

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## ЕПЛЕТОР (EPLETOR)

### **Склад:**

*діюча речовина:* еплеренон;

1 таблетка містить 25 мг або 50 мг еплеренону (у перерахунку на 100 % безводну речовину)

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, гіпромелоза, натрію лаурилсульфат, тальк, магнію стеарат

плівкове покриття: Opadry yellow15 B220000 (гіпромелоза, полісорбат 80, макрогол (ПЕГ 400), титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172)).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки, вкриті плівковою оболонкою, світло-жовтого кольору, круглої форми, з двоопуклою поверхнею. Поверхня таблеток містить відбиток «EPLN» з одного боку та «25» або «50» з другого боку для таблеток по 25 мг і 50 мг відповідно

**Фармакотерапевтична група.** Калійзберігаючі діуретики. Антагоністи альдостерону. Еплеренон Код АТХ C03D A04.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Еплеренон є відносно селективним препаратом щодо зв'язування рекомбінантних мінералокортикоїдних рецепторів людини порівняно зі зв'язуванням рекомбінантних глюкокортикоїдних, прогестеронових та андрогенних рецепторів. Еплеренон запобігає зв'язуванню альдостерону – ключового гормону ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що бере участь у регуляції артеріального тиску і розвитку серцево-судинних захворювань.

Еплеренон спричиняє тривале збільшення рівнів реніну та альдостерону в плазмі крові, що пов'язано із регуляцією секреції реніну альдостероном за принципом негативного зворотного зв'язку. Однак підвищення активності реніну в плазмі крові та рівнів циркулюючого альдостерону не позначається на впливі еплеренону на артеріальний тиск.

В ході досліджень еплеренон суттєво зменшував артеріальний тиск (при вимірюванні у положенні сидячи) порівняно з плацебо. Гіпотензивний ефект препарату виявлявся через 2 тижні та досягав максимуму через 4 тижні застосування. Вираженість антигіпертензивного ефекту зберігалась протягом 8-24 тижнів і не залежала від віку, статі або раси пацієнтів, від одночасного застосування з такими препаратами, як інгібітори АПФ, антагоністи ангіотензин-II рецепторів, блокатори кальцієвих каналів, гідрохлортіазид і  $\beta$ -блокатори.

При застосуванні препарату відзначено значуще зменшення показників летальності від серцево-судинних захворювань та частоти госпіталізації з метою лікування серцево-судинних захворювань. Особливо цей вплив проявлявся на початку терапії у пацієнтів віком до 75 років. Ефект препарату у хворих віком від 75 років вивчений недостатньо.

Частота розвитку гіперкаліємії або гіпокаліємії при застосуванні еплеренону не відрізнялася від частоти при застосуванні плацебо. Еплеренон не впливав на частоту серцевих скорочень, довжину інтервалів QRS, PR або QT.

### *Фармакокінетика.*

*Абсорбція і розподіл.* Абсолютна біодоступність еплеренону становить 69 % після перорального застосування 100 мг. Максимальна концентрація препарату в плазмі крові ( $C_{max}$ ) досягається через 2 години після застосування.  $C_{max}$  і площа під кривою співвідношення концентрація/час (AUC) пропорційні дозі у діапазоні доз 10-100 мг і не пропорційні при дозах понад 100 мг. Рівноважні концентрації досягаються протягом 2 днів. Абсорбція не залежить від прийому їжі.

Зв'язування еплеренону з білками плазми крові становить приблизно 50 % переважно за рахунок зв'язування з  $\alpha$ -1-кислими глікопротеїнами. Приблизний об'єм розподілу при рівноважних концентраціях становить  $50 \pm 7$  л. Еплеренон вибірково не зв'язується з еритроцитами.

**Метаболізм і екскреція.** Еплеренон переважно біотрансформується за участю CYP3A4. Активних метаболітів еплеренону в плазмі крові не ідентифіковано.

Менше 5 % дози еплеренону виділяється у незмієному стані з сечею та фекаліями. При одноразовому прийомі радіоактивно міченої дози приблизно 32 % дози виділяється з фекаліями, а приблизно 67 % – із сечею. Період напіввиведення еплеренону – 3-5 годин. Кліренс у плазмі крові становить приблизно 10 л /год.

**Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів. Вік, стать і раса.** Фармакокінетика еплеренону у чоловіків і жінок принципово не відрізняється. При рівноважних концентраціях пацієнтів літнього віку спостерігається збільшення  $C_{max}$  на 22 %, AUC на 45 % порівняно з такими в осіб віком 18-45 років. При рівноважних концентраціях спостерігається зменшення  $C_{max}$  (19 %) та AUC (26 %) у хворих негроїдної раси.

**Ниркова недостатність.** Рівноважні показники  $C_{max}$  та AUC збільшувались відповідно на 38 % і 24 % у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок і зменшувалися відповідно на 26 % та 3 % у пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі. Ніякої кореляції між кліренсом еплеренону та кліренсом креатиніну в плазмі крові не виявлено. Еплеренон не видаляється шляхом гемодіалізу.

**Печінкова недостатність.** Рівноважні показники  $C_{max}$  і AUC еплеренону у пацієнтів з помірними порушеннями функції печінки (клас В за Чайлд-П'ю) порівняно з такими у здорових добровольців збільшувалися відповідно на 3,6 % і 42 %. Оскільки застосування препарату пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю не досліджували, еплеренон протипоказаний для таких пацієнтів.

**Серцева недостатність.** Фармакокінетика еплеренону в дозі 50 мг досліджувалася у пацієнтів із серцевою недостатністю (класифікація NYHA II-IV). Рівноважні AUC та  $C_{max}$  у пацієнтів із серцевою недостатністю збільшувалися відповідно на 38 % і 30 % порівняно з такими показниками у здорових добровольців відповідного віку, статі та раси. Кліренс препарату у пацієнтів із серцевою недостатністю аналогічний кліренсу у здорових добровольців літнього віку.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

- Як доповнення до стандартної терапії (в т.ч. із застосуванням  $\beta$ -адреноблокаторів) для зменшення ризику кардіоваскулярної захворюваності та летальності у стабільних пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка  $\leq 40$  %) і клінічними проявами серцевої недостатності після перенесеного інфаркту міокарда.
- Як доповнення до стандартної оптимальної терапії для зменшення ризику кардіоваскулярної захворюваності та летальності у дорослих пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (II ФК по NYHA) та систолічною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка  $\leq 30$  %).

### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до еплеренону або до іншого компонента препарату;
- клінічно значуща гіперкаліємія або пов'язані з нею стани (рівень калію у сироватці крові понад 5 ммоль/л (мекв/л)) на початку лікування;
- тяжкий ступінь ниркової недостатності (кліренс креатиніну  $< 30$  мл/хв);
- тяжка печінкова недостатність (клас С за Чайлд-П'ю);
- одночасне застосування з іншими калійзберігаючими діуретиками, препаратами калію або такими потужними інгібіторами CYP450 3A4, як кетоконазол, ітраконазол, ритонавір, нелфінавір, кларитроміцин, телітроміцин, нефазодон;
- потрійна комбінація інгібіторів АПФ блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) та еплеренону.

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

### **Фармакодинамічні взаємодії**

**Калійзберігаючі діуретики та препарати калію:** через підвищений ризик гіперкаліємії еплеренон не слід призначати пацієнтам, які отримують інші калійзберігаючі діуретики та препарати калію. Калійзберігаючі діуретики можуть потенціювати ефект антигіпертензивних препаратів та інших діуретиків.

*Інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину (БРА):* їх комбінація з еплереноном потребує обережності – може підвищуватися ризик гіперкаліємії. Рекомендований ретельний моніторинг рівня калію сироватки крові та функції нирок особливо у пацієнтів з ризиком порушення функції нирок, наприклад у осіб літнього віку. Потрібна комбінація інгібіторів АПФ і БРА з еплереноном протипоказана.

*Літій:* повідомлялося про розвиток інтоксикації літієм у пацієнтів, які одночасно отримували діуретики та інгібітори АПФ. Слід уникати призначення еплеренону разом із літієм. Якщо така комбінація необхідна, слід контролювати рівень літію у плазмі крові.

*Циклоспорин, такролімус:* можливе порушення функції нирок та підвищення ризику гіперкаліємії. Слід уникати їх одночасного застосування з еплереноном. При необхідності такої комбінації рекомендований ретельний моніторинг функції нирок та рівня калію сироватки крові.

*Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ):* застосування НПЗЗ може спровокувати розвиток гострої ниркової недостатності (прямий вплив на клубочкову фільтрацію), гіперкаліємії, особливо у пацієнтів з групи ризику (пацієнти літнього віку, пацієнти з порушенням функції нирок або з дегідратацією). У пацієнтів, які отримують еплеренон та НПЗЗ, має бути адекватний рівень гідратації, потрібно дослідити показники функції нирок перед початком лікування та проводити подальший ретельний моніторинг функції нирок та рівня калію сироватки крові.

