

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Эплеренон, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Эплеренон, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эплеренон.

Эплеренон, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 25 мг эплеренона.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Эплеренон, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг эплеренона.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки от почти белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Эплеренон показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- В дополнение к стандартной терапии, включая терапию бета-адреноблокаторами, с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов со стабильной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса (ФВ) ≤ 40 %) и клиническими признаками сердечной недостаточности (СН) после недавно перенесенного инфаркта миокарда (ИМ).
- В дополнение к стандартной оптимальной терапии с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у взрослых пациентов с сердечной

недостаточностью (хронической) II функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и систолической дисфункцией левого желудочка ($ФВ \leq 30 \%$) (см. раздел 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Для индивидуальной коррекции дозы препарата доступны дозировки 25 мг и 50 мг.

Максимальная доза составляет 50 мг в сутки.

Пациенты с сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда

Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 50 мг один раз в сутки. Лечение следует начинать с дозы 25 мг один раз в сутки и титровать ее до целевой дозы 50 мг один раз в сутки предпочтительно в течение четырех недель с учетом концентрации калия в сыворотке крови (см. таблицу 1). Лечение эплереноном обычно следует начинать в течение 3-14 дней после острого ИМ.

Пациенты с сердечной недостаточностью (хронической) II функционального класса по NYHA

Лечение следует начинать с дозы 25 мг один раз в сутки и титровать ее до целевой дозы 50 мг один раз в сутки предпочтительно в течение четырех недель с учетом концентрации калия в сыворотке крови (см. таблицу 1 и раздел 4.4).

Эплеренон не следует назначать пациентам, у которых концентрация калия в сыворотке крови составляет $> 5,0$ ммоль/л (см. раздел 4.3).

Перед началом, в течение первой недели и через месяц после начала лечения эплереноном или коррекции его дозы следует определять концентрацию калия в сыворотке крови. При необходимости ее следует периодически определять и далее.

После начала лечения дозу эплеренона следует корректировать с учетом концентрации калия в сыворотке крови согласно таблице 1.

Таблица 1. Коррекция дозы препарата после начала лечения

Содержание калия в сыворотке крови (ммоль/л)	Действие	Коррекция дозы
$< 5,0$	Увеличение дозы	с 25 мг через день до 25 мг один раз в сутки с 25 мг один раз в сутки до 50 мг один раз в сутки
5,0-5,4	Поддерживающая доза	доза остается прежней
5,5-5,9	Снижение дозы	с 50 мг один раз в сутки до 25 мг один раз в сутки с 25 мг один раз в сутки до 25 мг через день с 25 мг через день - временная отмена препарата
$\geq 6,0$	Отмена препарата	не применимо

После временного прекращения приема препарата в связи с повышением содержания калия в сыворотке крови до или более 6,0 ммоль/л, терапию препаратом можно возобновить в дозе 25 мг через день, когда содержание калия в сыворотке крови составит < 5,0 ммоль/л.

Дети

Безопасность и эффективность эплеренона у пациентов детского и подросткового возраста не установлены. Имеющиеся на настоящее время данные приведены в разделах 5.1 и 5.2.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции начальной дозы у пожилых пациентов не требуется. В связи с возрастным снижением функции почек у пожилых пациентов повышается риск развития гиперкалиемии. Этот риск может дополнительно повышаться при наличии сопутствующих заболеваний, при которых повышается системное воздействие препарата, например, при нарушении функции печени легкой или умеренной степени. Рекомендуется периодически определять содержание калия в сыворотке крови (см. таблицу 1 и раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции начальной дозы у пациентов с легкими нарушениями функции почек не требуется. Рекомендуется периодически определять содержание калия в сыворотке крови с коррекцией дозы согласно таблице 1.

У пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) 30-60 мл/мин) следует начинать терапию с дозы 25 мг через день с последующей коррекцией дозы в зависимости от содержания калия в сыворотке крови (см. таблицу 1). Рекомендуется периодический мониторинг концентрации калия в сыворотке крови (см. раздел 4.4).

