

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**  
**ЕПЛЕПРЕС**  
**(EPLPRES)**

**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 Yellow33G32799: 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 у плазмі крові та рівня альдостерону у сироватці крові, що збігається з пригніченням шляху негативного зворотного впливу альдостерону на секрецію реніну. При цьому підвищення активності реніну у плазмі крові та рівня альдостерону у крові не призводить до пригнічення дії еплеренону.

При хронічній серцевій недостатності (класи II-IV за класифікацією NYHA) додавання еплеренону до стандартної схеми лікування призводило до очікуваного дозозалежного підвищення рівнів альдостерону. У ході досліджень не було виявлено стійкого впливу еплеренону на частоту серцевих скорочень, тривалість комплексу QRS або інтервалів PR та QT.

Діти. Застосування еплеренону дітям із серцевою недостатністю не досліджували. Досліджень будь-якого (довготривалого) впливу на гормональний статус дітей не проводили.

*Фармакокінетика.*

Абсорбція. Абсолютна біодоступність еплеренону невідома. Максимальна концентрація лікарського засобу у плазмі крові досягається приблизно через 2 години. Максимальна концентрація у 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 лікарського засобу.

Розподіл. Еплеренон зв'язується з білками плазми крові приблизно на 50 % та, головним чином, з  $\alpha$ -кислими глікопротеїнами. Уявний об'єм розподілу еплеренону у рівноважному стані розцінюють як такий, що дорівнює  $50 \pm 7$  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 з сечею і калом у вигляді незміненого лікарського засобу. Після перорального застосування разової дози радіоактивно міченого лікарського засобу приблизно 32 % дози було виведено з організму з калом та приблизно 67 % – з сечею. Період напіввиведення еплеренону становить близько 3-5 годин. Уявний кліренс з плазми крові дорівнює приблизно 10 л/год.

**Застосування особливим групам пацієнтів.**

**Вік, стать та раса.** Дослідження фармакокінетики еплеренону при застосуванні у дозі 100 мг 1 раз на добу проводили у осіб літнього віку (віком від 65 років), у чоловіків та жінок, а також у представників негроїдної раси. Значних відмінностей у фармакокінетиці еплеренону у чоловіків та жінок виявлено не було. У пацієнтів літнього віку у рівноважному стані спостерігали підвищення рівнів  $C_{max}$  (22 %) та AUC (45 %) порівняно з більш молодими пацієнтами (18-45 років). У представників негроїдної раси у рівноважному стані  $C_{max}$  була нижча на 19 %, а AUC – нижча на 26 % (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

**Діти.** Встановлено, що маса тіла пацієнта має статистично значущий вплив на об'єм розподілу еплеренону, але не на його виведення. Передбачається, що об'єм розподілу еплеренону та експозиція піка у пацієнтів з більшою масою тіла будуть подібні до таких у дорослих з подібною масою тіла. У пацієнтів з масою тіла 45 кг об'єм розподілу є нижчим (майже на 40 %); передбачається, що експозиція піка буде вищою, ніж така у дорослих.

**Ниркова недостатність.** Фармакокінетику еплеренону оцінювали у пацієнтів з різними ступенями порушення ниркової функції та у пацієнтів, які знаходились 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 Чайлд-П'ю) та порівнювали результати з результатами, отриманими для 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.** Популяційний аналіз фармакокінетики еплеренону свідчить, що кліренс еплеренону у пацієнтів з 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 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  $\leq 30$  %) (див. розділ «Фармакодинаміка»).

### **Протипоказання.**

Гіперчутливість до еплеренону або до будь-якої з допоміжних речовин.

Рівень калію у сироватці крові  $> 5$  ммоль/л на момент початку лікування.

Ниркова недостатність тяжкого ступеня (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

Печінкова недостатність тяжкого ступеня (клас С за класифікацією Чайлд-П'ю).

