Фармакотерапевтична група. Калійзберігаючі діуретики. Антагоністи альдостерону. Еплеренон. Код АТХ С03D А04.

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 рівнів альдостерону у крові не призводить до пригнічення дії еплеренону.

У ході досліджень 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 рівнів альдостерону. Подібним чином у ході кардіологічно-нефрологічного піддослідження EPHESUS (дослідження ефективності та летальності при застосуванні еплеренону у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда, ускладненим дисфункцією лівого шлуночка та серцевою недостатністю) лікування еплереноном призводило до значного підвищення рівнів альдостерону. Отримані результати підтверджують блокування рецепторів до мінералокортикоїдів у цій популяції.

Еплеренон вивчали у ході дослідження EPHESUS. Це було подвійно сліпе плацебо-контрольоване дослідження тривалістю 3 роки, в якому брало участь 6632 суб'єкти з гострим інфарктом міокарда, дисфункцією лівого шлуночка (оцінювалося за фракцією викиду лівого шлуночка ≤ 40 %) та клінічними ознаками серцевої недостатності. Через 3–14 днів після гострого інфаркту міокарда (медіана становила 7 днів) суб'єкти додатково до стандартного лікування отримували еплеренон або плацебо у початковій дозі 25 мг 1 раз на добу. У подальшому дозу поступово (впродовж 4 тижнів) підвищували до досягнення цільової дози 50 мг 1 раз на добу за умови, що рівень калію в сироватці крові був нижчим за 5 ммоль/л. Протягом дослідження суб'єкти отримували стандартне лікування, що включало ацетилсаліцилову кислоту (92 %), інгібітори АПФ (90 %), β-блокатори (83 %), нітрати (72 %), петльові діуретики (66 %) або інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (60 %).

Первинними кінцевими точками у дослідженні EPHESUS були загальна летальність та комбінована кінцева точка (летальний наслідок або госпіталізація внаслідок порушень з боку серцево-судинної системи). 14,4 % суб'єктів із групи еплеренону та 16,7 % суб'єктів із групи плацебо померли (з будь-яких причин), а 26,7 % суб'єктів із групи еплеренону та 30 % суб'єктів із групи плацебо досягли відповідності критеріям комбінованої кінцевої точки (летальний наслідок або госпіталізація внаслідок порушень з боку серцево-судинної системи). Таким чином, у ході дослідження EPHESUS еплеренон знижував ризик летального наслідку з будь-яких причин на 15 % (ВР 0,85; 95 % ДІ 0,75-0,96; p=0,008) порівняно з плацебо переважно за рахунок зниження летальності внаслідок порушень з боку серцево-судинної системи. Ризик летального наслідку або госпіталізації внаслідок порушень з боку серцево-судинної системи при застосуванні еплеренону був знижений на 13 % (ВР 0,87; 95 % ДІ 0,79-0,95, p=0,002). Абсолютне зниження ризику становило 2,3 % для такої кінцевої точки як загальна летальність, та 3,3 % – для такої кінцевої точки, як летальний наслідок або госпіталізація внаслідок порушень з боку серцево-судинної системи. Клінічна ефективність еплеренону, в першу чергу, була продемонстрована при призначенні лікування пацієнтам віком до 75 років. Користь від лікування суб'єктів віком від 75 років вивчена недостатньо. Покращення або стабілізацію показників функціональної класифікації за NYHA спостерігали у статистично значущо більшої частки суб'єктів, які застосовували еплеренон, порівняно з пацієнтами з групи плацебо. Частота розвитку гіперкаліємії становила 3,4 % у групі еплеренону та 2 % у групі плацебо ($p < 0,001$). Частота розвитку гіпокаліємії становила 0,5 % у групі еплеренону та 1,5 % у групі плацебо ($p < 0,001$).

У ході обстеження 147 здорових добровольців з метою виявлення змін на ЕКГ впродовж фармакокінетичних досліджень не було виявлено стійкого впливу еплеренону на частоту серцевих скорочень, тривалість комплексу QRS або інтервалів PR та QT.

У ході дослідження EMPHASIS-HF (дослідження частоти госпіталізації та летальності при застосуванні еплеренону пацієнтам з серцевою недостатністю та симптомами легкого ступеня) вивчали ефективність впливу еплеренону, доданого до стандартного лікування, на клінічні результати суб'єктів із систолічною серцевою недостатністю та симптомами легкого ступеня (функціональний клас II за класифікацією NYHA).