Опыта применения эплеренона у пациентов с сердечной недостаточностью после перенесенного ИМ и КК < 50 мл/мин нет. Следует с осторожностью применять препарат Эплеренон у таких пациентов (см. раздел 4.4). У пациентов с КК < 50 мл/мин применение эплеренона в дозе выше 25 мг один раз в сутки не исследовалось (см. раздел 4.4).

У пациентов с тяжелой недостаточностью функции почек (КК < 30 мл/мин) применение препарата противопоказано (см. раздел 4.3). Эплеренон не выводится путем гемодиализа.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции начальной дозы у пациентов с нарушениями функции печени от легкой до умеренной степени тяжести не требуется. Учитывая увеличение концентрации эплеренона у таких пациентов, рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, особенно у пожилых пациентов (см. раздел 4.4).

Применение препарата Эплеренон у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени противопоказано (см. раздел 4.3).

Сопутствующая терапия

При одновременном применении препаратов, оказывающих слабое или умеренно выраженное ингибирующее действие на изофермент CYP3A4, например, эритромицина, саквинавира, амиодарона, дилтиазема, верапамила и флуконазола, лечение препаратом Эплеренон следует проводить в дозе 25 мг один раз в сутки. Доза не должна превышать 25 мг один раз в сутки (см. раздел 4.5).

Способ применения

Внутрь.

Препарат можно принимать как вместе с пищей, так и натощак (см. раздел 5.2).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к эплеренону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Клинически значимая гиперкалиемия.
- Содержание калия в сыворотке крови в начале лечения $> 5,0$ ммоль/л.
- Тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) меньше 30 мл/мин/1,73 м²).
- Тяжелая печеночная недостаточность (класс C по классификации Чайлд-Пью).
- Одновременный прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) в сочетании с эплереноном.
- Одновременный прием калийсберегающих диуретиков или мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, например, итраконазола, кетоконазола, ритонавира, нелфинавира, кларитромицина, телитромицина и нефазодона (см. раздел 4.5).
- Редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы (см. раздел 4.4).
- Возраст до 18 лет (опыт клинического применения отсутствует).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гиперкалиемия

При лечении эплереноном может развиваться гиперкалиемия, которая обусловлена его механизмом действия. В начале лечения и при изменении дозы препарата у всех пациентов

следует контролировать содержание калия в сыворотке крови. В дальнейшем периодический контроль содержания калия рекомендуется проводить пациентам с повышенным риском развития гиперкалиемии, например, пожилым, пациентам с почечной недостаточностью (см. раздел 4.2) и сахарным диабетом. Учитывая повышенный риск развития гиперкалиемии, назначение препаратов калия после начала лечения эплереноном не рекомендуется. Снижение дозы эплеренона приводит к снижению содержания калия в сыворотке крови. В одном исследовании добавление гидрохлортиазида к эплеренону препятствовало увеличению содержания калия в сыворотке крови. Риск развития гиперкалиемии может увеличиться при применении эплеренона в комбинации с ингибиторами АПФ и/или АРА II. Не следует применять комбинацию ингибитора АПФ и АРА II с эплереноном (см. разделы 4.3 и 4.5).

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек, в том числе диабетической микроальбуминурией, рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови. Риск развития гиперкалиемии увеличивается при снижении функции почек. Хотя число пациентов с сахарным диабетом 2 типа и микроальбуминурией в исследованиях было ограниченным, тем не менее, в этой небольшой выборке было отмечено увеличение частоты гиперкалиемии. В связи с этим у таких пациентов лечение следует проводить с осторожностью. Эплеренон не удаляется при гемодиализе. Применение эплеренона противопоказано при тяжелой почечной недостаточности (см. раздел 4.3).

