

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЭСПИРО, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ЭСПИРО, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эплеренон.

Эспиро, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 25 мг эплеренона.

Эспиро, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50 мг эплеренона.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Эспиро, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. Цвет таблетки на изломе: от белого до почти белого цвета.

Эспиро, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, на одной стороне имеется делительная риска. Цвет таблетки на изломе: от белого до почти белого цвета.

Линия разлома (риска) предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для деления на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Эспиро показан к применению у взрослых в возрасте старше 18 лет:

- в качестве дополнения к стандартной терапии, включающей бета-адреноблокаторы, для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у пациентов со стабильным клиническим состоянием с дисфункцией левого желудочка сердца (ФВЛЖ [фракция выброса левого желудочка] $\leq 40\%$) и клиническими признаками сердечной недостаточности после недавно перенесенного инфаркта миокарда
- в качестве дополнения к стандартной терапии с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у взрослых пациентов с (хронической) сердечной недостаточностью (II функциональный класс (ФК) по классификации

НУНА) и систолической дисфункцией левого желудочка сердца (ФФЛБ $\geq 39\%$) (см. раздел 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

С целью проведения индивидуального подбора дозы доступны лекарственные формы, содержащие 25 мг и 50 мг действующего вещества. Максимальная доза составляет 50 мг один раз в сутки.

Пациенты с сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда
Рекомендуемая поддерживающая доза эплеренона составляет 50 мг один раз в сутки. Лечение следует начинать с дозы 25 мг один раз в сутки и постепенно увеличивать ее, лучше всего в течение 4 недель, до достижения необходимой дозы 50 мг один раз в сутки, контролируя уровень калия в сыворотке крови (смотри Таблицу 1). Обычно лечение эплереноном целесообразно начинать в течение 3-14 дней после острого инфаркта миокарда.

Пациенты с (хронической) сердечной недостаточностью (II функциональный класс по NYHA)

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (II ФК по NYHA) лечение следует начинать с дозы 25 мг один раз в сутки и постепенно увеличивать ее, лучше всего в течение 4 недель, до достижения целевой дозы 50 мг один раз в сутки, с учетом уровня калия в сыворотке крови (смотри Таблицу 1 и раздел 4.4).

У пациентов, у которых концентрация калия в сыворотке составляет $>5,0$ ммоль/л, начинать лечение эплереноном не рекомендуется (см. раздел 4.3).

Уровень калия в сыворотке крови следует определять до назначения эплеренона, на протяжении первой недели лечения и через один месяц после начала применения препарата или изменения дозы. В дальнейшем уровень калия в сыворотке крови следует контролировать периодически, по мере необходимости.

После начала лечения дозу следует корректировать с учетом уровня калия в сыворотке крови, как это указано в Таблице 1.

Таблица 1. Подбор дозы после начала лечения

Уровень калия в сыворотке (ммоль/л)	Действие	Коррекция дозы
$<5,0$	Увеличить	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	Сохранить	Без изменения дозы
5,5–5,9	Снизить	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 и до отмены препарата
$\geq 6,0$	Отменить	Не касается

После отмены эплеренона в связи с повышением концентрации калия в сыворотке крови $\geq 6,0$ ммоль/л, применение эплеренона в дозе 25 мг через день можно возобновить в случае, если концентрация калия будет составлять меньше 5,0 ммоль/л.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции начальной дозы для пациентов пожилого возраста не требуется. В связи с возрастным ухудшением функции почек, повышается риск развития гиперкалиемии у пациентов пожилого возраста. Этот риск может дополнительно повышаться в связи с сопутствующими заболеваниями, которые увеличивают концентрацию препарата в организме, особенно при недостаточности печени от легкой до умеренной степени тяжести. Рекомендуется периодически контролировать уровень калия в сыворотке крови (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции начальной дозы у пациентов с легкой степенью почечной недостаточности не требуется. Рекомендуется периодически контролировать уровень калия в сыворотке крови (см. раздел 4.4) и подобрать дозу согласно Таблице 1.

У пациентов с умеренной степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина 30–60 мл/мин) начальная доза составляет 25 мг через день и должна быть изменена в зависимости от уровня калия (смотри Таблицу 1). Рекомендуется периодически контролировать уровень калия в сыворотке крови (см. раздел 4.4).

