

ИНСТРУКЦИЯ 9356 - 2019
по медицинскому применению лекарственного препарата

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЭЛИТАРЕН, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
ЭЛИТАРЕН, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Эплеренон/Eplerenone

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

ОПИСАНИЕ

Таблетки 25 мг:

Светло-желтые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением «E9RN» с одной стороны и тиснением «25» на другой стороне.

Таблетки 50 мг:

Светло-желтые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением «E9RN» с одной стороны и тиснением «50» на другой стороне.

СОСТАВ

1 таблетка содержит:

Ядро таблетки

Действующее вещество: эплеренон 25 мг, 50 мг.

Вспомогательные вещества:

Лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая (внутригранулярная), целлюлоза микрокристаллическая (экстрагранулированная), кроскармеллоза натрия, гидроксипропилметилцеллюлоза, лаурил сульфат натрия, тальк, стеарат магния.

Пленочная оболочка

Состав пленочной оболочки:

Гидроксипропилметилцеллюлоза, полисорбат 80, полиэтиленгликоль 400, диоксид титана (E171), железа оксид желтый (E172).

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антагонисты альдостерона.

Код АТХ: C03DA04.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Фармакодинамика

Механизм действия:

Эплеренон имеет относительную селективность при связывании с рекомбинантными рецепторами минералокортикоидов человека по сравнению с его связыванием с рекомбинантными рецепторами глюкокортикоидов, прогестерона и андрогенов человека. Эплеренон предотвращает связывание альдостерона, ключевого гормона в системе ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС), который участвует в регуляции артериального давления и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Фармакодинамические эффекты

Было показано, что эплеренон вызывает стойкое увеличение концентрации ренина в плазме крови и альдостерона в сыворотке крови. Впоследствии секреция ренина

СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от «21», 10 2019 г. № 1248 КЛС № 9 от «26», 09 2019 г.

9356 - 2019

ингибируется альдостероном по механизму отрицательной обратной связи. При этом повышение активности ренина или концентрации циркулирующего альдостерона не влияет на эффекты эплеренона.

В исследованиях по подбору дозы при хронической сердечной недостаточности (класс II-IV по классификации NYHA) добавление эплеренона к стандартной терапии привело к ожидаемому дозозависимому увеличению концентрации альдостерона. Аналогично, в нефрокардиальном дополнительном исследовании EPHEBUS терапия эплереноном приводила к значительному увеличению альдостерона в сыворотке крови. Эти результаты подтверждают блокаду минералокортикоидных рецепторов в этих популяциях.

Эффективность эплеренона изучали в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EPHEBUS продолжительностью 3 года, у 6632 пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ), дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса ЛЖ $\leq 40\%$) и клиническими признаками сердечной недостаточности. В течение 3-14 дней (в среднем – 7 дней) после острого ИМ больным назначали эплеренон или плацебо в дополнение к стандартной терапии с начальной дозой 25 мг 1 раз в сутки и увеличением до целевой дозы 50 мг 1 раз в сутки через 4 недели, если концентрация калия в сыворотке крови оставалась $< 5,0$ ммоль/л. Во время 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%).

Первичной конечной точкой в исследовании EPHEBUS была общая смертность, а комбинированной конечной точкой - смертность или госпитализация по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. 14,4% пациентов, принимающих эплеренон, и 16,7% , принимающих плацебо, умерли (все причины), а 26,7% пациентов, принимающих эплеренон, и 30,0% пациентов, принимающих плацебо, соответствовали показателю комбинированной конечной точки смерти или госпитализации из-за сердечно-сосудистых заболеваний. В результате терапии эплереноном риск общей смертности (от любой причины) 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 смерти или госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний при приеме 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 начала терапии эплереноном была в первую очередь продемонстрирована для лиц в возрасте < 75 лет. Эффективность терапии у пациентов старше 75 лет не изучалась. Функциональная классификация по NYHA улучшилась или оставалась стабильной у статистически значимой большей доли пациентов, принимающих эплеренон, по сравнению с плацебо. Частота возникновения гиперкалиемии составила 3,4% в группе пациентов, принимающих эплеренон, по сравнению с 2,0% в группе пациентов, принимающих плацебо ($p < 0,001$). Частота возникновения гипокалиемии составила 0,5% и 1,5% в группе пациентов, принимающих эплеренон и плацебо ($p < 0,001$), соответственно.