Нарушение функции печени

У пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) увеличения содержания калия в сыворотке крови более 5,5 ммоль/л выявлено не было. В связи с повышенной экспозицией эплеренона у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени следует проводить частый и регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови, особенно у пожилых пациентов. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени эплеренон не изучался, поэтому его применение противопоказано (см. раздел 4.3).

Индукторы изофермента CYP3A4

Одновременное применение эплеренона с мощными индукторами изофермента CYP3A4 не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Циклоспорин, такролимус, препараты, содержащие литий

Во время лечения эплереноном следует избегать применения этих средств (см. раздел 4.5).
С осторожностью при:

- Сахарном диабете 2 типа и микроальбуминурии.
- Пожилом возрасте.
- Нарушениях функции почек ($КК < 50$ мл/мин).
- Одновременном применении эплеренона и:
 - мощных индукторов изофермента CYP3A4;
 - препаратов, содержащих литий;
 - циклоспорина или такролимуса;
 - дигоксина и варфарина в дозах, близких к максимальным терапевтическим (см. раздел 4.5).

Вспомогательные вещества

Препарат Эплеренон содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамические взаимодействия

Калийсберегающие диуретики и препараты калия

Учитывая повышенный риск развития гиперкалиемии, эплеренон не следует назначать пациентам, получающим калийсберегающие диуретики и препараты калия (см. раздел 4.3). Калийсберегающие диуретики могут усилить эффекты гипотензивных средств и других диуретиков.

Препараты, содержащие литий

Взаимодействие эплеренона с препаратами лития не изучалось. Однако, у пациентов, получавших препараты лития в сочетании с диуретиками и ингибиторами АПФ, описаны случаи повышения концентрации и интоксикации литием. Если подобная комбинация необходима, целесообразно контролировать концентрации лития в плазме крови (см. раздел 4.4).

Циклоспорин, такролимус

Циклоспорин и такролимус могут вызвать нарушение функции почек и повысить риск развития гиперкалиемии. Следует избегать одновременного применения эплеренона и циклоспорина или такролимуса. Если во время лечения эплереноном потребуется назначение циклоспорина или такролимуса, рекомендуется тщательно контролировать содержание калия в сыворотке крови и функцию почек (см. раздел 4.4).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

Лечение НПВП может привести к острой почечной недостаточности за счет прямого подавления клубочковой фильтрации, особенно у пациентов группы риска (пожилые пациенты и/или пациенты с дегидратацией). При совместном применении этих средств до начала и во время лечения необходимо обеспечивать адекватный водный режим и контролировать функцию почек.

Триметоприм

Одновременное применение триметоприма с эплереноном повышает риск развития гиперкалиемии. Рекомендуется контролировать содержание калия в сыворотке крови и функцию почек, особенно у пациентов с почечной недостаточностью и у пожилых пациентов.

Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II

Риск развития гиперкалиемии может повышаться при применении эплеренона в комбинации с ингибиторами АПФ и/или АРА II. Рекомендуется тщательно контролировать содержание калия в сыворотке крови и функцию почек, особенно у пациентов с риском нарушения функции почек, например, у пожилых людей. Не следует применять тройную комбинацию ингибитора АПФ и АРА II с эплереноном (см. разделы 4.3 и 4.4).

Альфа 1-адреноблокаторы (празозин, альфузозин)

При одновременном применении альфа 1-адреноблокаторов с эплереноном может усиливаться антигипертензивное действие и/или увеличиться риск развития ортостатической гипотензии, в связи с чем, рекомендуется контроль артериального давления (АД), особенно при изменении положения тела.

Трициклические антидепрессанты, нейролептики, амифостин, баклофен

При одновременном применении этих средств с эплереноном может усиливаться антигипертензивный эффект или увеличиться риск развития ортостатической гипотензии.

Глюкокортикоиды, тетракозактид

Одновременное применение этих средств с эплереноном может привести к задержке натрия и жидкости.

Фармакокинетические взаимодействия

Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что эплеренон не ингибирует изоферменты CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4. Эплеренон не является субстратом или ингибитором гликопротеина Р.