*Триметоприм:* підвищується ризик гіперкаліємії. Необхідно моніторувати рівень калію сироватки крові та функцію нирок, зокрема, пацієнтам із нирковою недостатністю та особам літнього віку.

*Альфа-1адреноблокатори (празозин, альфузозин), трициклічні антидепресанти, нейролептики, аміфостин, баклофен:* можливе підвищення гіпотензивного ефекту та/або ризику постуральної гіпотензії. При сумісному призначенні рекомендується моніторинг стану пацієнтів для запобігання цим ускладненням.

*Глюкокортикоїди, тетракозактид:* можливе зниження антигіпертензивного ефекту (затримка натрію та рідини).

#### Фармакокінетичні взаємодії

Дослідження *in vitro* показали, що еплеренон не пригнічує ізоферменти CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 або CYP3A4. Еплеренон не є субстратом або інгібітором глікопротеїну Р.

*Дигоксин:* клінічних проявів медикаментозної взаємодії не спостерігалось, хоча АUC дигоксину збільшується на 16 % при комбінації з еплереноном. Але слід бути обережним, якщо дигоксин дозується на верхній межі терапевтичного діапазону.

*Варфарин:* клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій еплеренону та варфарину не спостерігалось. Обережність виправдана, коли варфарин дозується близько верхньої межі терапевтичного діапазону.

*Субстрати CYP3A4 (наприклад, мідазолам, цизаприд):* не виявлено суттєвих фармакокінетичних взаємодій при одночасному застосуванні з еплереноном.

#### *Інгібітори CYP3A4:*

□ *потужні інгібітори (кетоконазол, ітраконазол, ритонавір, нелфінавір, кларитроміцин, телітроміцин, нефазодон):* можлива суттєва фармакокінетична взаємодія. Застосування кетоконазолу у дозі 200 мг двічі на добу спричиняло збільшення на 441 % АUC еплеренону. Одночасне застосування еплеренону з потужними інгібіторами CYP3A4 протипоказане.

□ *слабкі та помірні інгібітори CYP3A4 (еритроміцин, саквінавір, верапаміл, флуконазол, аміодарон, дилтіазем):* можлива суттєва фармакокінетична взаємодія, що проявляється збільшенням АUC еплеренону на 98-187 %. Добова доза еплеренону при одночасному застосуванні з такими препаратами не повинна перевищувати 25 мг.

*Індуктори CYP3A4:* одночасне застосування препаратів звіробою (потужний індуктор CYP3A4) з еплереноном спричиняло 30 % зменшення АUC еплеренону. Через ризик зниження ефективності еплеренону його одночасний прийом з *сильними індукторами CYP3A4 (рифампіцином, карбамазепіном, фенітоїном, фенобарбіталом, препаратами звіробою)* не рекомендується.

*Антациди:* не очікується значних взаємодій при одночасному призначенні антацидів та еплеренону.

#### **Особливості застосування.**

##### *Гіперкаліємія*

При застосуванні еплеренону може спостерігатися гіперкаліємія. Ризик гіперкаліємії зменшують шляхом виключення поліпрагмації та проведення ретельного моніторингу стану пацієнта.

Рівень калію у сироватці крові слід контролювати в усіх пацієнтів на початку лікування та при зміні дозування. В подальшому рекомендується періодичний контроль цього показника, особливо пацієнтам з ризиком розвитку гіперкаліємії, наприклад, з цукровим діабетом, пацієнтам літнього віку.

Еплеренон не слід призначати пацієнтам, які приймають препарати калію. Зменшення дози еплеренону може зменшити рівень калію у сироватці крові. Повідомлялося, що додавання гідрохлортиазиду до терапії еплереноном може компенсувати збільшення рівня калію в сироватці крові.

Ризик гіперкаліємії може збільшуватися при застосуванні еплеренону в поєднанні з інгібіторами АПФ та/або БРА. Одночасне застосування інгібіторів АПФ/БРА та еплеренону протипоказано.

#### *Порушення функції нирок*

Зниження функції нирок супроводжується підвищенням ризику гіперкаліємії, тому рекомендовано проводити періодичний контроль рівня калію в сироватці крові. Пацієнтам з ризиком розвитку гіперкаліємії, наприклад з порушеннями функції нирок (у т.ч. з діабетичною мікроальбумінурією), слід регулярно контролювати рівень калію в сироватці крові.