Лікування калійзберігаючими сечогінними лікарськими засобами, калієвмісними добавками або потужними інгібіторами СYP3A4 (наприклад ітраконазолом, кетоконазолом, ритонавіром, нелфінавіром, кларитроміцином, телітроміцином та нефазодоном) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Однчасне 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 засоби та калієвмісні добавки.* Еплеренон не слід призначати пацієнтам, які отримують інші калійзберігаючі сечогінні засоби та калієвмісні добавки, через підвищений ризик розвитку гіперкаліємії (див. розділ «Протипоказання»).

Під впливом калійзберігаючих сечогінних засобів також може посилюватись дія гіпотензивних лікарських засобів та інших сечогінних препаратів.

*Інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину.* При застосуванні еплеренону у комбінації з інгібітором АПФ та/або блокатором рецепторів ангіотензину ризик гіперкаліємії може збільшуватися. Рекомендовано здійснювати ретельний контроль за рівнем калію у сироватці крові та показниками функції нирок, особливо у пацієнтів з ризиком порушення ниркових функцій, наприклад у пацієнтів літнього віку. Еплеренон не слід застосовувати одночасно у потрійній комбінації з інгібітором АПФ та блокатором рецепторів ангіотензину (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

*Літій.* Досліджень взаємодії еплеренону з літієм не проводили. Разом з тим, у пацієнтів, які отримували літій одночасно з інгібіторами АПФ та сечогінними засобами, 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 у 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 у 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 належать до групи підвищеного ризику (літній вік та/або зневоднення). Пацієнтам, які отримують еплеренон та НПЗЗ, до початку лікування слід забезпечити адекватний водний режим та контролювати функцію нирок.

*Триметоприм.* Однчасне призначення триметоприму та еплеренону підвищує ризик розвитку гіперкаліємії. Слід контролювати рівень калію у сироватці крові та показники функцій нирок, особливо у пацієнтів літнього віку та пацієнтів з порушеннями функцій нирок.

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

*Трициклічні антидепресанти, нейролептики, аміфостин, баклофен.* Однчасне призначення цих лікарських засобів та еплеренону потенційно може підсилювати гіпотензивну дію та підвищувати ризик 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 СYP1A2, СYP2C19, СYP2C9, СYP2D6 або СYP3A4. 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 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 інгібітору CYP3A4 (кетоконазол 200 мг 2 рази на добу) AUC еплеренону збільшувалася на 441 % (див. розділ «Протипоказання»). Протипоказане одночасне застосування еплеренону та потужних інгібіторів CYP3A4 (кетоконазолу, ітраконазолу, ритонавіру, нелфінавіру, кларитроміцину, телітроміцину та нефазодону) (див. розділ «Протипоказання»).

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

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

**Антациди.** Виходячи з результатів 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 рівні калію у сироватці крові. У подальшому рекомендовано проводити періодичний контроль, особливо у пацієнтів, які належать 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. Зниження дози еплеренону призводить до зниження концентрації калію у сироватці крові. У ході одного дослідження було продемонстровано, що додаткове призначення гідрохлоротіазиду під час лікування еплереноном компенсувало підвищення концентрації калію у сироватці крові.

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

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

**Порушення функцій нирок.** У пацієнтів з порушеннями функцій 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 функцій печінки.* У пацієнтів із легкими та помірними порушеннями функції печінки (класи А та В за класифікацією Чайлд-П'ю) підвищення рівня калію у сироватці 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 таким пацієнтам (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Протипоказання»).

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

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

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 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 в грудне молоко людини після перорального застосування. Оскільки потенціал виникнення побічних ефектів у немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, не досліджений, слід прийняти клінічне рішення щодо припинення годування груддю або припинення застосування лікарського засобу залежно від важливості лікування для жінки.

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

Дослідження 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 роботи з іншими механізмами слід брати до уваги можливість розвитку запаморочення під час терапії лікарським засобом.

***Спосіб застосування та дози.***

Еплеренон можна приймати як з їжею, так і незалежно від прийому їжі (див. розділ «Фармакокінетика»). Максимальна добова доза лікарського засобу становить 50 мг на добу.