В клиническом исследовании EMPHASIS-HF было изучено влияние эплеренона при добавлении к стандартной терапии у пациентов с систолической сердечной недостаточностью и умеренными клиническими проявлениями (функциональный класс II по классификации NYHA).

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

01 февраля 2019 г.

стр. 2 из 13

9356 - 2019

В исследование были включены пациенты в возрасте 55 лет и старше, у которых в дополнение к длительности QRS > 130 мсек наблюдалось снижение фракции выброса ЛЖ $\leq 30\%$ или $\leq 35\%$, и они либо были госпитализированы по причинам сердечно-сосудистых заболеваний за 6 месяцев до включения в исследование, либо имели уровень натрийуретического пептида В-типа (BNP) в плазме не менее 250 пг/мл или уровень N-концевого про-BNP в плазме не менее 500 пг/мл у мужчин (750 пг/мл у женщин). Терапию эплереноном 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 составлял $< 5,0$ ммоль/л. Также, если оценочная скорость клубочковой фильтрации (GFR) составляла 30-49 мл/мин/1,73 м², прием эплеренона начинали с дозы 25 мг через сутки и увеличивали до 25 мг 1 раз в сутки.

В общей сложности было рандомизировано 2737 пациентов (двойной слепой метод) для лечения эплереноном или плацебо, одновременно с базисной терапией диуретиками (85%), иАПФ (78%), блокаторами рецепторов ангиотензина II (19%), бета-блокаторами (87%), антитромботическими лекарственными средствами (88%), средствами для снижения уровня липидов (63%) и гликозидами наперстянки (27%). Средний показатель фракции выброса ЛЖ составлял ~26%, а средняя длительность QRS составляла ~122 мсек. Большинство пациентов (83,4%), принимающих участие в исследовании, ранее были госпитализированы по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в течение 6 месяцев до рандомизации, при этом 50% случаев были вызваны сердечной недостаточностью. Приблизительно у 20% пациентов были имплантируемые дефибрилляторы или сердечная ресинхронизирующая терапия.

Первичная конечная точка, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализация по поводу сердечной недостаточности, достигнута у 249 (18,3%) пациентов, принимающих эплеренон, и у 356 (25,9%) пациентов, принимающих плацебо, (относительный риск 0,63, 95% ДИ, 0,54-0,74, $p < 0,001$). Действие эплеренона на исходные конечные точки было одинаковым во всех заранее определенных подгруппах.

Вторичная конечная точка – смертность от всех причин достигнута у 171 (12,5%) пациентов, принимающих эплеренон, и у 213 (15,5%) пациентов, принимающих плацебо, (относительный риск 0,76, 95% ДИ, 0,62-0,93, $p = 0,008$). Смертность по причине сердечно-сосудистых заболеваний была зарегистрирована у 147 (10,8%) и 185 (13,5%) пациентов, принимающих эплеренон и плацебо, соответственно (относительный риск 0,76, 95% ДИ, 0,61-0,94, $p = 0,01$).

Во время исследования у 158 (11,8%) пациентов, принимающих эплеренон, и у 96 (7,2%) пациентов, принимающих плацебо, ($p < 0,001$) была зарегистрирована гиперкалиемия (уровень калия в крови $> 5,5$ ммоль/л). Частота возникновения гипокалиемии, определяемой как уровень калия в сыворотке $< 4,0$ ммоль/л, была статистически ниже в группе эплеренона по сравнению с плацебо (38,9% для эплеренона по сравнению с 48,4% для плацебо, $p < 0,0001$).