Отсутствует опыт применения эплеренона у пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин с сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда. При применении эплеренона у этих пациентов следует соблюдать осторожность.

Применение дозы большей, чем 25 мг один раз в сутки, у пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин, не было исследовано.

Применение эплеренона у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) противопоказано (см. раздел 4.3). Эплеренон не удаляется при диализе.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции начальной дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести не требуется. Учитывая увеличение концентрации эплеренона в организме таких пациентов, рекомендуется часто и регулярно контролировать концентрацию калия в сыворотке крови, особенно у пациентов пожилого возраста (см. раздел 4.4).

Пациенты, принимающие другие лекарственные препараты

При одновременном применении слабых или умеренных ингибиторов CYP3A4, например, амиодарона, дилтиазема и верапамила, лечение следует начинать с дозы 25 мг один раз в сутки. Доза не должна превышать 25 мг один раз в сутки (см. раздел 4.5).

Дети и подростки

Безопасность и эффективность применения эплеренона у детей и подростков до сих пор не установлены. Доступные данные представлены в разделах 5.1 и 5.2.

Способ применения

Внутри, независимо от времени приема пищи (см. раздел 5.2).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к эплеренону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Уровень калия в сыворотке на момент начала лечения $> 5,0$ ммоль/л
- Тяжелая почечная недостаточность, рСКФ (определяемый показатель скорости клубочковой фильтрации) < 30 мл/мин/1,73 м².
- Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлд-Пью).
- Одновременное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия или сильных ингибиторов СYP3A4 (напр., итраконазол, кетоконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин и нефазодон) (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) в сочетании с эплереноном.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гиперкалиемия

При применении эплеренона может развиваться гиперкалиемия, обусловленная его механизмом действия. В начале лечения и при изменении дозы препарата у всех пациентов следует контролировать концентрацию калия в сыворотке крови. В ходе дальнейшего лечения периодический контроль концентрации калия особо рекомендуется проводить у пациентов с повышенным риском развития гиперкалиемии, таких как пациенты пожилого возраста, пациенты с диагностированной почечной недостаточностью (см. раздел 4.2) и пациенты с сахарным диабетом. Учитывая повышенный риск развития гиперкалиемии, применение препаратов калия после начала лечения эплереноном не рекомендуется. Доказано, что снижение дозы эплеренона приводит к снижению концентрации калия в сыворотке крови. В одном исследовании доказано, что введение гидрохлортиазида в схему лечения вместе с эплереноном препятствует увеличению концентрации калия в сыворотке крови.

При одновременном применении с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и (или) антагонистами рецепторов ангиотензина II может повышаться риск появления гиперкалиемии. Не следует применять эплеренон одновременно с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и антагонистами рецепторов ангиотензина II (см. разделы 4.3 и 4.5).

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек, в т.ч. диабетической микроальбуминурией, рекомендуется регулярно контролировать концентрацию калия в сыворотке крови. Риск развития гиперкалиемии увеличивается при снижении функции почек. Данные исследования EPHESUS, касающиеся пациентов с сахарным диабетом типа 2 и микроальбуминурией ограничены, однако в этой группе пациентов отмечено увеличение частоты развития гиперкалиемии. В связи с этим у таких пациентов лечение следует проводить с осторожностью. Эплеренон не удаляется при гемодиализе.

Нарушение функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) увеличения концентрации калия в сыворотке крови более 5,5 ммоль/л выявлено не было. Следует контролировать уровень электролитов у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью применение эплеренона не

изучалось, поэтому его назначение противопоказано (см. разделы 4.2 и 4.3).

Индукторы CYP3A4

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

Следует избегать применения лития, циклоспорина, такролимуса во время лечения эплереноном (см. раздел 4.5).

Вспомогательные вещества

Лактоза

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 усиливать эффекты антигипертензивных лекарственных препаратов и других диуретиков.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецептора ангиотензина II

При одновременном применении с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и (или) антагонистами рецепторов ангиотензина II может повышаться риск появления гиперкалиемии. Необходимо контролировать уровень калия в сыворотке крови и функцию почек, особенно у пациентов с повышенным риском нарушений функции почек, например у лиц пожилого возраста. Не следует одновременно применять комбинацию 3 препаратов: ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста рецепторов ангиотензина II с эплереноном (см. разделы 4.3 и 4.4).