*Пацієнти з серцевою недостатністю після перенесеного інфаркту міокарда.* Рекомендована підтримуюча доза еплеренону становить 50 мг 1 раз на добу. Лікування слід розпочинати з дози 25 мг 1 раз на добу та поступово підвищувати до цільової дози 50 мг 1 раз на добу. Бажано досягти цього рівня дози за 4 тижні, враховуючи рівень калію у сироватці крові (див. таблицю, що наведена нижче). Лікування еплереноном зазвичай необхідно розпочинати 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 у сироватці крові (див. таблицю нижче та розділ «Особливості застосування»).

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

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

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

Корекція дози після початку лікування.

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

Після тимчасової відміни еплеренону через підвищення рівня калію до  $\geq 6$  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. Рекомендовано проводити періодичний контроль рівня калію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Порушення функції нирок.*

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

Пацієнтам з порушеннями функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну 30-60 мг/мл) слід починати лікування з дози 25 мг 1 раз на 2 дні та коригувати дозу лікарського засобу залежно від концентрації калію (див. таблицю вище). Рекомендовано проводити періодичний контроль рівня калію у 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 з важкими ураженнями нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) (див. розділ «Протипоказання»). Еплеренон не видаляється з організму за допомогою діалізу.

#### *Порушення функції печінки.*

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

#### *Комбіноване застосування.*

У разі одночасного застосування зі слабкими або помірними інгібіторами 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. Найбільш імовірними проявами передозування лікарського засобу є 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:* інфаркт міокарда, 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 «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*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.

***Термін придатності.*** 2 роки.

### ***Умови зберігання.***

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

### ***Упаковка.***

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

***Категорія відпуску.*** За рецептом.

***Виробник.*** ПАТ «Київський вітамінний завод».

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

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

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

## **ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению лекарственного средства**

**ЭПЛЕПРЕС**

**(EPLPRES)**

***Состав:***

*действующее вещество:* эплеренон;

1 таблетка содержит эплеренона 25 мг или 50 мг;

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

оболочка: Opadry II Yellow33G32799: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза); лактоза, моногидрат; полиэтиленгликоль; триацетин; титана диоксид (Е 171); железа оксид желтый (Е 172).

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

*Основные физико-химические свойства:* таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой от светлого коричневато-желтого до светлого желтого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа.** Калийсберегающие диуретики. Антагонисты альдостерона. Эплеренон. Код АТХ С03D А04.

### ***Фармакологические свойства.***

#### ***Фармакодинамика.***

Эплеренон имеет относительную селективность в связывании с рекомбинантными рецепторами человека к минералокортикоидам по сравнению с его взаимодействием с рекомбинантными рецепторами человека к глюкокортикоидам, прогестерону и андрогенам. Эплеренон препятствует связыванию рецепторов с альдостероном – важным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая принимает участие в регулировании артериального давления и задействована в патофизиологических механизмах развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Эплеренон приводит к стойкому повышению уровня ренина в плазме крови и уровня альдостерона в сыворотке крови, что совпадает с угнетением пути отрицательного обратного влияния альдостерона на секрецию ренина. При этом повышение активности ренина в плазме крови и уровня альдостерона в крови не приводит к угнетению действия эплеренона.

При хронической сердечной недостаточности (классы II-IV по классификации NYHA) включение эплеренона в стандартную схему лечения приводило к ожидаемому дозозависимому повышению уровней альдостерона.

В ходе исследований не было выявлено стойкого влияния эплеренона на частоту сердечных сокращений, длительность комплекса QRS или интервалов PR и QT.

**Дети.** Применение эплеренона детям с сердечной недостаточностью не исследовали. Исследований какого-либо (долговременного) влияния на гормональный статус детей не проводили.

