

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эплеренон-СЗ, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Эплеренон-СЗ, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эплеренон.

Эплеренон-СЗ, 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-СЗ, 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 светло-желтого до желтого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

- в дополнение к стандартной терапии, включая терапию β -адреноблокаторами, с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов со стабильной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса $\leq 40\%$) и клиническими признаками сердечной недостаточности 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 хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса $\leq 30\%$).

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 ИМ

Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 50 мг 1 раз в сутки. Лечение следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки и титровать ее до целевой дозы 50 мг 1 раз в сутки, предпочтительно в течение 4 недель с учетом концентрации калия в сыворотке крови (см. таблицу 1). Лечение препаратом Эплеренон-С3 обычно следует начинать в течение 3–14 дней после острого ИМ.

Пациенты с ХСН II функционального класса по классификации NYHA

Лечение пациентов с сердечной недостаточностью II функционального класса по NYHA следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки и титровать ее до целевой дозы 50 мг 1 раз в сутки, предпочтительно в течение 4 недель с учетом концентрации калия в сыворотке крови (см. таблицу 1 и раздел 4.4.).

Препарат Эплеренон-С3 не следует назначать пациентам, у которых концентрация калия в сыворотке крови составляет > 5 ммоль/л (см. раздел 4.3.). Перед началом, в течение первой недели и через 1 месяц после начала терапии препаратом Эплеренон-С3 или коррекции его дозы следует определять концентрацию калия в сыворотке крови. При необходимости ее следует периодически определять и далее. После начала лечения дозу препарата Эплеренон-С3 следует корректировать с учетом концентрации калия в сыворотке крови согласно таблице 1.

Таблица 1. Коррекция дозы эплеренона 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 1 раз в сутки
		с 25 мг 1 раз в сутки до 50 мг 1 раз в сутки
5,0–5,4	поддерживающая доза	доза остается прежней
5,5–5,9	снижение дозы	с 50 мг 1 раз в сутки до 25 мг 1 раз в сутки
		с 25 мг 1 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 Эплеренон-С3 в связи с повышенной концентрацией 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 ммоль/л.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции начальной дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. В связи с возрастным снижением функции почек у пациентов пожилого возраста 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. Рекомендуются 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). Рекомендуются периодический мониторинг концентрации калия в сыворотке крови (см. раздел 4.4).

Опыта применения эплеренона у пациентов с сердечной недостаточностью после перенесенного ИМ и с КК < 50 мл/мин нет. Следует с осторожностью применять препарат Эплеренон-СЗ у таких пациентов (см. раздел 4.4.). У пациентов с КК < 50 мл/мин применение эплеренона в дозе выше 25 мг 1 раз в сутки не исследовалось. У пациентов с тяжелой недостаточностью функции почек (КК < 30 мл/мин) применение препарата Эплеренон-СЗ противопоказано (см. раздел 4.3.). Эплеренон не выводится путем гемодиализа.

Пациенты с нарушениями 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 пациентов пожилого возраста (см. раздел 4.4.). Применение препарата Эплеренон-СЗ 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-СЗ следует проводить в дозе 25 мг 1 раз в сутки. Доза не должна превышать 25 мг 1 раз в сутки (см. раздел 4.5.).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Эплеренон-СЗ у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Препарат Эплеренон-СЗ противопоказан у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Внутрь. Препарат Эплеренон-СЗ можно принимать как вместе с пищей, так и натощак.

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) < 30 мл/мин/1,73 м²);
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С 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.);
- детский возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- сахарный диабет 2-го типа и микроальбуминурия;
- пожилой возраст;
- нарушения функции почек (КК < 50 мл/мин);
- одновременное применение эплеренона и ингибиторов АПФ или АРА II; мощных индукторов изофермента CYP3A4; препаратов, содержащих литий; циклоспорина или такролимуса; дигоксина и варфарина в дозах, близких к максимальным терапевтическим (см. раздел 4.5.).

Особые указания

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, пациентам пожилого возраста, 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 гидрохлоротиазида к эплеренону препятствовало увеличению содержания калия в сыворотке крови.

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 сахарным диабетом 2-го 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 выводится путем гемодиализа. 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 > 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 пациентов пожилого возраста. 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.).

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие

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 потребуются 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 (пациенты пожилого возраста 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 пациентов пожилого возраста.

Ингибиторы АПФ и АРА 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 пациентов пожилого возраста. Не следует применять тройную комбинацию ингибитора АПФ и АРА II с эплереноном (см. разделы 4.3. и 4.4.).

α_1 -адреноблокаторы (празозин, альфузозин)

При одновременном применении α_1 -адреноблокаторов с эплереноном может усиливаться антигипертензивное действие и/или увеличиться риск развития ортостатической гипотензии, в связи с чем рекомендуется контролировать артериальное давление (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.

Фармакокинетическое взаимодействие

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

Дигоксин

Площадь под 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 2 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 нефазадон, 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 эплеренона 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 эплеренона таким путем, развивались нормально. Возможные нежелательные реакции эплеренона на новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, неизвестны, поэтому целесообразно прекратить кормление грудью или отменить эплеренон в зависимости от его важности для матери.

Фертильность

Данные о влиянии эплеренона на фертильность отсутствуют.