ЭКГ

В исследовании по изучению динамики ЭКГ у 147 здоровых добровольцев существенное влияние эплеренона на частоту сердечных сокращений (ЧСС), длительность интервалов QRS, интервал QT или PR не наблюдалось.

Пациенты детского возраста

Воздействие эплеренона на детей с сердечной недостаточностью не изучалось.

В 10-недельном исследовании пациентов педиатрической группы с гипертензией (возраст от 4 до 16 лет, $n = 304$) эплеренон в дозах (от 25 мг до 100 мг в день), которые вызывали воздействие, аналогичное таковому у взрослых, не показал эффективности в снижении

кровяного давления. Профиль безопасности в 1-летнем исследовании безопасности для педиатрической популяции с участием 149 пациентов (возраст от 5 до 17 лет) был аналогичен профилю безопасности для взрослых. Воздействие эплеренона на пациентов с артериальной гипертензией младше 4 лет не изучалось, поскольку исследование в более старшей педиатрической популяции показало отсутствие эффективности. Любое (долгосрочное) воздействие на гормональное состояние у детей не изучалось.

Фармакокинетика

Всасывание

Абсолютная биодоступность эплеренона составляет 69% после приема 100 мг внутрь в виде таблетки. Максимальные концентрации в плазме достигаются примерно через 1,5-2 часа. Пиковые концентрации в плазме (C_{max}) и площадь под кривой (AUC) линейно зависят от дозы в диапазоне от 10 мг до 100 мг и нелинейно в дозе выше 100 мг. Равновесное состояние достигается в течение 2 дней. Прием пищи не влияет на всасывание эплеренона.

Распределение

Эплеренон примерно на 50% связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альфа-1-кислыми гликопротеинами. Видимый объем распределения в стабильном состоянии составляет 42-90 л. Эплеренон не связывается с эритроцитами.

Метаболизм

Метаболизм эплеренона осуществляется в основном под действием изофермента CYP3A4. Активные метаболиты эплеренона в человеческой плазме крови не обнаружены.

Выведение

Менее 5% дозы эплеренона выводится в неизменном виде через почки или кишечник. После однократного перорального приема радиоактивно меченого эплеренона примерно 32% дозы выводилось из организма через кишечник, а около 67% - через почки. Период полувыведения эплеренона составляет от 3 до 6 часов. Видимый клиренс из плазмы крови составляет приблизительно 10 л/час.

Особые группы пациентов

Возраст, пол и раса

Фармакокинетика эплеренона в дозе 100 мг 1 раз в сутки изучалась у пожилых пациентов (≥ 65 лет), у мужчин и женщин, и у пациентов негроидной расы. Фармакокинетика эплеренона существенно не отличалась у мужчин и женщин. В равновесном состоянии у пожилых пациентов наблюдалось увеличение C_{max} (22%) и AUC (45%) по сравнению с более молодыми пациентами (от 18 до 45 лет). В равновесном состоянии C_{max} была на 19% ниже, а AUC на 26% ниже у пациентов негроидной расы.

Пациенты детского возраста

Фармакокинетическая модель для концентраций эплеренона в двух исследованиях у 51 пациента педиатрической группы с гипертензией в возрасте от 4 до 16 лет показала, что масса тела пациента оказывает статистически значимое влияние на объем распределения эплеренона, но не на его клиренс. Предполагается, что объем распределения эплеренона и пиковое воздействие у пациента с большей массой тела будет аналогичным таковому у взрослого человека с аналогичной массой тела; у пациента с массой 45 кг объем распределения примерно на 40% ниже и прогнозируется, что пиковое воздействие будет выше, чем у типичного взрослого. Терапию эплереноном пациентов педиатрической

группы начинали с 25 мг 1 раз в сутки и увеличивали до 25 мг 2 раза в день через 2 недели и, в конечном итоге, до 50 мг 2 раза в день, если это было клинически показано. При этих дозах наиболее высокие наблюдаемые концентрации эплеренона у пациентов педиатрической группы не были существенно выше, чем у взрослых, начинавших прием с 50 мг 1 раз в день.