#### ***Фармакокинетика.***

**Абсорбция.** Абсолютная биодоступность эплеренона неизвестна. Максимальная концентрация лекарственного средства в плазме крови достигается приблизительно через 2 часа. Максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) и площадь под фармакокинетической кривой (AUC) изменяется пропорционально дозе в диапазоне 10-100 мг и менее чем дозопропорционально при применении доз свыше 100 мг. Равновесное состояние наступает в течение 2 дней от начала лечения. Пища не влияет на абсорбцию лекарственного средства.

**Распределение.** Эплеренон связывается с белками плазмы крови приблизительно на 50 % и, главным образом, с  $\alpha_1$ -кислыми гликопротеинами. Предполагаемый объем распределения эплеренона в равновесном состоянии расценивают как такой, который равен  $50 \pm 7$  л. Эплеренон не склонен к связыванию с эритроцитами.

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

**Выведение.** Менее чем 5 % дозы эплеренона выводится с мочой и калом в виде неизмененного лекарственного средства. После перорального приема разовой дозы радиоактивно меченого лекарственного средства приблизительно 32 % дозы было выведено из организма с калом и приблизительно 67 % – с мочой. Период полувыведения эплеренона составляет около 3-5 часов. Предполагаемый клиренс из плазмы крови равен приблизительно 10 л/час.

#### **Применение особым группам пациентов.**



*Возраст, пол и раса.* Исследования фармакокинетики эплеренона при применении в дозе 100 мг 1 раз в сутки проводили у лиц пожилого возраста (от 65 лет), у мужчин и женщин, а также у представителей негроидной расы. Значительных отличий в фармакокинетике эплеренона у мужчин и женщин выявлено не было. У пациентов пожилого возраста в равновесном состоянии наблюдали повышение уровней  $C_{max}$  (22 %) и AUC (45 %) по сравнению с более молодыми пациентами (18-45 лет). У представителей негроидной расы в равновесном состоянии  $C_{max}$  была ниже на 19 %, а AUC – меньше на 26 % (см. раздел «Способ применения и дозы»).

*Дети.* Установлено, что масса тела пациента имеет статистически значимое влияние на объем распределения эплеренона, но не на его выведение. Предполагается, что объем распределения эплеренона и экспозиция пика у пациентов с большей массой тела будут подобны таковым у взрослых с подобной массой тела. У пациентов с массой тела 45 кг объем распределения ниже (почти на 40 %); предполагается, что экспозиция пика будет выше, чем таковая у взрослых.

*Почечная недостаточность.* Фармакокинетику эплеренона оценивали у пациентов с разными степенями нарушения почечной функции и у пациентов, которые находились на гемодиализе. У пациентов с тяжелой формой почечной недостаточности AUC и  $C_{max}$  в равновесном состоянии были повышены на 38 % и 24 % соответственно, по сравнению с контрольной группой. У пациентов, находившихся на гемодиализе, эти показатели были снижены на 26 % и 3 % соответственно, по сравнению с контрольной группой пациентов. Корреляции между клиренсом эплеренона из плазмы крови и клиренсом креатинина выявлено не было. Эплеренон не удаляется при помощи гемодиализа (см. раздел «Особенности применения»).

*Печеночная недостаточность.* Фармакокинетику эплеренона в дозе 400 мг исследовали у пациентов с умеренными поражениями печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) и сравнивали результаты с результатами, полученными для пациентов без нарушения функции печени.  $C_{max}$  и AUC эплеренона в равновесном состоянии были повышены на 3,6 % та 42 % соответственно (см. раздел «Способ применения и дозы»). Поскольку исследований применения эплеренона для лечения пациентов с тяжелыми нарушениями функций печени не проводили, назначение эплеренона таким пациентам противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

*Сердечная недостаточность.* Популяционный анализ фармакокинетики эплеренона свидетельствует, что клиренс эплеренона у пациентов с сердечной недостаточностью не отличается от клиренса этого лекарственного средства у здоровых добровольцев пожилого возраста.