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

Эффекты эплеренона на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не изучались. Однако учитывая возможность эплеренона вызывать головокружения и обморочные состояния, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами на фоне приема препарата.

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.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 2 представлены нежелательные реакции по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Нежелательные реакции 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.

Таблица 2. Частота развития нежелательных реакций в плацебо-контролируемых исследованиях эплеренона

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
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, ИМ
	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 национальную систему сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Случаев передозировки эплереноном 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 выводится путем гемодиализа. 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 рецепторов 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 ХСН II–IV функционального класса 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 плацебо-контролируемом исследовании EPHESUS у 6 632 пациентов с острым ИМ, дисфункцией левого желудочка (фракция выброса $< 40\%$) 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 1 раз в сутки, и к концу 4 недели увеличивали до 50 мг 1 раз в сутки, если содержание калия в сыворотке крови оставалось < 5 ммоль/л. Во время исследования пациенты получали стандартную терапию с применением ацетилсалициловой кислоты (92 %), ингибиторов АПФ (90 %), β -адреноблокаторов (83 %), нитратов (72 %), «петлевых» диуретиков (66 %) или ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) (60 %). Первичной конечной точкой в исследовании EPHESUS была общая смертность, а комбинированной конечной точкой – смертность или госпитализация 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 неизвестны. Функциональный класс 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 сердечной недостаточностью и легкими симптомами (функциональный класс 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 рго-BNP в плазме не менее 500 пг/мл у мужчин (750 пг/мл у женщин). Прием эплеренона начинали с дозы 25 мг 1 раз в сутки и увеличивали через 4 недели до 50 мг 1 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 1 раз в сутки.

В общей сложности 2 737 пациентов были рандомизированы (двойным слепым методом) для лечения эплереноном или плацебо, включая базовую терапию диуретиками (85 %), ингибиторами АПФ (78 %), АРА II (19 %), β -адреноблокаторами (87 %), антитромботическими препаратами (88 %), гиполипидемическими средствами (63 %) и гликозидами наперстянки (27 %). Средняя ФВЛЖ составила ~ 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 сердечной недостаточности. 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 сердечной недостаточности 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 сердечной недостаточностью.

Согласно данным 10-недельного исследования эплеренона у детей с артериальной гипертензией (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 артериальной гипертензией 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 ($C_{\max}$) в плазме крови достигается примерно через 1,5–2 часа. $C_{\max}$ и AUC линейно зависят от дозы в диапазоне от 10 мг 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 α_1 -кислым гликопротеином. Расчетный объем распределения в равновесном состоянии составляет 42–90 л. Эплеренон преимущественно не связывается с эритроцитами.

Биотрансформация

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

Элиминация

В неизменном 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 1 раз в сутки изучалась у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет), мужчин и женщин, а также у представителей негроидной расы. Фармакокинетика эплеренона существенно не отличалась у мужчин и женщин. В равновесном состоянии у пациентов пожилого возраста 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 контрольной группой, 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 выводится путем гемодиализа (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 EPHEBUS, указывает на то, что клиренс эплеренона у пациентов с сердечной недостаточностью сходен с таковым у здоровых пациентов пожилого возраста.

Дети

Популяционная фармакокинетическая модель на основе значений концентрации эплеренона из двух исследований с участием 51 пациента детского возраста с артериальной гипертензией

в возрасте 4–16 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 < 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 1 раз в сутки у пациентов детского возраста, повышая дозу препарата до 25 мг 2 раза в сутки через 2 недели и в конечном итоге до 50 мг 2 раза в сутки при наличии клинических показаний. При приеме эплеренона 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 1 раз в сутки.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические исследования фармакологии безопасности, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной токсичности не выявили особой опасности для человека.

В ходе повторных исследований токсичности доз наблюдалась атрофия предстательной железы у крыс и собак при уровнях воздействия, несколько превышающих уровни клинического воздействия. Изменения простаты не были связаны с неблагоприятными функциональными последствиями. Клиническая значимость этих результатов неизвестна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

целлюлоза микрокристаллическая 101
кроскармеллоза натрия (примеллоза)
гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)
лактозы моногидрат (сахар молочный)
натрия лаурилсульфат
магния стеарат
тальк

Оболочка таблетки

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), полисорбат-80 (твин-80), тальк, титана диоксид Е 171, краситель оксид железа желтый Е 172, краситель оксид железа красный Е 172.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 или 30 таблеток в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой с термосвариваемым покрытием.

По 30 таблеток во флаконы полимерные из полиэтилена низкого давления с натяжными крышками из полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия. Свободное пространство во флаконах заполняют ватой медицинской гигроскопической. На флаконы наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящиеся. Каждый флакон, 3, 5, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или 1, 2 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац. Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
НАО «Северная звезда»
Юридический адрес: 111524, г. Москва, вн.тер.г муниципальный округ Перово, ул. Электродная, д. 2, стр. 34, помещ. 47/2
Телефон: +7 (495) 137-80-22
Адрес электронной почты: electro@ns03.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
НАО «Северная звезда»
Ленинградская обл., муниципальный район Всеволожский, г.п. Кузьмоловское, гп. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 4, к. 1
Телефон: +7 (812) 309-21-77
Адрес электронной почты: safety@ns03.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10 ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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