Литий

Взаимодействие эплеренона с литием не изучалось, однако зафиксированы случаи интоксикации литием у пациентов, одновременно получающих диуретики и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (см. раздел 4.4). Следует избегать одновременного применения эплеренона и лития. Если такое лечение является необходимым, следует контролировать уровень лития в плазме крови эплереноном (см. раздел 4.4).

Циклоспорин, такролимус

Циклоспорин и такролимус могут вызывать нарушение функции почек и повышать риск гиперкалиемии. Следует избегать одновременного применения эплеренона и циклоспорина или такролимуса. В случае необходимости назначения такого лечения рекомендовано тщательно контролировать уровень калия в сыворотке крови и функцию почек (см. раздел 4.4).

Нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (НПВП)

Лечение НПВП может привести к острой почечной недостаточности, вызванной прямым воздействием этих лекарственных препаратов на клубочковую фильтрацию, особенно у пациентов из групп риска (пациенты пожилого возраста и (или) обезвоженные пациенты). Пациентов, получающих эплеренон и НПВП, необходимо адекватно гидратировать, необходимо провести контроль функции почек до начала лечения.

Триметоприм

Одновременное применение триметоприма и эплеренона повышает риск гиперкалиемии. Необходимо контролировать уровень калия в сыворотке крови и функции почек, особенно у пациентов с почечной недостаточностью и у лиц пожилого возраста.

Альфа₁-адреноблокаторы (напр., празозин, альфузозин)

При одновременном применении альфа₁-адреноблокаторов и эплеренона существует вероятность усиления гипотензивного эффекта и/или развитие ортостатической гипотензии. Во время одновременного применения эплеренона и альфа₁-адреноблокаторов рекомендован клинический мониторинг ортостатической гипотензии.

Трициклические антидепрессанты, нейролептики, амифостин, баклофен

Одновременное применение этих лекарственных препаратов с эплереноном может повышать гипотензивный эффект и риск ортостатической гипотензии.

Глюкокортикостероиды, тетракозактид

Одновременное применение этих лекарственных препаратов с эплереноном может привести к ослаблению антигипертензивного эффекта (задержка натрия и жидкости).

Фармакокинетические взаимодействия

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

Дигоксин

Фармакокинетическое исследование, проведенное с участием здоровых добровольцев, установило статистически значимое увеличение значения AUC на 16% (90% доверительный интервал 4–30%). Необходимо соблюдать осторожность во время применения дигоксина в дозах, близких к верхней границе терапевтического диапазона.

Варфарин

Клинически значимых фармакокинетических взаимодействий с варфарином не выявлено. Необходимо соблюдать осторожность во время применения варфарина в дозах, близких к верхней границе терапевтического диапазона.

Субстраты CYP3A4

Результаты фармакокинетических исследований с тестовыми субстратами CYP3A4, т.е. мидазолом и цизапридом, не обнаружили признаков значимых фармакокинетических взаимодействий при одновременном применении с эплереноном.

Ингибиторы CYP3A4

- Сильные ингибиторы CYP3A4: Значимые фармакокинетические взаимодействия могут отмечаться при одновременном применении эплеренона с ингибиторами фермента CYP3A4. Мощный ингибитор CYP3A4 (кетоконазол 200 мг два раза в сутки) вызывал увеличение AUC эплеренона на 441% (см. раздел 4.3). Одновременное применение эплеренона с мощными ингибиторами CYP3A4, такими как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин и нефазодон, противопоказано (см. раздел 4.3).
- Слабые или умеренные ингибиторы CYP3A4: Одновременное применение эплеренона с эритромицином, саквинавиром, амиодароном, дилтиаземом, верапамилом и флуконазолом вызывало значимые фармакокинетические взаимодействия, проявляющиеся увеличением AUC эплеренона на 98 – 187%. Суточная доза эплеренона при одновременном применении слабых или умеренных ингибиторов CYP3A4 не должна превышать 25 мг (см. раздел 4.2).