## **Клинические характеристики.**

### ***Показания.***

Дополнение к стандартному лечению с использованием бета-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  $\leq 30$  %) (см. раздел «Фармакодинамика»).

### ***Противопоказания.***

Гиперчувствительность к эплеренону или к любому из вспомогательных веществ.

Уровень калия в сыворотке крови  $> 5$  ммоль/л на момент начала лечения.

Почечная недостаточность тяжелой степени (расчетная скорость клубочковой фильтрации  $< 30$  мл/мин /1,73 м<sup>2</sup>).

Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью).

Лечение калийсберегающими мочегонными средствами, калийсодержащими добавками или мощными ингибиторами СYP3A4 (например итраконазолом, кетоконазолом, ритонавиром, нелфинавиром, кларитромицином, телитромицином и нефазодоном) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

Одновременное применение эплеренона в тройной комбинации с ингибитором АПФ и блокатором рецепторов ангиотензина.

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

#### **Фармакодинамические взаимодействия.**

*Калийсберегающие мочегонные средства и калийсодержащие добавки.* Эплеренон не следует назначать пациентам, получающим другие калийсберегающие мочегонные средства и калийсодержащие добавки, из-за повышенного риска развития гиперкалиемии (см. раздел «Противопоказания»). Под воздействием калийсберегающих мочегонных средств также может усиливаться действие гипотензивных лекарственных средств и других мочегонных препаратов.

*Ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина.* При применении эплеренона в комбинации с ингибитором АПФ и/или блокатором рецепторов ангиотензина риск гиперкалиемии может увеличиваться. Рекомендуется осуществлять тщательный контроль за уровнем калия в сыворотке крови и показателями функций почек, особенно у пациентов с риском нарушения почечных функций, например у пациентов пожилого возраста. Эплеренон не следует применять одновременно в тройной комбинации с ингибитором АПФ и блокатором рецепторов ангиотензина (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

*Литий.* Исследования взаимодействия эплеренона с литием не проводились. Вместе с тем, у пациентов, которые получали литий одновременно с ингибиторами АПФ и мочегонными средствами, были описаны случаи токсического действия лития (см. раздел «Особенности применения»). Следует избегать одновременного применения эплеренона и препаратов лития. Если нет возможности избежать применения этой комбинации, необходимо контролировать уровень лития в плазме крови (см. раздел «Особенности применения»).

*Циклоспорин, такролимус.* Циклоспорин и такролимус могут повлечь нарушения функции почек и повысить риск развития гиперкалиемии. Следует избегать одновременного применения эплеренона и циклоспорина или такролимуса. При необходимости назначения циклоспорина и такролимуса в ходе лечения эплереноном рекомендуется тщательно контролировать уровень калия в сыворотке крови (см. раздел «Особенности применения»).

*Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).* За счет непосредственного влияния на клубочковую фильтрацию лечение НПВС может привести к острой почечной недостаточности, особенно у пациентов, относящихся к группе повышенного риска (пожилой возраст и/или обезвоживание). Пациентам, получающим эплеренон и НПВС, до начала лечения следует обеспечить адекватный водный режим и контролировать функцию почек.

*Триметоприм.* Одновременное назначение триметоприма и эплеренона повышает риск развития гиперкалиемии. Следует контролировать уровень калия в сыворотке крови и показатели функции почек, особенно у пациентов пожилого возраста и пациентов с нарушениями функций почек.

*$\alpha_1$ -блокаторы (например празозин, альфузозин).*

При комбинировании  $\alpha_1$ -блокаторов и эплеренона существует возможность усиления гипотензивного действия и/или возникновения ортостатической гипотензии. При одновременном применении  $\alpha_1$ -блокаторов следует контролировать клиническое состояние пациентов на предмет ортостатической гипотензии.

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

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

#### **Фармакокинетические взаимодействия.**

Исследования *in vitro* свидетельствуют, что эплеренон не является ингибитором изоферментов CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4. Эплеренон не является субстратом или ингибитором P-гликопротеина.