Дигоксин

Площадь под кривой фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) дигоксина при одновременном применении с эплереноном увеличивается на 16 % (90 %

доверительный интервал (ДИ): 4-30 %). Необходимо соблюдать осторожность, если дигоксин применяется в дозах, близких к максимальным терапевтическим.

Варфарин

Клинически значимого фармакокинетического взаимодействия с варфарином не выявлено. Необходимо соблюдать осторожность, если варфарин применяется в дозах, близких к максимальным терапевтическим.

Субстраты изофермента CYP3A4

В специальных исследованиях признаков фармакокинетического взаимодействия эплеренона с субстратами изофермента CYP3A4, например, мидазоламом и цизапридом, выявлено не было.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4

При применении эплеренона со средствами, ингибирующими изофермент CYP3A4, возможно значимое фармакокинетическое взаимодействие. Мощный ингибитор изофермента CYP3A4 (кетоконазол 200 мг два раза в сутки) вызывал увеличение AUC эплеренона на 441 %. Одновременное применение эплеренона с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин и нефазодон, противопоказано (см. раздел 4.3).

Слабые и умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4

Одновременное применение с эритромицином, саквинавиром, амиодароном, дилтиаземом, верапамилом и флуконазолом сопровождалось значимым фармакокинетическим взаимодействием (степень увеличения AUC варьировала от 98 % до 187 %). При одновременном применении этих средств с эплереноном доза последнего не должна превышать 25 мг в сутки (см. раздел 4.2).

Индукторы изофермента CYP3A4

Одновременный прием препаратов, содержащих Зверобой продырявленный (St John's Wort, мощный индуктор изофермента CYP3A4) с эплереноном вызывал снижение AUC последнего на 30 %. При применении более мощных индукторов изофермента CYP3A4, таких как рифампицин, возможно более выраженное снижение AUC эплеренона. Учитывая возможное снижение эффективности эплеренона, одновременное применение мощных индукторов изофермента CYP3A4 (рифампицина, карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала, препаратов, содержащих Зверобой продырявленный) не рекомендуется (см. раздел 4.4).

Антациды

На основании фармакокинетического клинического исследования значительного

взаимодействия антацидов с эплереноном при их одновременном применении не предполагается.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данных о применении эплеренона у беременных женщин недостаточно. Исследования препарата на животных свидетельствуют об отсутствии прямых или косвенных неблагоприятных эффектов в отношении беременности, эмбриофетального развития, родов и постнатального развития. При назначении эплеренона беременным женщинам следует соблюдать осторожность.

Лактация

Сведений о выведении эплеренона после приема внутрь с грудным молоком нет. Однако данные доклинических исследований показывают, что эплеренон и/или его метаболиты присутствуют в грудном молоке крыс, а детеныши крыс, подвергавшиеся воздействию препарата таким путем, развивались нормально. Возможные нежелательные эффекты эплеренона на новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, неизвестны, поэтому целесообразно или прекратить кормление грудью, или отменить препарат, в зависимости от его важности для матери.

Фертильность

Данные о влиянии на фертильность отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Эффекты эплеренона на способность управлять автотранспортом или пользоваться техникой не изучались. Однако, учитывая возможность препарата вызывать головокружение и обморочные состояния, следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или пользовании техникой на фоне приема препарата Эплеренон.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В двух клинических исследованиях EPHESUS (Eplerenone Postacute myocardial infarction Heart failure Efficacy and SURvival Study) и EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And SURvival Study in Heart Failure) общая частота нежелательных реакций, которые были зарегистрированы при применении эплеренона, была аналогична плацебо.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены по системно-органным классам (СОК) и частоте. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности. Частота развития определяется как: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$) и *редко* ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), *очень редко* ($< 1/10\ 000$) и *частота неизвестна* (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В рамках каждой группы, выделенной по частоте, нежелательные явления представлены в порядке уменьшения серьезности.