У дослідженні брали участь суб'єкти віком від 55 років, у яких фракція викиду лівого шлуночка становила ≤ 30 % або ≤ 35 % за умови QRS більш ніж 130 мілісекунд та які за 6 місяців, що передували дослідженню, були госпіталізовані внаслідок порушень з боку серцево-судинної системи або у яких рівень натрійуретичного пептиду типу В (НПБ) в плазмі крові становив щонайменше 250 пг/мл або рівень N-термінального про-НПБ в плазмі крові становив щонайменше 500 пг/мл у чоловіків (750 пг/мл у жінок). Початкова доза еплеренону становила 25 мг 1 раз на добу. Через 4 тижні дозу підвищували до 50 мг 1 раз на добу за умови, що рівень калію в сироватці крові не досягав 5 ммоль/л. Або ж, якщо розрахункова швидкість клубочкової фільтрації дорівнювала 30–49 мл/хв/1,73 $м^2$, початкова доза еплеренону становила 25 мг 1 раз на 2 дні та надалі підвищувалася до 25 мг 1 раз на добу.

Загалом рандомізацію (у подвійно сліпому режимі) пройшло 2737 суб'єктів, яким було призначено еплеренон або плацебо на тлі базового лікування сечогінними препаратами (85 %), інгібіторами АПФ (78 %), блокаторами ангіотензинових рецепторів II типу (19 %), β-блокаторами (87 %), антитромботичними препаратами (88 %), засобами для зниження рівня ліпідів (63 %) та глікозидами наперстянки (27 %). Середній рівень фракції викиду лівого шлуночка становив ~26 %, а середня тривалість комплексу QRS дорівнювала ~122 мс. Більшість суб'єктів (83,4 %) у попередні 6 місяців до рандомізації були госпіталізовані внаслідок порушень з боку серцево-судинної системи, причому приблизно половина з цих суб'єктів – внаслідок серцевої недостатності. Приблизно 20 % суб'єктів мали встановлені імплантовані дефібрилятори чи перебували на серцевій ресинхронізуючій терапії.

Первинна кінцева точка (летальний наслідок у результаті серцево-судинних порушень або госпіталізація у зв'язку із серцевою недостатністю) спостерігалася у 249 суб'єктів (18,3 %) з групи еплеренону та у 356 суб'єктів (25,9 %) з групи плацебо (ВР 0,63; 95 % ДІ 0,54-0,74, p < 0,001). Вплив еплеренону на результати за первинною кінцевою точкою спостерігався стабільно у всіх попередньо визначених підгрупах.

Вторинна кінцева точка (загальна летальність) спостерігалася у 171 пацієнта (12,5 %) з групи еплеренону та у 213 суб'єктів (15,5 %) з групи плацебо (ВР 0,76; 95 % ДІ 0,62-0,93, p=0,008). Летальний наслідок у результаті порушень з боку серцево-судинної системи був зафіксований у 147 суб'єктів (10,8 %) з групи еплеренону та у 185 суб'єктів (13,5 %) з групи плацебо (ВР 0,76; 95 % ДІ 0,61-0,93, p=0,01).

Протягом дослідження гіперкаліємія (рівень калію в сироватці крові > 5,5 ммоль/л) виникала у 158 суб'єктів (11,8 %) з групи еплеренону та у 96 суб'єктів (7,2 %) з групи плацебо (p < 0,001). Гіпокаліємія (рівень калію в сироватці крові < 4 ммоль/л) у групі еплеренону виникала зі статистично достовірно нижчою частотою, ніж у групі плацебо (38,9 % у групі еплеренону та 48,4 % у групі плацебо, p < 0,0001).

Діти. Застосування еплеренону дітям із серцевою недостатністю не досліджували.

У 10-тижневому дослідженні за участю дітей із гіпертензією (віком 4–16 років, n=304), застосування еплеренону в дозах 25–100 мг на добу, що призводило до експозиції, подібної до такої у дорослих, не продемонструвало ефективного зниження артеріального тиску. У цьому дослідженні та у дослідженні щодо безпеки тривалістю 1 рік за участю 149 дітей віком 5–17 років профіль безпеки був подібний до такого, що спостерігався у дорослих. Застосування еплеренону дітям віком до 4 років із гіпертензією не вивчали, оскільки дослідження за 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 препарату в плазмі крові досягається приблизно через 1,5–2 години. Максимальна концентрація в плазмі крові (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 приблизно на 50 % та головним чином зв'язується з α-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 переважно здійснюється за рахунок ферменту CYP3A4. В плазмі крові людини не виявлено жодних активних метаболітів еплеренону.