Индукторы CYP3A4

Одновременный прием препаратов зверобоя (мощный индуктор CYP3A4) с эплереноном вызвал снижение AUC последнего на 30%. При применении более мощных индукторов CYP3A4, таких как рифампицин, возможно более выраженное снижение AUC эплеренона. Учитывая риск уменьшения эффективности эплеренона, одновременное применение мощных индукторов CYP3A4 (рифампицина, карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала, препаратов зверобоя) и эплеренона не рекомендуется (см. раздел 4.4).

Антациды

на основании результатов фармакокинетического клинического исследования не предполагается значимых взаимодействий антацидов с эплереноном при их одновременном применении.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Достоверные сведения о применении эплеренона у беременных женщин отсутствуют. В экспериментах на животных прямое и опосредованное негативное влияние на течение беременности, развитие эмбриона и плода, роды и развитие новорожденного не выявлено (см. раздел 5.3). Назначать эплеренон беременным женщинам следует с осторожностью.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли эплеренон с грудным молоком после приема внутрь, но результаты доклинических исследований указывают на то, что эплеренон и (или) его метаболиты присутствуют в молоке крысы. Молодые крысы, принимающие это вещество с молоком, развивались нормально. Учитывая, что возможные нежелательные эффекты у новорожденного, находящегося на грудном вскармливании, неизвестны, следует рассмотреть целесообразность прекращения кормления грудью или отмены лекарственного препарата, в зависимости от важности его применения для пациентки.

Фертильность

Влияние эплеренона на фертильность человека не было изучено.

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

Данные о влиянии эплеренона на способность к управлению транспортными средствами и обслуживанию движущихся механизмов отсутствуют. Эплеренон не вызывает сонливости или нарушения когнитивных функций, но при управлении транспортными средствами или обслуживании механизмов необходимо учитывать возможность появления головокружения во время лечения.

4.8. Нежелательные реакции

В двух исследованиях EPHESUS (Исследование эффективности эплеренона и частоты выживаемости пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью) и EMPHASIS-HF (Влияние эплеренона на частоту госпитализаций и выживаемость у пациентов с умеренной сердечной недостаточностью) общая частота сообщавшихся нежелательных эффектов в группе пациентов, принимавших эплеренон, была подобна частоте в группе плацебо.

Нежелательные реакции, описанные ниже, относятся к тем, которые предположительно связаны с лечением и превышают по частоте плацебо, либо являются серьезными и значительно превосходят по частоте плацебо, либо наблюдались во время пострегистрационного наблюдения. Нежелательные реакции перечислены по системам организма и абсолютной частоте.

Частоты определяются как:

Очень часто ($\geq 1/10$)

Часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$)

Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$)

Редко (от $\geq 1/10\,000$ до $<1/1000$)

Очень редко ($<1/10\,000$)

Неизвестно (невозможно определить на основании имеющихся данных)

Табличное резюме нежелательных реакций

Таблица 2. Частота возникновения нежелательных реакций в плацебо-контролируемых исследованиях при применении эплеренона

Классификация органов и систем	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии <i>Нечасто</i>	пиелонефрит, инфекции, фарингит
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы <i>Нечасто</i>	эозинофилия
Эндокринные нарушения <i>Нечасто</i>	гипотиреоз
Нарушения метаболизма и питания <i>Часто</i> <i>Нечасто</i>	гиперкалиемия (см. разделы 4.3 и 4.4), гиперхолестеринемия гипонатриемия, дегидратация, гипертриглицеридемия
Психические нарушения <i>Часто</i>	бессонница
Нарушения со стороны нервной системы <i>Часто</i>	обморок, головокружения, головные боли