Почечная недостаточность

Фармакокинетику эплеренона оценивали у пациентов с почечной недостаточностью различной степени тяжести и у пациентов, находящихся на гемодиализе. По сравнению с пациентами контрольной группы, у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью выявили увеличение равновесных AUC и C_{max} на 38% и 24% соответственно, а у пациентов, находящихся на гемодиализе – их снижение на 26% и 3% соответственно. Корреляция между клиренсом эплеренона из плазмы крови и клиренсом креатинина не обнаружена. Эплеренон не выводился при гемодиализе (см. «Меры предосторожности»).

Печеночная недостаточность

Фармакокинетику эплеренона в дозе 400 мг исследовали у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (класс В по классификации Чайлда-Пью) по сравнению со здоровыми добровольцами. Равновесные показатели C_{max} и AUC эплеренона были увеличены на 3,6% и 42% соответственно. Поскольку использование эплеренона не исследовали у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, применение эплеренона у этой группы пациентов противопоказано.

Сердечная недостаточность

Фармакокинетику эплеренона в дозе 50 мг оценивали у пациентов с сердечной недостаточностью (II-IV по классификации NYHA). Равновесные AUC и C_{max} у пациентов с сердечной недостаточностью были на 38 и 30% выше, соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами, сопоставимыми по возрасту, весу и полу. В соответствии с этими результатами популяционный фармакокинетический анализ эплеренона на основе подгруппы пациентов из исследования EPHEBUS указывает на то, что клиренс эплеренона у пациентов с сердечной недостаточностью сходен с клиренсом у здоровых пожилых пациентов.

Доклинические данные по безопасности

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

В повторных исследованиях токсичности дозы наблюдалась атрофия простаты у крыс и собак на уровнях воздействия, несколько превышающих уровни клинического воздействия. Изменения простаты не были связаны с неблагоприятными функциональными последствиями. Клиническая значимость данной информации не установлена.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- в дополнение к стандартной терапии, включающей бета-блокаторы, для снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов со стабильной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса ЛЖ $\leq 40\%$) и клиническими признаками сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ).

- в дополнение к стандартной терапии для снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у взрослых пациентов с хронической сердечной недостаточностью функционального класса II по классификации NYHA и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса ЛЖ $\leq 30\%$).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ лекарственного препарата.
- Содержание калия в сыворотке крови в начале лечения $>5,0$ ммоль/л.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин)
- Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлда-Пью)
- Прием калийсберегающих диуретиков или сильных ингибиторов СYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин и нефазодон) (см. «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»)
- Одновременное применение эплеренона с иАПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Дозы

Прием пищи не влияет на всасывание препарата ЭЛИТАРЕН.

Для индивидуального подбора дозы имеются дозировки 25 мг и 50 мг.

Максимальная суточная доза составляет 50 мг 1 раз в сутки.

Для пациентов с сердечной недостаточностью после ИМ

Рекомендуемая поддерживающая доза эплеренона составляет 50 мг 1 раз в сутки. Лечение следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки и увеличивать ее до целевой дозы в 50 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель с учетом концентрации калия в сыворотке крови (см. Таблицу 1). Терапию эплереноном рекомендуется начинать в течение 3-14 дней после острого ИМ.

Для пациентов с хронической сердечной недостаточностью класса II по классификации NYHA

Лечение следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки и увеличивать ее до 50 мг 1 раз в сутки предпочтительно в течение 4 недель с учетом концентрации калия в сыворотке крови (см. Таблицу 1).

Пациентам с содержанием калия в сыворотке $>5,0$ ммоль/л не следует начинать прием эплеренона (см. «Противопоказания»).

Следует контролировать концентрацию калия в сыворотке крови перед началом терапии препаратом ЭЛИТАРЕН, в течение первой недели и через месяц после начала лечения и при изменении дозы препарата. В дальнейшем необходимо периодически контролировать концентрацию калия в сыворотке крови.