Виведення. Менш ніж 5 % дози еплеренону виводиться з 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 виділено з сечею. Період напіввиведення еплеренону становить близько 3–6 годин. Уявний кліренс з 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 суб'єктів, як пацієнти літнього віку (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 суб'єктів літнього віку у рівноважному стані спостерігали підвищення рівнів C_{max} (22 %) та AUC (45 %) порівняно з молодшими пацієнтами
(18–45 років). У суб'єктів 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 концентрацій еплеренону відповідно до 2 досліджень з участю 51 пацієнта віком 4–16 років 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 різними ступенями 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 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 функцій 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, проведений у підгрупі пацієнтів з дослідження EPHESUS, свідчить, що кліренс еплеренону у пацієнтів з серцевою недостатністю не відрізняється від кліренсу цього препарату у здорових добровольців літнього віку.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Доповнення до стандартного лікування із застосуванням β-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 ≤ 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 ≤ 30 %) (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених в розділі «Склад».

- Пацієнтам з рівнем калію в сироватці крові > 5 ммоль/л на момент початку лікування.

- Пацієнтам з нирковою недостатністю тяжкого ступеня (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 $м^2$).

- Пацієнтам з печінковою недостатністю тяжкого ступеня (клас С за класифікацією Чайлда –

П’ю).

- Пацієнтам, які застосовують калійзберігаючі діуретики або потужні інгібітори CYP 3A4 (наприклад, ітраконазол, кетоконазол, ритонавір, нелфінавір, кларитроміцин, телітроміцин і нефазодон) (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 калієвмісні добавки. Еплеренон не слід призначати пацієнтам, які отримують інші калійзберігаючі сечогінні препарати та калієвмісні добавки через підвищений ризик розвитку гіперкаліємії (див. розділ «Протипоказання»). Під впливом калійзберігаючих сечогінних препаратів також може посилюватися 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 в сироватці крові та показниками функції нирок, особливо у пацієнтів із ризиком порушення ниркових функцій, наприклад у пацієнтів літнього віку. Еплеренон не слід застосовувати одночасно у потрійній комбінації разом із 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, було описано 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 ході лікування еплереноном рекомендовано ретельно контролювати рівень калію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Гостра ниркова недостатність може виникати у пацієнтів групи ризику (осіб літнього віку, осіб зі зневодненням, тих, хто застосовує діуретики, осіб із порушенням функції нирок) через зниження клубочкової фільтрації (пригнічення судинорозширювальних простагландинів нестероїдними протизапальними препаратами). Цей вплив, як правило, оборотний. Крім того, можливе зниження антигіпертензивного ефекту. Слід провести гідратацію пацієнта та контролювати функцію нирок на початку лікування та регулярно під час комбінованої терапії (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Триметоприм. Одночасне призначення 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 порушенням функцій нирок.

α_1-*блокатори (наприклад празозин, альфузозин).* При комбінуванні α_1-блокаторів та еплеренону існує можливість підсилення гіпотензивної дії та/або розвитку ортостатичної гіпотензії. У ході одночасного застосування α_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 розвитку ортостатичної гіпотензії.

Глюкокортикоїди, тетракозактид. При одночасному призначенні 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 системної експозиції (AUC) дигоксину при одночасному застосуванні з еплереноном зростає на 16 % (90 % ДІ 4–30 %). Слід з обережністю призначати дигоксин в 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 засобів та еплеренону.

Інгібітори CYP3A4.

- Потужні інгібітори CYP3A4. При одночасному застосуванні еплеренону та засобів, що пригнічують активність ферменту CYP3A4, можливий розвиток виражених фармакокінетичних взаємодій. Під впливом потужного інгібітору 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 препаратом 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 препаратів не очікується виражених взаємодій.

Особливості застосування.