Еплеренон слід застосовувати з обережністю пацієнтам із кліренсом креатиніну < 50 мл/хв та серцевою недостатністю після інфаркту міокарда. Також див. пункт «Гіперкаліємія» цього розділу та розділи «Протипоказання», «Спосіб застосування та дози».

#### *Порушення функції печінки*

У пацієнтів з легким та помірним ступенем порушення функції печінки (клас А та В за Чайлд-П'ю) не спостерігалось збільшення сироваткового рівня калію вище 5,5 ммоль/л. У таких пацієнтів слід контролювати рівень електролітів. Застосування еплеренону пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки не оцінювалося і тому протипоказано.

#### *Індуктори CYP 3A4*

Одночасне призначення еплеренону та потужних індукторів CYP 3A4 протипоказано.

Слід уникати застосування літїю, циклоспорину, такролімусу під час лікування еплереноном.

Препарат містить лактозу, тому пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати препарат.

#### *Інформація для пацієнтів*

Пацієнтів, які приймають еплеренон, слід проінформувати про те, що під час лікування еплереноном не можна застосовувати препарати калію, замінники солі, які містять калій, або приймати будь-які препарати без консультації лікаря, який призначив еплеренон.

#### *Застосування в період вагітності або годування груддю.*

Дані щодо застосування еплеренону для лікування вагітних жінок відсутні, тому еплеренон слід застосовувати з обережністю в період вагітності з урахуванням співвідношення користь для матері/ризик для плода.

Невідомо, чи проникає еплеренон в грудне молоко людини при пероральному застосуванні. Можливість виникнення побічних ефектів у немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, не досліджена, тому рішення про припинення годування груддю або відміну препарату приймають залежно від важливості препарату для матері.

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

Досліджень впливу еплеренону на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводили. Еплеренон не спричиняє сонливості або порушення когнітивних функцій, але під час керування автотранспортом або іншими механізмами слід брати до уваги можливість розвитку запаморочення під час лікування препаратом.

#### *Спосіб застосування та дози.*

Препарат можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

#### *Серцева недостатність після перенесеного інфаркту міокарда*

Терапію препаратом зазвичай розпочинають протягом 3-14 днів після гострого інфаркту міокарда.

Рекомендована підтримуюча доза препарату становить 50 мг 1 раз на добу. Лікування слід розпочинати з дози 25 мг 1 раз на добу з подальшим титруванням дози протягом 4 тижнів до досягнення цільової дози 50 мг 1 раз на добу під контролем рівня калію у сироватці крові, як показано у таблиці.

#### *Хронічна серцева недостатність (II ФК по NYHA)*

Лікування слід починати з дози 25 мг 1 раз на добу і титрувати до цільової дози 50 мг 1 раз на добу протягом 4 тижнів з урахуванням рівня калію в сироватці крові (див. таблицю).

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

Рівень калію у сироватці крові слід визначати до початку лікування еплереноном, під час першого тижня лікування та через місяць після початку лікування або корекції дози. В подальшому за необхідності слід періодично визначати рівень калію у сироватці крові протягом лікування.

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

Калій у сироватці крові (ммоль/л або мекв/л)	Дія	Зміна дози
< 5	Збільшення	Від 25 мг 1 раз на 2 доби до 25 мг 1 раз на добу Від 25 мг 1 раз на добу до 50 мг 1 раз на добу
5-5,4	Підтримання	Доза не змінюється
5,5-5,9	Зменшення	Від 50 мг 1 раз на добу до 25 мг 1 раз на добу Від 25 мг 1 раз на добу до 25 мг 1 раз на 2 доби Від 25 мг 1 раз на 2 доби до припинення
≥ 6	Тимчасова відміна	—

Після відміни препарату у разі зростання концентрації калію у сироватці крові понад 6 ммоль/л (мекв/л) Еплетор у дозі 25 мг 1 раз на 2 доби можна знову призначити при концентрації калію нижче 5 ммоль/л (мекв/л).

#### Порушення функції печінки

Корекція початкової дози для пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого та помірного ступеня не потрібна (клас А та В за Чайлд-П'ю). Враховуючи підвищення системного впливу еплеренону у таких пацієнтів, рекомендується регулярний контроль концентрації калію в сироватці крові, особливо пацієнтам літнього віку. Застосування еплеренону пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки (клас С за Чайлд-П'ю) не вивчалось і тому протипоказане.

