

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
28.12.2017 № 1370
Регистрационное удостоверение
№ *UA/12623/01/01*
UA/12623/01/02

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ЭПЛЕТОР
(EPLETOR)

Состав:

действующее вещество: эплеренон;

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

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

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

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

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

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

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

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

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



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

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

Фармакокинетика.

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

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

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

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

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

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

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

Клинические характеристики.

Показания.

- Дополнение к стандартному лечению с применением β -блокаторов с целью снижения риска заболеваемости и летальности, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у стабильных пациентов с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого



желудочка $\leq 40\%$) и клиническими признаками сердечной недостаточности после недавно перенесенного инфаркта миокарда.

- Дополнение к стандартной оптимальной терапии с целью снижения риска заболеваемости и летальности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у взрослых пациентов с сердечной недостаточностью II класса (хронической) по классификации NYHA и дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка $\leq 30\%$).

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к эплеренону или к другому компоненту препарата;
- клинически значимая гиперкалиемия или связанные с ней состояния (уровень калия в сыворотке крови более 5 ммоль/л (мэкв/л)) на начало лечения;
- тяжелая степень почечной недостаточности (расчетная скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м²);
- тяжелая печеночная недостаточность (класс C по Чайлд-Пью);
- одновременное применение с другими калийсберегающими диуретиками, препаратами калия/калийсодержащими добавками или такими мощными ингибиторами СYP3A4, как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин, нефазодон;
- тройная комбинация ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и эплеренона.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. ***Фармакодинамические взаимодействия.***

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

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

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

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

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

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



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

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

Фармакокинетические взаимодействия.

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

Дигоксин: клинических проявлений медикаментозного взаимодействия не наблюдалось, хотя AUC дигоксина увеличивается на 16 % при комбинации с эплереноном. Но следует быть осторожным, если дигоксин дозируется на верхней границе терапевтического диапазона.

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

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

Ингибиторы CYP3A4:

- *мощные ингибиторы (кетоназол, итраконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин, нефазодон):* возможно существенное фармакокинетическое взаимодействие. Применение кетоназола в дозе 200 мг дважды в сутки вызывало увеличение на 441 % AUC эплеренона. Одновременное применение эплеренона с мощными ингибиторами CYP3A4 противопоказано;
- *слабые и умеренные ингибиторы CYP3A4 (эритромицин, саквинавир, верапамил, флуконазол, амиодарон, дилтиазем):* возможно существенное фармакокинетическое взаимодействие, что проявляется увеличением AUC эплеренона на 98-187 %. Суточная доза эплеренона при одновременном применении с такими препаратами не должна превышать 25 мг.

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

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

Особенности применения.

Гиперкалиемия.

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

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

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

добавление гидрохлортиазида к терапии эплереноном может компенсировать повышение уровня калия в сыворотке крови.

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

Нарушение функции почек.

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

Нарушение функции печени.

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

Индукторы CYP3A4.

Одновременное назначение эплеренона и мощных индукторов CYP3A4 противопоказано.

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

Фертильность.

Информации о влиянии эплеренона на фертильность человека нет.

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

Информация для пациентов.

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

Применение в период беременности или кормления грудью.

Сведения, полученные в ходе исследований на животных, не указывают на непосредственное или косвенное неблагоприятное влияние на течение беременности, развитие эмбриона и плода, роды и послеродовое развитие. Адекватные данные о применении эплеренона для лечения беременных женщин отсутствуют. Поэтому эплеренон следует применять с осторожностью в период беременности, с учетом соотношения польза для матери/риск для плода.

Неизвестно, проникает ли эплеренон в грудное молоко человека при пероральном применении. Возможность возникновения побочных эффектов у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не исследована, поэтому решение о прекращении кормления грудью или отмене препарата следует принимать в зависимости от важности препарата для матери.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Исследований влияния эплеренона на способность управлять автотранспортом или другими механизмами не проводили. Эплеренон не вызывает сонливости или нарушения



когнитивных функций, но во время управления автотранспортом или другими механизмами следует брать во внимание возможность развития головокружения во время лечения препаратом.

Способ применения и дозы.

Препарат можно применять независимо от приема пищи.

Сердечная недостаточность после перенесенного инфаркта миокарда.

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

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

Хроническая сердечная недостаточность (II ФК по NYHA).

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

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

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

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

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

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

Нарушение функции печени.

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



Нарушение функции почек.

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

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

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

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

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

Эплеренон не диализируется.

Пациенты пожилого возраста.

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

Сопутствующее лечение.

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

Дети.

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

Передозировка.

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

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

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

Побочные реакции.

Инфекции и инвазии: инфекция, пиелонефрит, фарингит.

Система крови и лимфатическая система: зоинофилия.

Эндокринная система: гипотиреоз.

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

Психические нарушения: бессонница.

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

Сердечно-сосудистая система: артериальная гипотензия, фибрилляция предсердий, левожелудочковая сердечная недостаточность, тахикардия, постуральная гипотензия, артериальные тромбозы конечностей.

Дыхательная система: кашель.

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

Гепатобилиарная система: холецистит.



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

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

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

Репродуктивная система и молочные железы: гинекомастия.

Общие расстройства: астения, чувство недомогания.

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

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

Срок годности. 3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

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

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

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

Дата последнего пересмотра.



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Текст узгоджено
31.10.17



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є