Ниже перечислены нежелательные реакции, которые могли бы быть связаны с лечением, а также серьезные нежелательные реакции, частота которых сопоставима с частотой нежелательных и серьезных нежелательных реакций в группе плацебо.

Инфекции и инвазии

Нечасто: пиелонефрит, инфекция, фарингит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: эозинофилия.

Эндокринные нарушения

Нечасто: гипотиреоз.

Нарушения метаболизма и питания

Часто: гиперкалиемия, гиперхолестеринемия;

Нечасто: гипонатриемия, дегидратация, гипертриглицеридемия.

Психические нарушения

Часто: бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: обморок, головокружение, головная боль;

Нечасто: гипестезия.

Нарушения со стороны сердца

Часто: левожелудочковая недостаточность, фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда;

Нечасто: тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: артериальная гипотензия;

Нечасто: тромбоз артерий нижних конечностей, ортостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: кашель.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: диарея, тошнота, запор, рвота;

Нечасто: метеоризм.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: холецистит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: сыпь, зуд;

Нечасто: ангионевротический отек, повышенное потоотделение.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: мышечные спазмы, боль в спине;

Нечасто: скелетно-мышечная боль.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: нарушение функции почек.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Нечасто: гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: астения;

Нечасто: недомогание.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови;

Нечасто: повышение концентрации остаточного азота мочевины, креатинина, снижение экспрессии рецептора эпидермального фактора роста, повышение концентрации глюкозы в крови.

Описание отдельных нежелательных реакций

В клиническом исследовании EPHESUS было зарегистрировано численно больше случаев инсульта в группе очень пожилых людей (≥ 75 лет). Однако не было статистически значимой разницы между частотой инсульта в группах, получавших эплеренон (30) и плацебо (22). В клиническом исследовании EMPHASIS-HF число случаев инсульта у очень пожилых людей (≥ 75 лет) составило 9 в группе эплеренона и 8 в группе плацебо.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Случаев передозировки эплеренона у человека не описано.

Симптомы

Наиболее вероятными проявлениями передозировки могут быть выраженное снижение АД и гиперкалиемию.

Лечение

При развитии выраженного снижения АД необходимо назначить поддерживающее лечение. В случае развития гиперкалиемии показана стандартная терапия.

Эплеренон не удаляется при гемодиализе. Установлено, что эплеренон активно связывается с активированным углем.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: диуретики; антагонисты альдостерона и другие калийсберегающие диуретики; антагонисты альдостерона.

Код АТХ: C03DA04

Механизм действия

Эплеренон обладает высокой селективностью в отношении минералокортикоидных рецепторов у человека в отличие от глюкокортикоидных, прогестероновых и андрогенных рецепторов и препятствует связыванию минералокортикоидных с альдостероном - ключевым гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), который участвует в регуляции АД и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Фармакодинамические эффекты

Эплеренон вызывает стойкое увеличение активности ренина в плазме крови и альдостерона в сыворотке крови. Впоследствии, секреция ренина подавляется альдостероном по механизму обратной связи. При этом повышение активности ренина или концентрации циркулирующего альдостерона не влияет на эффекты эплеренона.

Клиническая эффективность и безопасность

В исследованиях хронической сердечной недостаточности (ХСН) II–IV ФК по классификации NYHA с варьированием доз, добавление эплеренона к стандартной терапии приводило к ожидаемому дозозависимому повышению уровня альдостерона. Аналогичным образом, в кардиоренальном промежуточном этапе исследования EPHESUS терапия эплереноном приводила к значительному повышению уровня альдостерона. Полученные результаты подтверждают блокаду минералокортикоидных рецепторов у данной популяции пациентов.