После начала лечения дозу следует регулировать на основании уровня калия в сыворотке крови, как показано в таблице 1.

Таблица 1: Таблица подбора дозы после начала лечения

Концентрация калия в сыворотке крови (ммоль/л)	Действие	Корректировка 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	Не требуется корректировка дозы
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 – отмена препарата
≥6,0	Отмена препарата	Не применимо

После отмены препарата в связи с повышением концентрации калия в сыворотке крови ≥6,0 ммоль/л прием препарата можно возобновить в дозе 25 мг через день, когда уровень калия в сыворотке крови составит <5,0 ммоль/л.

Пациенты детского возраста

Безопасность и эффективность эплеренона у детей и подростков не установлены.

Пожилые пациенты

Коррекция начальной дозы у пожилых пациентов не требуется. В связи с возрастным снижением функции почек у пожилых пациентов повышается риск развития гиперкалиемии. Этот риск может увеличиваться при наличии сопутствующего заболевания, способствующего увеличению концентрации эплеренона в сыворотке крови, в частности, при печеночной недостаточности от легкой до умеренной степени тяжести. Рекомендуется периодический контроль уровня калия в сыворотке крови (см. «Меры предосторожности»).

Нарушение функции почек

Для пациентов с нарушением функции почек легкой степени корректировка начальной дозы не требуется. Рекомендуется периодический контроль уровня калия в сыворотке крови с корректировкой дозы согласно таблице 1.

Пациентам с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) следует начинать прием препарата ЭЛИТАРЕН с дозы 25 мг через день, а дозу следует корректировать в зависимости от уровня калия (см. Таблицу 1). Рекомендуется периодически контролировать концентрацию калия в сыворотке крови (см. «Меры предосторожности»).

Данные для пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин при сердечной недостаточности после ИМ отсутствуют. Этим пациентам следует принимать эплеренон с осторожностью. Дозы выше 25 мг 1 раз в день для пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин не изучались.

Прием препарата ЭЛИТАРЕН пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) противопоказан (см. «Противопоказания»).

Препарат ЭЛИТАРЕН не удаляется при гемодиализе.

Печеночная недостаточность

Пациентам с нарушением функции печени от легкой до умеренной степени тяжести корректировка начальной дозы не требуется. Из-за повышенного системного воздействия эплеренона на таких пациентов, рекомендуется проводить регулярный контроль уровня калия в сыворотке крови, особенно у пожилых пациентов (см. «Меры предосторожности»).

Сопутствующая терапия

При одновременном приеме препаратов, оказывающих слабое или умеренно выраженное

ингибирующее действие на CYP3A4, например, с амиодароном, дилтиаземом и верапамилом, прием препарата ЭЛИТАРЕН можно начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки, при этом доза последнего не должна превышать 25 мг 1 раз в сутки (см. «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В двух исследованиях (EPHESUS и EMPHASIS-HF) общая частота возникновения нежелательных явлений, связанных с эплереноном, была сходной с плацебо.

Ниже приводятся нежелательные явления (НЯ), которые могли быть связаны с лечением, а также серьезные НЯ, частота которых сопоставима с частотой нежелательных и серьезных нежелательных явлений в группе плацебо, или которые наблюдали в послерегистрационный период. НЯ перечислены по системам организма и частоте. Частота определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) или частота неизвестна (не может быть оценена на основании доступных данных).

Таблица 2: Частота возникновения НЯ в плацебо-контролируемых исследованиях эплеренона

Класс системы органов	Частота	Нежелательные явления
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	Гиперкалиемию (см. «Противопоказания» и «Меры предосторожности»), гиперхолестеринемия
	Нечасто	Гипонатриемия, обезвоживание, гипертриглицеридемия
Психические нарушения	Часто	Бессонница
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение, обморок, головная боль
	Нечасто	Гипестезия
Нарушения со стороны сердца	Часто	Левожелудочковая недостаточность, фибрилляция предсердий
	Нечасто	Тахикардия
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Гипотензия
	Нечасто	Артериальный тромбоз конечностей, ортостатическая гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Кашель
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Диарея, тошнота, запор, рвота
	Нечасто	Вздутие кишечника
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь, зуд
	Нечасто	Гипергидроз, отёк Квинке
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	Мышечные спазмы, боли в спине
	Нечасто	Боль в костях и мышцах
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих	Часто	Нарушение функции почек (см. «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с