*Дигоксин.* Уровень системной экспозиции (AUC) дигоксина при одновременном применении с эплереноном возрастает на 16 % (90 % ДИ: 4-30 %). Следует с осторожностью назначать дигоксин в дозах, приближенных к верхней границе терапевтического диапазона.

*Варфарин.* Клинически важных фармакокинетических взаимодействий с варфарином описано не было. Следует с осторожностью назначать варфарин у дозах, приближенных к верхней границе терапевтического диапазона.

*Субстраты CYP3A4.* Результаты фармакокинетических исследований с образцами-субстратами CYP3A4 (то есть мидазоламом и цизапридом) не выявили признаков выраженных фармакокинетических взаимодействий при одновременном применении этих лекарственных средств и эплеренона.

*Ингибиторы CYP3A4.*

Мощные ингибиторы CYP3A4. При одновременном применении эплеренона и лекарственных средств, угнетающих активность фермента CYP3A4, возможно развитие выраженных фармакокинетических взаимодействий. Под воздействием мощного ингибитора CYP3A4 (кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки) AUC эплеренона увеличивалась на 441 % (см. раздел «Противопоказания»). Противопоказано одновременное применение эплеренона и мощных ингибиторов CYP3A4 (кетоконазола, итраконазола, ритонавира, нелфинавира, кларитромицина, телитромицина и нефазодона) (см. раздел «Противопоказания»).

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

*Индукторы CYP3A4.* Одновременное применение эплеренона и зверобоя (мощный индуктор CYP3A4) приводило к снижению AUC эплеренона на 30 %. Применение более мощных индукторов CYP3A4 (таких как рифампицин) может приводить к более выраженному снижению AUC эплеренона. Из-за риска снижения эффективности эплеренона не рекомендуется применять одновременно с этим лекарственным средством мощные индукторы CYP3A4 (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, зверобой) (см. раздел «Особенности применения»).

*Антациды.* Исходя из результатов клинического фармакокинетического исследования, при одновременном применении эплеренона и антацидных лекарственных средств не ожидается выраженных взаимодействий.

### **Особенности применения.**

*Гиперкалиемия.* Во время лечения эплереноном в соответствии с его механизмом действия возможно развитие гиперкалиемии. У всех пациентов в начале лечения и во время изменения дозы лекарственного средства следует контролировать уровни калия в сыворотке крови. В дальнейшем рекомендуется проводить периодический контроль, особенно у пациентов, которые относятся к группе риска возникновения гиперкалиемии (таких как пациенты пожилого возраста, пациенты с почечной недостаточностью (см. раздел «Способ применения и дозы») и диабетом). После начала лечения эплереноном не рекомендуется использовать калийсодержащие добавки из-за повышенного риска развития гиперкалиемии. Снижение дозы эплеренона приводит к снижению концентрации калия в сыворотке крови. В ходе одного исследования было продемонстрировано, что дополнительное назначение гидрохлоротиазида во время лечения эплереноном компенсировало повышение концентрации калия в сыворотке крови.

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

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

*Нарушения функций почек.* У пациентов с нарушениями функций почек (в том числе с диабетической микроальбуминурией) следует регулярно контролировать уровень калия. Снижение функции почек сопровождается повышением риска гиперкалиемии. В группе пациентов с диабетом 2 типа и микроальбуминурией наблюдали повышенную частоту возникновения гиперкалиемии. Соответственно,

лечение таких пациентов следует проводить с осторожностью. Эплеренон не удаляется при помощи гемодиализа.

*Нарушения функций печени.* У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) повышение уровня калия в сыворотке крови свыше 5,5 ммоль/л не происходило. Такие пациенты требуют контроля уровней электролитов. Применение эплеренона для лечения пациентов с тяжелыми нарушениями функций почек не изучали, поэтому эплеренон противопоказан таким пациентам (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Противопоказания»).