Гіперкаліємія. У ході лікування еплереноном відповідно до його механізму дії можливий розвиток гіперкаліємії. У всіх пацієнтів на початку лікування та у ході зміни дози препарату слід контролювати рівні 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 калієвмісні добавки через підвищений ризик розвитку гіперкаліємії. Було продемонстровано, що зниження дози еплеренону призводить до зниження концентрації калію в сироватці крові. У ході одного дослідження було продемонстровано, що додаткове призначення гідрохлоротіазиду в ході 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. Хоча результати дослідження EPHESUS, проведеного з участю пацієнтів з діабетом 2 типу та мікроальбумінурією, обмежені, у цій малій групі пацієнтів 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 рівнів електролітів. Застосування еплеренону для лікування пацієнтів із тяжкими порушеннями функцій 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»).

Лактоза.

Цей лікарський засіб містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, повна недостатність лактази та мальабсорбція глюкози-галактози.

Натрій.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто практично вільний від натрію.

Фертильність. Інформації щодо впливу на фертильність людини немає.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Адекватних даних стосовно застосування еплеренону вагітним жінкам немає. Відомості, отримані у ході 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 препарату, 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 проводили. Еплеренон не спричиняє сонливості або порушення когнітивних функцій, але у ході керування автотранспортом або іншими механізмами слід брати до уваги можливість розвитку запаморочення у зв’язку з лікуванням препаратом.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі.

Для індивідуального підбору дозування препарат існує у дозах 25 мг та 50 мг. Максимальна добова доза препарату становить 50 мг на добу.

Еплеренон можна застосовувати 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 в сироватці крові (див. таблицю, що наведена нижче).

Лікування еплереноном зазвичай розпочинають через 3–14 днів після гострого інфаркту міокарда.

Пацієнти з 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 в 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 в сироватці крові впродовж лікування.

Після початку лікування дозу препарату 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 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
³ 6,0	Тимчасова відміна	-

Після тимчасової відміни еплеренону через підвищення рівня калію до ³ 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 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 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 легким порушенням функції нирок не потребують корекції початкової дози. Рекомендовано проводити періодичний контроль рівня калію в сироватці крові та коригувати дозу препарату 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 препарату залежно від концентрації калію (див. таблицю вище). Рекомендовано проводити періодичний контроль рівня калію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Порушення функцій печінки. Пацієнти з легким або помірним порушенням 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 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. Безпека та ефективність застосування еплеренону дітям не встановлена. Наявна на даний час інформація наведена у розділі «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика».

Передозування.

Повідомлень про побічні реакції, пов’язані з передозуванням еплеренону у людей, отримано не було. Очікується, що найімовірнішими проявами передозування препарату у людини будуть артеріальна гіпотензія або гіперкаліємія. Еплеренон неможливо вивести з організму за допомогою гемодіалізу. Було продемонстровано, що 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 ході двох досліджень (EPHESUS і EMPHASIS-HF) було продемонстровано, що загальна частота розвитку побічних реакцій при застосуванні еплеренону та плацебо була однаковою.

Нижче наведено побічні реакції, які, можливо, пов’язані із застосуванням еплеренону та які виникали у ході лікування частіше, ніж у ході застосування плацебо, або серйозні побічні реакції, що виникали у ході лікування частіше, ніж у ході застосування плацебо, або ті, що були описані у ході постмаркетингового спостереження.

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

Інфекції та інвазії.

Нечасто: пієлонефрит, інфекції, 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»), гіперхолестеринемія.

Нечасто: гіпонатріємія, зневоднення, гіпертригліцеридемія.

З боку психіки.

Часто: безсоння.

З боку нервової системи.

Часто: синкопе, запаморочення, головний біль.

Нечасто: гіпестезія.

З боку серця.

Часто: лівошлуночкова недостатність, фібриляція передсердь.

Нечасто: тахікардія.

З боку судин.

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: ангіоневротичний набряк, гіпергідроз.

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 «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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.

Часто: астенія.

Нечасто: нездужання.

Лабораторні дослідження.

Часто: підвищення сечовини крові, підвищення рівня креатиніну.

Нечасто: зниження кількості рецепторів епідермального фактора росту, підвищення рівня глюкози крові.

У ході 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 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 у недоступному для дітей місці. Спеціальні умови зберігання не вимагаються.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонних коробках.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Фарева Амбуаз / Fareva Amboise.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Зоне Індастріале, 29 роут дес Індастріс, 37530 Посе-сюр-Сіс, Франція /

Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Poce-sur-Cisse, France.