<i>Нечасто</i>	гипестезия
Нарушения со стороны сердца <i>Часто</i> <i>Нечасто</i>	левожелудочковая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий тахикардия
Нарушения со стороны сосудов <i>Часто</i> <i>Нечасто</i>	артериальная гипотензия тромбоз артерий конечностей, ортостатическая гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения <i>Часто</i>	кашель
Желудочно-кишечные нарушения <i>Часто</i> <i>Нечасто</i>	диарея, тошнота, запоры, рвота метеоризм
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей <i>Часто</i> <i>Нечасто</i>	сыпь, зуд ангионевротический отек, потливость
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани <i>Часто</i> <i>Нечасто</i>	мышечные судороги, боль в спине костно-мышечные боли
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей <i>Часто</i>	нарушение функции почек (см. раздел 4.4 и 4.5)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей <i>Нечасто</i>	холецистит
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез <i>Нечасто</i>	гинекомастия
Общие нарушения и реакции в месте введения <i>Часто</i> <i>Нечасто</i>	астения недомогание
Лабораторные и инструментальные данные <i>Часто</i> <i>Нечасто</i>	повышение уровня мочевины и креатинина в крови снижение количества рецепторов эпидермального фактора роста, повышение уровня глюкозы в крови

По данным исследования EPHESUS в группе пациентов пожилого возраста (≥ 75 лет) было зарегистрировано большее количество инсультов. Тем не менее, разница в частоте возникновения инсульта в группе эплеренона (30) против частоты в группе плацебо (22)

не была статистически достоверной. Количество зарегистрированных случаев в ходе исследования EMPHASIS-HF в группе пациентов пожилого возраста (> 75 лет) составила 9 в группе эплеренона против 8 в группе плацебо.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых реакциях после регистрации 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.

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.rceth.by/>

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, 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

О случаях нежелательных реакций, связанных с передозировкой эплеренона у людей, не сообщалось.

Симптомы

Наиболее вероятным проявлением передозировки у человека будет гипотензия или гиперкалиемия. Эплеренон нельзя удалить гемодиализом. Доказано, что эплеренон активно связывается с активированным углем.

Лечение

В случае симптоматической гипотензии следует начать поддерживающее лечение. При возникновении гиперкалиемии показано стандартное лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: диуретики; калийсберегающие диуретики; антагонисты альдостерона.

Код АТХ: C03DA04.

Механизм действия

Эплеренон обладает относительной селективностью в отношении минералокортикоидных рецепторов у человека по сравнению с рекомбинантными глюкокортикоидными, прогестероновыми и андрогенными рецепторами. Эплеренон блокирует связывание альдостерона – ключевого гормона ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), который принимает участие в регуляции артериального давления и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Фармакодинамические эффекты

Эплеренон вызывает стойкое повышение уровня ренина и альдостерона в плазме крови, что связано с регуляцией секреции ренина альдостероном по принципу отрицательной обратной связи. При этом повышение активности ренина в плазме крови и уровня циркулирующего альдостерона не снижает эффекта эплеренона.

В исследованиях терапии хронической сердечной недостаточности (классификация NYHA II-IV) различными режимами дозирования добавление эплеренона к стандартной терапии приводило к дозозависимому повышению уровня альдостерона. Сходным образом, в подисследовании кардиоренальной взаимосвязи EPHESUS, терапия эплереноном привела к значительному повышению уровня альдостерона. Эти результаты подтверждают факт блокирования минералокортикоидных рецепторов в этих популяциях. Эплеренон изучался в ходе исследования эффективности и частоты выживаемости пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью (EPHESUS). EPHESUS проводилось как двойное заслепленное, плацебоконтролируемое исследование длительностью 3 года с участием 6632 пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ), имеющих левожелудочковую дисфункцию (на основании измерения фракции выброса левого желудочка $\leq 40\%$) и клинические признаки сердечной недостаточности. В течение 3–14 дней (медиана 7 дней) спустя перенесенного ИМ, пациенты получали эплеренон или плацебо в дополнение к стандартной терапии в стартовой дозе 25 мг раз в сутки, а затем доза титровалась до целевого уровня 50 мг раз в сутки в течение 4 недель при условии, что уровень калия в крови был ниже 5,0 ммоль/л. В ходе исследования пациенты получали стандартную терапию, включающую ацетилсалициловую кислоту (92%), ингибиторы АПФ (90%), бета-блокаторы (83%), нитраты (72%), петлевые диуретики (66%), или ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (60%).

Первичными конечными точками в исследовании EPHESUS были общая летальность и комбинированная конечная точка (летальный исход или госпитализация вследствие нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы). 14,4% пациентов из группы эплеренона и 16,7% пациентов из группы плацебо умерли (по любым причинам), а 26,7% пациентов из группы эплеренона и 30% пациентов из группы плацебо достигли соответствия критериям комбинированной конечной точки (летальный исход или госпитализация вследствие нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы).