*Индукторы СУРЗА4.* Одновременное назначение эплеренона и мощных индукторов СУРЗА4 не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

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

В состав лекарственного средства входит лактоза, поэтому его не следует назначать пациентам с редкими наследственными нарушениями (непереносимостью галактозы, врожденной недостаточностью лактазы Лаппа или синдромом нарушения всасывания глюкозы и галактозы).

*Применение в период беременности или кормления грудью.*

*Беременность.* Адекватных данных относительно применения эплеренона беременным женщинам нет. Сведения, полученные в ходе исследований на животных, не указывают на непосредственное или опосредованное неблагоприятное влияние на течение беременности, развитие эмбриона и плода, роды и послеродовое развитие. Назначать эплеренон беременным женщинам следует с осторожностью.

*Кормление грудью.* Неизвестно, проникает ли эплеренон в грудное молоко человека после перорального применения. Поскольку потенциал возникновения побочных эффектов у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не исследован, следует принять клиническое решение о прекращении кормления грудью или прекращении применения лекарственного средства в зависимости от важности лечения для женщины.

*Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.* Исследования влияния эплеренона на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами не проводились. Эплеренон не вызывает сонливости или нарушения когнитивных функций, но во время управления автотранспортом или работы с другими механизмами следует принимать во внимание возможность развития головокружения во время терапии лекарственным средством.

***Способ применения и дозы.***

Эплеренон можно принимать как с пищей, так и независимо от приема пищи (см. раздел «Фармакокинетика»).

Максимальная суточная доза лекарственного средства составляет 50 мг в сутки.

*Пациенты с сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда.* Рекомендованная поддерживающая доза эплеренона составляет 50 мг 1 раз в сутки. Лечение следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки и постепенно повышать до целевой дозы 50 мг 1 раз в сутки. Желательно достичь этого уровня дозы за 4 недели, учитывая уровень калия в сыворотке крови (см. таблицу, приведенную ниже). Лечение эплереноном, как правило, необходимо начинать через 3-14 суток после острого инфаркта миокарда.

*Пациенты с сердечной недостаточностью II класса (хронической) по классификации NYHA.*

Лечение пациентов с хронической сердечной недостаточностью II класса по классификации NYHA следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки и постепенно повышать до целевой дозы 50 мг 1 раз в сутки. Желательно достичь этого уровня дозы за 4 недели, учитывая уровень калия в сыворотке крови (см. таблицу ниже и раздел «Особенности применения»).

Пациентам, у которых уровень калия в сыворотке крови превышает 5 ммоль/л, не следует начинать лечение эплереноном (см. раздел «Противопоказания»).

Уровень калия в сыворотке следует определять до начала лечения эплереноном, во время первой недели лечения и через месяц после начала лечения или коррекции дозы. При необходимости следует периодически определять уровень калия в сыворотке крови в течение лечения.

После начала лечения дозу лекарственного средства следует корректировать с учетом концентрации калия в сыворотке крови, как указано в таблице ниже.

#### Коррекция дозы после начала лечения.

Концентрация калия в сыворотке крови (ммоль /л)	Действие	Коррекция дозы
< 5,0	Повышение	С 25 мг 1 раз в 2 дня до 25 мг 1 раз в сутки. С 25 мг 1 раз в сутки до 50 мг 1 раз в сутки.
5,0-5,4	Без изменений	Дозу не изменяют
5,5-5,9	Снижение	С 50 мг 1 раз в сутки до 25 мг 1 раз в сутки. С 25 мг 1 раз в сутки до 25 мг 1 раз в 2 дня. С 25 мг 1 раз в 2 дня до временной отмены
□ 6,0	Временная отмена	-

После временной отмены эплеренона из-за повышения уровня калия до □ 6 ммоль/л возобновление лечения возможно в дозе 25 мг 1 раз в 2 дня после снижения концентрации калия ниже уровня 5 ммоль/л.