Эффективность эплеренона изучали в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании EPHESUS у 6632 пациентов с острым инфарктом миокарда, дисфункцией левого желудочка ($\text{ФВЛЖ} \leq 40\%$) и с клиническими признаками сердечной недостаточности, продолжительность исследования составила 3 года. В течение 3-14 дней (в среднем 7 дней) после острого ИМ пациентам назначали эплеренон или плацебо в дополнение к стандартной терапии. Лечение начинали с дозы 25 мг один раз в сутки и к концу 4 недели увеличивали до 50 мг один раз в сутки, если содержание калия в сыворотке крови оставалось менее 5,0 ммоль/л. Во время исследования пациенты получали стандартную терапию с применением ацетилсалициловой кислоты (92 %), ингибиторов АПФ (90 %), бета-адреноблокаторов (83 %), нитратов (72 %), «петлевых» диуретиков (66 %) или ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А редуктазы (ГМГ КоА-редуктазы) (60 %).

Первичной конечной точкой в исследовании EPHESUS была общая смертность, а комбинированной конечной точкой - смертность или госпитализации по поводу ССЗ; 14,4 % пациентов, получавших эплеренон, и 16,7 % пациентов, получавших плацебо, умерли (умершие от всех причин), в то время как 26,7 % пациентов, получавших эплеренон, и 30,0 % пациентов, получавших плацебо, были госпитализированы или погибли в связи с ССЗ, что являлось комбинированной конечной точкой исследования. В результате терапии эплереноном риск общей смертности был снижен на 15 % (относительный риск [ОР] 0,85; 95 % ДИ: 0,75–0,96; $p=0,008$) по сравнению с плацебо, главным образом за счет снижения смертности в результате ССЗ. Риск летального исхода или госпитализации по поводу ССЗ при применении эплеренона был снижен на 13% (ОР 0,87; 95 % ДИ, 0,79–0,95; $p=0,002$). Снижение абсолютного риска для двух конечных точек – общей смертности и смертности/госпитализации по поводу ССЗ – составило 2,3 и 3,3 %, соответственно. Клиническая эффективность была в первую очередь продемонстрирована при лечении эплереноном пациентов в возрасте < 75 лет. Преимущества терапии пациентов старше 75 лет не известны. ФК по классификации NYHA улучшился или оставался стабильным у

статистически значимо большей доли пациентов, получавших эплеренон, по сравнению с плацебо. Частота развития гиперкалиемии составила 3,4 % в группе эплеренона против 2,0 % в группе плацебо ($p < 0,001$). Частота развития гипокалиемии составила 0,5 % в группе эплеренона против 1,5 % в группе плацебо ($p < 0,001$).

В исследованиях по изучению динамики электрокардиограммы у 147 здоровых добровольцев с электрокардиографическими изменениями, выявленными в ходе фармакокинетических исследований, эплеренон не оказывал существенного влияния на частоту сердечных сокращений, длительность интервалов QRS, PR или QT. В клиническом исследовании EMPHASIS-HF оценивалось влияние эплеренона на клинические исходы у пациентов с систолической СН и легкими симптомами (ФК II по классификации NYHA) при добавлении к стандартной терапии.

Пациенты включались в исследование при соблюдении следующих критериев включения: возраст не менее 55 лет; ФВЛЖ $\leq 30\%$ или ФВЛЖ $\leq 35\%$ и продолжительность комплекса QRS > 130 мс; госпитализация по поводу ССЗ за 6 месяцев до включения в исследование, концентрация натрийуретического пептида В-типа (BNP) в плазме не менее 250 пг/мл или уровень N-концевого pro-BNP в плазме не менее 500 пг/мл у мужчин (750 пг/мл у женщин). Прием эплеренона начинали с дозы 25 мг один раз в сутки и увеличивали через 4 недели до 50 мг один раз в сутки, если уровень калия в сыворотке крови составлял $< 5,0$ ммоль/л. В качестве альтернативы, если СКФ составляла 30–49 мл/мин/1,73 м², эплеренон начинали принимать с дозы 25 мг через день и увеличивали до 25 мг один раз в сутки.