#### Порушення функції нирок

При легкому порушенні функції нирок корекція початкової дози не потрібна. Рекомендується періодичний контроль рівня калію в сироватці крові та за необхідності корекція дози (див. таблицю).

Пацієнтам з помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв) лікування слід починати з 25 мг через день, дозу потрібно коригувати згідно з рівнем калію в сироватці крові (див. таблицю).

Досвіду застосування еплеренону пацієнтам з кліренсом креатиніну < 50 мл/хв та з серцевою недостатністю після інфаркту міокарда немає. Слід з обережністю застосовувати еплеренон цим пацієнтам.

Дози вище 25 мг на добу не вивчалися у пацієнтів з кліренсом креатиніну < 50 мл/хв. Пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) застосування еплеренону протипоказане.

Еплеренон не діалізується

#### Пацієнти літнього віку

Корекція початкової дози для цієї групи пацієнтів не потрібна. Через вікове зниження функції нирок підвищується ризик гіперкаліємії, особливо при супутній легкій та помірній печінковій недостатності. Рекомендується періодичний контроль рівня калію в сироватці крові.

### Супутнє лікування

При супутньому лікуванні слабкими та помірними інгібіторами СYP3A4 (наприклад, аміодароном, дилтіаземом, верапамілом, еритроміцином, саквінавіром, флуконазолом) початкова рекомендована доза становить 25 мг 1 раз/добу, яку в подальшому не слід перевищувати.

### *Діти.*

Відомостей, що дали б можливість рекомендувати застосування еплеренону для лікування дітей, немає. Тому застосування препарату цій віковій групі не рекомендоване.

### **Передозування.**

Про випадки передозування еплеренону повідомлень не надходило. Найімовірнішими ознаками передозування можуть бути артеріальна гіпотензія та/або гіперкаліємія. При появі симптомів передозування необхідно призначити стандартну симптоматичну і підтримуючу терапію. Еплеренон значною мірою зв'язується з активованим вугіллям. Препарат не видаляється шляхом гемодіалізу.

### **Побічні реакції.**

*Інфекції та інвазії:* інфекція, грипоподібний синдром (гарячка, озноб, м'язові болі, втома), пієлонефрит.

*Система крові та лімфатична система:* еозинофілія.

*Розлади ендокринної системи:* гіпотиреоз.

*Метаболічні розлади та порушення трофіки:* гіперкаліємія, гіпонатріємія, дегідратація, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, дисліпідемія.

*Психічні розлади:* безсоння.

*Нервова система:* запаморочення, синкопе, головний біль, гіпестезія.

*Серцево-судинна система:* артеріальна гіпотензія, стенокардія/інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, лівошлуночкова серцева недостатність, тахікардія, постуральна гіпотензія, артеріальні тромбози кінцівок.

*Дихальна система:* кашель, фарингіти.

*Шлунково-кишковий тракт:* біль у ділянці живота, діарея, нудота, запор, метеоризм, блювання.

*Гепатобіліарна система:* підвищення активності гамаглутамілтрансферази (ГГТ) і аланінамінотрансферази (АлАТ), холецистит.

*Шкіра та підшкірна клітковина:* висип, свербіж, підвищена пітливість, були повідомлення про випадки ангіоневротичного набряку.

*Опорно-рухова система та сполучна тканина:* м'язові спазми, кістково-м'язові болі, біль у спині, судоми литкових м'язів.

*Сечовидільна система:* порушення функції нирок, альбумінурія, підвищення рівня сечової кислоти в сироватці крові, підвищення рівня азоту сечовини, креатиніну в сироватці крові.

*Репродуктивна система та молочні залози:* у чоловіків: гінекомастія, мастодінія; у жінок: аномальні вагінальні кровотечі.

*Загальні розлади:* астенія, відчуття нездужання, підвищеної втомлюваності.

*Інші:* зниження рівня рецепторів епідермального фактора росту, підвищення рівня глюкози крові.

У ході дослідження діючої речовини еплеренон (EPHESUS) у пацієнтів віком 75 років були зареєстровані випадки інсульту.

**Термін придатності.** 3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

**Умови зберігання.** В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» (фасування із форми «in bulk» фірм-виробників «Сінтон БВ», Нідерланди; «Сінтон Хіспанія С.Л.», Іспанія).

**Місцезнаходження виробника.**

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.