В результате терапии эплереноном риск общей смертности был снижен на 15% (относительный риск 0,85; 95% ДИ: 0,75; 0,96; $p=0,008$) по сравнению с плацебо, главным образом за счет снижения смертности в результате сердечно-сосудистых заболеваний.

Риск летального исхода или госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний при применении эплеренона был снижен на 13% (относительный риск 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 сердечно-сосудистых заболеваний – составило 2,3 и 3,3% соответственно. Клиническая эффективность была продемонстрирована при применении эплеренона у пациентов в возрасте до 75 лет.

Эффективность терапии у пациентов в возрасте старше 75 лет не изучалась. Улучшение или стабилизацию показателей функциональной классификации по NYHA отмечали у статистически значимо большей части пациентов, принимавших эплеренон, по сравнению с пациентами из группы плацебо. Частота гиперкалиемии составила 3,4% в группе,

получавшей эплеренон, по сравнению с 2% в группе, получавшей эплеренон по сравнению с 1,5% в группе, получавшей плацебо ($p < 0,001$).

У 147 здоровых добровольцев в ходе фармакокинетических исследований электрокардиографических изменений не было выявлено устойчивого влияния эплеренона на частоту сердечных сокращений, продолжительность комплекса QRS или интервалов PR и QT.

В ходе исследования EMPHASIS-HF (исследование частоты госпитализации и летальности при применении эплеренона у пациентов с сердечной недостаточностью и симптомами легкой степени) изучали эффективность влияния эплеренона, добавленного к стандартному лечению, на клинические результаты субъектов с систолической сердечной недостаточностью и симптомами легкой степени (ФК II по классификации NYHA).

В исследовании принимали участие пациенты в возрасте от 55 лет, у которых фракция выброса левого желудочка составляла ≤ 30 или $\leq 35\%$ при условии $QRS > 130$ мсек и которые за 6 мес, предшествующих исследованию, были госпитализированы в результате нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, или у которых уровень натрийуретического пептида типа В в плазме крови составлял < 250 пг/мл или уровень N-терминального пронатрийуретического пептида типа В в плазме крови составлял < 500 пг/мл у мужчин (750 пг/мл у женщин) Начальная доза эплеренона составляла 25 мг 1 раз в сутки. Через 4 недели дозу повышали до 50 мг 1 раз в сутки при условии, что уровень калия в плазме крови составлял < 5 ммоль/л. Или же если расчетная скорость клубочковой фильтрации составляла 30–49 мл/мин/1,73 м², начальная доза эплеренона составляла 25 мг 1 раз в 2 дня и в дальнейшем повышалась до 25 мг 1 раз в сутки.

В общем рандомизацию (в двойном слепом режиме) прошли 2737 субъектов, которым был назначен эплеренон или плацебо на фоне базового лечения мочегонными препаратами (85%), ингибиторами АКФ (78%), блокаторами рецепторов ангиотензина II типа (19%), блокаторами β -адренорецепторов (87%), антикоагулянтами (88%), средствами для снижения уровня липидов (63%) и гликозидами наперстянки (27%). Средний уровень фракции выброса левого желудочка составлял $\sim 26\%$, а средняя продолжительность комплекса QRS равна ~ 122 мс.

Большинство пациентов (83,4%) в предыдущие 6 мес. до рандомизации были госпитализированы в результате нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, причем около половины из них – в результате сердечной недостаточности. Около 20% пациентов имели установленные имплантированные дефибрилляторы или получали сердечную ресинхронизирующую терапию.

Первичная конечная точка смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализация в связи с сердечной недостаточностью выявлена у 249 пациентов (18,3%) в группе эплеренона и у 356 пациентов (25,9%) в группе плацебо (ОР 0,63; 95% ДИ 0,54–0,74; $p < 0,001$). Влияние эплеренона на результаты по первичной конечной точке отмечено стабильно во всех предварительно определенных подгруппах.