В общей сложности 2737 пациентов были рандомизированы (двойным слепым методом) для лечения эплереноном или плацебо, включая базовую терапию диуретиками (85%), ингибиторами АПФ (78%), АРА II (19%), бета-адреноблокаторами (87%), антитромботическими препаратами (88%), гиполипидемическими средствами (63%) и гликозидами наперстянки (27%). Средняя ФВЛЖ составила $\sim 26\%$, а средняя продолжительность комплекса QRS – ~ 122 мс. Большинство испытуемых (83,4%) ранее были госпитализированы в связи с ССЗ в течение 6 месяцев после рандомизации, причем около 50% из них были госпитализированы по причине СН. Примерно 20% испытуемых был установлен имплантируемый дефибриллятор или проведена ресинхронизирующая сердечная терапия. В группе эплеренона 249 пациентов (18,3%) достигли первичной конечной точки, которая включала в себя оценку частоты госпитализации по поводу СН или смерти от ССЗ, по сравнению с группой плацебо – 356 (25,9%) [ОР 0,63, 95% ДИ 0,54–0,74; $p < 0,001$]. Влияние эплеренона на первичные конечные точки было сопоставимым во всех заранее определенных подгруппах.

Вторичная конечная точка (смертность от всех причин) была достигнута у 171 (12,5%) пациента в группе эплеренона и у 213 (15,5%) пациентов в группе плацебо (ОР 0,76; 95% ДИ 0,62–0,93; $p = 0,008$). Смерть в результате ССЗ была зарегистрирована у 147 (10,8%) пациентов в группе эплеренона и у 185 (13,5%) пациентов в группе плацебо (ОР 0,76; 95% ДИ 0,61–0,94; $p = 0,01$). В ходе исследования гиперкалиемия (уровень калия в сыворотке крови $> 5,5$ ммоль/л) была зарегистрирована у 158 (11,8%) пациентов в группе эплеренона и у 96 (7,2%) пациентов в группе плацебо ($p < 0,001$). Гипокалиемия, определяемая как уровень калия в сыворотке крови $< 4,0$ ммоль/л, была статистически ниже при применении эплеренона по сравнению с плацебо (38,9% для эплеренона по сравнению с 48,4% для плацебо, $p < 0,0001$).

Дети

Эплеренон не изучался у детей с СН.

Согласно данным 10-недельного исследования эплеренона у детей с артериальной гипертензией (АГ) [возрастной диапазон от 4 до 16 лет, $n=304$], эплеренон в дозах (от 25 мг до 100 мг в сутки), оказывающих воздействие, аналогичное таковому у взрослых, эффективно не снижал АД. В вышеприведенном исследовании и в 1-летнем исследовании безопасности у детей с участием 149 испытуемых (возрастной диапазон от 5 до 17 лет), профиль безопасности препарата был сопоставим с таковым у взрослых пациентов. Эплеренон не изучался у пациентов с АГ в возрасте до 4 лет, поскольку исследование у детей старшего возраста показало недостаточную эффективность препарата (см. раздел 4.2).

Какое-либо (долгосрочное) влияние на гормональный статус у детей не изучалось.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Абсолютная биодоступность эплеренона составляет 69 % после приема 100 мг эплеренона внутрь в виде таблеток. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается примерно через 1,5-2 часа. C_{max} и AUC линейно зависят от дозы в диапазоне от 10 до 100 мг и нелинейно - в дозе более 100 мг. Равновесное состояние достигается в течение 2 дней. Прием пищи не влияет на абсорбцию.

Распределение

Эплеренон примерно на 50 % связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альфа1-кислотной группой гликопротеинов. Расчетный объем распределения в равновесном состоянии составляет 42-90 л. Эплеренон преимущественно не связывается с эритроцитами.

Биотрансформация

Метаболизм эплеренона осуществляется, в основном, под действием изофермента CYP3A4. Активные метаболиты эплеренона в плазме крови не идентифицированы.