#### *Пациенты пожилого возраста.*

Для пациентов пожилого возраста нет необходимости в коррекции начальной дозы лекарственного средства. В связи с возрастным снижением интенсивности функции почек риск развития гиперкалиемии у пациентов пожилого возраста повышается. Риск может дополнительно увеличиваться в случае наличия сопутствующего заболевания, которое сопровождается повышением системной экспозиции лекарственного средства, в частности нарушения функций печени легкой и умеренной степени. Рекомендуется проводить периодический контроль уровня калия в сыворотке крови (см. раздел «Особенности применения»).

#### *Нарушение функции почек.*

Пациенты с легким нарушением функции почек не нуждаются в коррекции начальной дозы.

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

Пациентам с нарушениями функции почек умеренной тяжести (клиренс креатинина 30-60 мг/мл) следует начинать лечение с дозы 25 мг 1 раз в 2 дня и корректировать дозу лекарственного средства в зависимости от концентрации калия (см. таблицу выше). Рекомендуется проводить периодический контроль уровня калия в сыворотке крови (см. раздел «Особенности применения»).

Опыт применения лекарственного средства пациентам с клиренсом креатинина < 50 мл/мин и сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда отсутствует. Для лечения таких пациентов эплеренон следует применять с осторожностью.

Применение доз, превышающих 25 мг в сутки, пациентам с клиренсом креатинина < 50 мл/мин не исследовали.

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

#### *Нарушение функций печени.*

Пациенты с легким или умеренным нарушением функции печени не нуждаются в коррекции начальной дозы, однако вследствие повышения уровня системной экспозиции эплеренона этой категории пациентов и в особенности пациентам пожилого возраста рекомендуется проводить частый и регулярный контроль концентрации калия в сыворотке крови (см. раздел «Особенности применения»).

#### *Комбинированное применение.*

В случае одновременного применения со слабыми или умеренными ингибиторами СYP3A4 (например амиодароном, дилтиаземом и верапамиллом) можно начинать лечение эплереноном с начальной дозы 25 мг 1 раз в сутки. Доза лекарственного средства не должна превышать 25 мг 1 раз в сутки (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Дети.* Безопасность и эффективность применения эплеренона детям не установлена. Имеющаяся в настоящее время информация приведена в разделах «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика».

### **Передозировка.**

*Симптомы.* Сообщений о побочных реакциях, связанных с передозировкой эплеренона у людей, получено не было. Наиболее вероятными проявлениями передозировки лекарственным средством являются артериальная гипотензия или гиперкалиемия.

*Лечение.* Эплеренон невозможно вывести из организма при помощи гемодиализа. Эплеренон эффективно связывается с активированным углем. В случае развития артериальной гипотензии следует начинать поддерживающее лечение. При развитии гиперкалиемии следует начинать лечение согласно стандартам.

### **Побочные реакции.**

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

*Со стороны эндокринной системы:* гипотиреоз.

*Со стороны нервной системы:* головокружение, синкопе, головная боль, гипестезия.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* инфаркт миокарда, левожелудочковая недостаточность, фибрилляция предсердий, тахикардия, артериальная гипотензия, тромбоз артерий конечностей, ортостатическая гипотензия.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* кашель.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* диарея, тошнота, запор, рвота, вздутие живота.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* сыпь, зуд, гипергидроз, ангионевротический отек.

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительных тканей:* мышечные спазмы, боль в костно-мышечной системе, боль в спине.

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

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* холецистит.

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

*Со стороны психики:* бессонница.

*Со стороны метаболизма и пищеварения:* гиперкалиемия (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»); гипонатриемия, обезвоживание, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия.

*Общие расстройства:* астения, недомогание.

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

*Лабораторные исследования:* повышение уровня мочевины в крови, повышение уровня креатинина, снижение количества рецепторов эпидермального фактора роста, повышение уровня глюкозы в крови.

**Срок годности.** 2 года.

### **Условия хранения.**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка.**

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

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** ПАО «Киевский витаминный завод».

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

04073, Украина, г. Киев, ул. Копыловская, 38.

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