Вторичная конечная точка общая смертность была достигнута у 171 пациента (12,5%) в группе эплеренона и 213 пациентов (15,5%) в группе плацебо (ОР 0,76; 95% ДИ 0,62–0,93, $p = 0,008$). Смерть от сердечно-сосудистых причин была зафиксирована у 147 пациентов (10,8%) в группе эплеренона и 185 (13,5%) – в группе плацебо (ОР 0,76; 95% ДИ 0,61–0,93, $p = 0,01$).

В период исследования гиперкалиемия (уровень калия в плазме крови $> 5,5$ ммоль/л) возникала у 158 пациентов (11,8%) в группе эплеренона и у 96 (7,2%) – в группе плацебо ($p < 0,001$). Гипокалиемия (уровень калия в плазме крови < 4 ммоль/л) в группе эплеренона возникала со статистически достоверно более низкой частотой, чем в группе плацебо (38,9% в группе эплеренона и 48,4% в группе плацебо, $p < 0,0001$).

Дети и подростки

Эплеренон не изучался у пациентов детского возраста с сердечной недостаточностью.

В 10-недельном педиатрическом исследовании лечения гипертензии (возраст пациентов от 4 до 17 лет, $n=304$), эплеренон в дозировке, дававшей схожую со взрослыми экспозицию (от 25 мг до 100 мг в сутки) снижал давление неэффективно. В этом исследовании, а также в 1-годичном исследовании безопасности эплеренона у детей и подростков профиль безопасности соответствовал профилю безопасности у взрослых. Эплеренон не исследовался как антигипертензивное средство в терапии детей младше 4 лет, так как исследование на старших детях показало неэффективность препарата (см. раздел 4.2).

Влияние (долгосрочное) эплеренона на гормональный статус у детей и подростков не изучалось.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Абсолютная биодоступность эплеренона после приема таблетки в дозировке 100 мг составляет 69%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается примерно через 1,5–2 ч после применения. Максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) и площадь под кривой концентраций (AUC) пропорциональны дозе в диапазоне 10–100 мг и не пропорциональны при применении в дозах свыше 100 мг. Равновесная концентрация достигается в течение 2 дней. Прием пищи не влияет на абсорбцию эплеренона.

Распределение

Связывание эплеренона с белками плазмы крови составляет около 50%, преимущественно за счет связывания с альфа-1-кислыми гликопротеинами. Приблизительный объем распределения при равновесных концентрациях составляет 42–90 л. Эплеренон не обладает избирательным связыванием с эритроцитами.

Биотрансформация

Метаболизм эплеренона осуществляется под действием изофермента CYP3A4 цитохрома P-450. Активные метаболиты эплеренона в плазме крови человека не идентифицированы.

Элиминация

Менее 5% дозы эплеренона выводится в неизменном виде с мочой и калом. После однократного приема внутрь дозы лекарственного препарата, меченого радиоактивным изотопом, около 32% дозы выводилось с калом и около 67% – с мочой. Период полувыведения в фазе элиминации эплеренона составляет около 3–6 часов. Клиренс в плазме крови составляет около 10 л/ч.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Возраст, пол и раса

Фармакокинетика эплеренона в дозе 100 мг раз в сутки изучалась у мужчин, женщин, пожилых пациентов (≥ 65 лет) и пациентов негроидной расы. Фармакокинетика эплеренона у женщин и мужчин существенно не отличалась. У пациентов пожилого возраста равновесные показатели $C_{\max}$ (22%) и AUC (45%) были увеличены по сравнению с молодыми пациентами (18–45 лет). Равновесные показатели $C_{\max}$ и AUC у пациентов негроидной расы были снижены соответственно на 19% и 26% (см. раздел 4.2).

Почечная недостаточность

Фармакокинетику эплеренона изучали у пациентов с почечной недостаточностью различной степени тяжести и у пациентов, находящихся на гемодиализе. По сравнению со

здоровыми пациентами, равновесные показатели AUC и $C_{\max}$ на 38% и 24% у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью соответственно на 26% и 3% у пациентов, находящихся на гемодиализе. Корреляции между клиренсом эплеренона из плазмы крови и клиренсом креатинина не обнаружено. Эплеренон не выводится при гемодиализе (см. раздел 4.4).