Элиминация

В неизмененном виде через почки и кишечник выводится менее 5 % дозы эплеренона. После однократного приема внутрь меченного эплеренона, около 32 % дозы выводилось через кишечник и около 67 % - через почки. Период полувыведения эплеренона составляет около 3-6 часов, клиренс из плазмы крови - примерно 10 л/ч.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Возраст, пол и раса

Фармакокинетика эплеренона в дозе 100 мг один раз в сутки изучалась у пожилых пациентов (≥ 65 лет), мужчин и женщин, а также у представителей негроидной расы. Фармакокинетика эплеренона существенно не отличалась у мужчин и женщин. В равновесном состоянии у пожилых пациентов отмечалось повышение C_{max} (22 %) и AUC (45 %), по сравнению с пациентами молодого возраста (18-45 лет). У представителей негроидной расы значение C_{max} в равновесном состоянии было на 19 % ниже, а AUC - на 26 % ниже (см. раздел 4.2).

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Фармакокинетику эплеренона изучали у пациентов с почечной недостаточностью различной степени тяжести и у пациентов, находящихся на гемодиализе. По сравнению с пациентами контрольной группы у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью выявили увеличение равновесных AUC и C_{max} на 38 % и 24 %, соответственно, а у пациентов, находящихся на гемодиализе - их снижение на 26 % и 3 %, соответственно. Корреляции между клиренсом эплеренона из плазмы крови и КК не обнаружено. Эплеренон не удаляется при гемодиализе (см. раздел 4.4).

Печеночная недостаточность

Фармакокинетику эплеренона в дозе 400 мг сравнивали у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) и здоровых добровольцев. Равновесные C_{max} и AUC эплеренона были увеличены на 3,6 % и 42 %, соответственно (см. раздел 4.2). У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью эплеренон не изучался, поэтому его применение в этой группе пациентов не показано (см. раздел 4.3).

Сердечная недостаточность

Фармакокинетику эплеренона в дозе 50 мг изучали у пациентов с сердечной

недостаточностью (II-IV функционального класса по NYHA). Равновесные AUC и C_{max} у пациентов с сердечной недостаточностью были соответственно на 38 % и 30 % выше, чем у здоровых добровольцев, подобранных по возрасту, массе тела и полу. В соответствии с этими результатами популяционный фармакокинетический анализ эплеренона, основанный на подгруппе пациентов из исследования EPHESUS, указывает на то, что клиренс эплеренона у пациентов с сердечной недостаточностью сходен с таковым у здоровых пожилых людей.

Дети

Популяционная фармакокинетическая модель на основе значений концентрации эплеренона из двух исследований с участием 51 пациента детского возраста с артериальной гипертензией в возрасте от 4 до 16 лет показала, что масса тела пациента оказывает статистически значимое влияние на объем распределения эплеренона, но не на его клиренс. Предполагается, что объем распределения эплеренона и максимальное воздействие у пациента детского возраста с большей массой тела будут аналогичны таковым у взрослого с такой же массой тела; у пациента с массой тела менее 45 кг объем распределения будет примерно на 40 % ниже, а максимальное воздействие выше, чем у взрослого с типичной массой тела. Лечение эплереноном начинали в дозе 25 мг один раз в сутки у пациентов детского возраста, повышая дозу препарата до 25 мг два раза в сутки через 2 недели и в конечном итоге до 50 мг два раза в сутки при наличии клинических показаний. При приеме препарата в этих дозах самые высокие наблюдаемые значения концентрации эплеренона у пациентов детского возраста не были значительно выше, чем у взрослых, начавших получать эплеренон в дозе 50 мг один раз в сутки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Гипромеллоза

Магния стеарат

Натрия лаурилсульфат

Состав оболочки:

Гипромеллоза

Титана диоксид (E171)

Макрогол-4000

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10, 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5 или 6 контурных ячейковых упаковок с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (пачку).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «Атолл»

445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Озон»

445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ
РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Эплеренон доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.