Печеночная недостаточность

Фармакокинетику эплеренона в дозе 400 мг изучали у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (класс В по шкале Чайлд-Пью) по сравнению с пациентами без печеночной недостаточности. Равновесные показатели $C_{\max}$ и AUC эплеренона у этих пациентов увеличивались соответственно на 3,6% и 42% (см. раздел 4.2). У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью метаболизм эплеренона не изучался, поэтому его применение в этой группе больных противопоказано (см. раздел 4.3).

Сердечная недостаточность

Фармакокинетику эплеренона в дозе 50 мг изучали у пациентов с сердечной недостаточностью (класс II-IV по шкале NYHA). Равновесные показатели $C_{\max}$ и AUC эплеренона у пациентов с сердечной недостаточностью увеличивались на 38% и 30% соответственно, по сравнению с показателями здоровых пациентов, соответствующего возраста, пола и расы. Согласно результатам популяционного исследования клиренса эплеренона EPNESUS, клиренс эплеренона у пациентов с сердечной недостаточностью аналогичен таковому у здоровых добровольцев пожилого возраста.

Дети и подростки

Фармакокинетическая модель эплеренона в данной популяции, полученная по данным 2-х исследований с участием 51 пациента детского возраста (4–16 лет) с диагностированной гипертензией, определила, что масса тела пациента имеет статистически достоверное влияние на объем распределения эплеренона, но не его клиренс. Объем распределения эплеренона и пик его экспозиции у детей с большей массой тела предсказуемо схож с показателями у взрослых с аналогичной массой тела; у пациентов с массой тела ниже 45 кг, объем распределения на 40% ниже, а пик экспозиции потенциально выше, чем у взрослых. Терапия эплереноном у детей начиналась с дозы 25 мг раз в сутки и увеличивалась до дозы 25 мг дважды в сутки в течение 2 недель и постепенно до 50 мг дважды в сутки в случаях, когда это было клинически показано. В этих дозах наивысшие регистрируемые концентрации эплеренона у детей не были значительно выше тех, которые регистрировались у взрослых, принимавших препарат в дозе 50 мг раз в сутки.

5.3. Данные доклинической безопасности

Токсикологические, генотоксические, исследования канцерогенного и эмбриотоксического потенциала на доклиническом уровне не выявили клинически значимых вредных эффектов для человека.

В повторявшихся токсикологических исследованиях на крысах и собаках была выявлена атрофия предстательной железы при уровне экспозиции, незначительно превышающем клинические уровни. Изменения в предстательной железе не имели функциональных последствий. Клиническое значение данных неизвестно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Лактозы моногидрат
Целлюлоза микрокристаллическая
Гипромеллоза 15 cP
Натрия лаурилсульфат
Кроскармеллоза натрия
Магния стеарат

Состав оболочки Опадрай желтый 33G32578:

Гипромеллоза 6 cP (E464)
Титана диоксид (E171)
Лактозы моногидрат
Макрогол 3350
Триацетин
Железа (III) оксид желтый (E172)

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Лекарственный препарат не требует специальных условий хранения.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 или 30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 3 или 9 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, или по 1 или 3 контурных ячейковых упаковок по 30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, помещают вместе с утвержденным листком-вкладышем в пачку из картона.

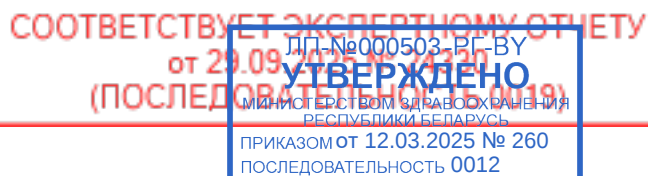
6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Польша
Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО
ул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски

Номер телефона: +48 58 5631600
Номер факса: +48 58 5622353
Адрес электронной почты: phv@polpharma.com



7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь
ООО «Акрихин БиУай»
7-409, ул. Бехтерева, 220026 Минск
Телефон/факс: +375 17 368 59 98
Адрес электронной почты: sergei.levyj@akrikhin.by

Россия
Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»
(АО «АКРИХИН»), Россия
142450, Московская область, г.о. Богородский, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29
Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03
Адрес электронной почты: info@akrikhin.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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