путей		другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Холецистит
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной желез	Нечасто	Гинекомастия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Астения
	Нечасто	Чувство общего недомогания
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Увеличение уровня мочевины и креатинина в крови
	Нечасто	Ингибирование рецепторов эпидермального фактора роста, повышение уровня глюкозы в крови

В исследовании EPNESUS наблюдалось значительно большее число случаев инсульта у пациентов пожилого возраста (≥ 75 лет). Однако не было статистически значимой разницы между частотой возникновения инсульта у пациентов, принимающих эплеренон (30) и плацебо (22). В исследовании EMPHASIS-HF количество случаев инсульта у пожилых пациентов (≥ 75 лет) составило 9 в группе эплеренона и 8 в группе плацебо.

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственного средства.

Пациенту, если у него возникают какие-либо нежелательные реакции, рекомендуется проконсультироваться с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в инструкции по применению препарата. Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаи передозировки эплереноном у людей не описаны.

Наиболее вероятным проявлением передозировки может считаться выраженное снижение АД и гиперкалиемия.

Эплеренон не выводится при гемодиализе. Установлено, что эплеренон интенсивно связывается углем. При развитии выраженного снижения АД необходимо назначить поддерживающее лечение. В случае развития гиперкалиемии показана стандартная терапия.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Гиперкалиемия

При терапии 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 мониторинг содержания калия рекомендуется проводить пациентам с

повышенным риском развития гиперкалиемии, например, пожилым пациентам, пациентам с почечной недостаточностью (см. раздел «Способ применения и дозы») и сахарным диабетом. Назначение препаратов калия после начала терапии эплереноном не рекомендуется из-за повышенного риска развития гиперкалиемии. Было показано, что снижение дозы эплеренона приводит к снижению содержания калия в сыворотке крови. В одном исследовании было показано, что добавление гидрохлортиазида к терапии эплереноном препятствовало увеличению содержания калия в сыворотке крови.

Риск развития гиперкалиемии может увеличиваться при совместном применении эплеренона с иАПФ или БРА. Не следует использовать комбинацию иАПФ и БРА с эплереноном (см. разделы «Передозировка» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек, в том числе диабетической микроальбуминурией, рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови. Риск развития гиперкалиемии увеличивается при снижении функции почек. Хотя число пациентов с сахарным диабетом 2 типа и микроальбуминурией в исследованиях эффективности и увеличения выживаемости при лечении эплереноном пациентов с сердечной недостаточностью после острого инфаркта миокарда (EPHESUS) ограничено, однако, у этого небольшого числа пациентов наблюдалось увеличение частоты гиперкалиемии. Поэтому у таких пациентов лечение следует проводить с осторожностью. Эплеренон не удаляется при гемодиализе.

Нарушение функции печени

У пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) увеличение содержания калия в сыворотке крови выше 5,5 ммоль/л не наблюдалось. У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени следует проводить регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови. Применение эплеренона у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не изучалось, и поэтому его применение противопоказано (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Противопоказания»).

Индукторы цитохрома CYP3A4

Одновременное применение эплеренона с сильными индукторами цитохрома CYP3A4 не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).

Литий содержащие препараты, циклоспорин, такролимус

Совместное применение эплеренона с циклоспорином, такролимусом и препаратами, содержащими литий, следует избегать (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»).

Лактоза

Таблетки препарата ЭЛИТАРЕН содержат в составе лактозу, поэтому их не следует назначать больным с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Фармакодинамические взаимодействия

Калийсберегающие диуретики или добавки калия

Из-за повышенного риска развития гиперкалиемии эплеренон не следует назначать пациентам, принимающим другие калийсберегающие диуретики и добавки калия (см. «Противопоказания»). Калийсберегающие диуретики также могут усилить действие антигипертензивных средств и других диуретиков.

Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II

При применении эплеренона с иАПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II следует тщательно контролировать концентрацию калия в сыворотке крови и функцию почек, особенно у пациентов с нарушением функции почек, в т.ч. у пожилых пациентов. Не следует применять тройную комбинацию иАПФ и АРА II с эплереноном.

Литий

Взаимодействие эплеренона с препаратами лития не изучалось. Однако у больных, получавших препараты лития в сочетании с диуретиками и иАПФ, описаны случаи повышения концентрации и интоксикации литием. Следует избегать совместного приема эплеренона и лития. Если подобная комбинация необходима, целесообразно контролировать концентрации лития в плазме крови (см. «Меры предосторожности»).

Циклоспорин, такролимус

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

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

Лечение НПВП может привести к острой почечной недостаточности, оказывая прямое воздействие на клубочковую фильтрацию, особенно у пациентов с повышенным риском (пожилые и/или пациенты с обезвоживанием). При совместном лечении эплереноном и НПВП пациенты должны принимать достаточное количество жидкости и до начала лечения необходимо провести контроль функции почек.

Триметоприм

Совместное применение триметоприма с эплереноном увеличивает риск возникновения гиперкалиемии. Рекомендуется контролировать концентрацию калия в сыворотке крови и функцию почек, особенно у пациентов с почечной недостаточностью и у пожилых пациентов.

Альфа-1-адреноблокаторы (например, празозин, альфузозин)

При совместном применении альфа-1-адреноблокаторов с эплереноном может усилиться гипотензивный эффект и/или риск развития постуральной гипотензии. Рекомендуется контролировать АД.

Трициклические антидепрессанты, нейролептики, амифостин, баклофен

Совместный прием этих лекарственных средств с эплереноном может потенциально увеличить антигипертензивный эффект и риск развития постуральной гипотензии.

Глюкокортикоиды, тетракозактид

9356 - 2019

Совместный прием этих лекарственных средств с эплереноном может привести к ослаблению антигипертензивного эффекта (задержка натрия и жидкости).

Фармакокинетические взаимодействия

Исследования *in vitro* показывают, что эплеренон не является ингибитором изоферментов CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4. Эплеренон не является субстратом или ингибитором Р-гликопротеина.

Дигоксин

AUC дигоксина при совместном применении с эплереноном увеличивается на 16% (90% ДИ: 4% - 30%) при совместном приеме с эплереноном. Необходимо соблюдать осторожность, если дигоксин применяется в дозах, близких к максимальным терапевтическим.

Варфарин

Клинически значимых фармакокинетических взаимодействий с варфарином не наблюдалось. Необходимо соблюдать осторожность, если доза варфарина находится вблизи верхнего предела терапевтического диапазона.

Субстраты CYP3A4

Результаты фармакокинетических исследований с использованием зондов-субстратов CYP3A4, то есть мидазолама и цизаприда, не показали значительных фармакокинетических взаимодействий, при совместном применении с эплереноном.

Ингибиторы CYP3A4

- *Сильные ингибиторы CYP3A4*: При совместном приеме эплеренона с препаратами, ингибирующими CYP3A4, могут возникать значимые фармакокинетические взаимодействия. Сильный ингибитор CYP3A4 (кетоконазол в дозе 200 мг 2 раза в сутки) приводил к увеличению AUC эплеренона на 441%. Совместный прием эплеренона с сильными ингибиторами CYP3A4, такими как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин и нефазадон, противопоказан (см. «Противопоказания»).

- *Слабые и умеренные ингибиторы CYP3A4*: Совместное применение с эритромицином, саквинавиром, амиодароном, дилтиаземом, верапамиллом или флуконазолом сопровождалось значимым фармакокинетическим взаимодействием с увеличением AUC в пределах от 98% до 187%. Поэтому доза эплеренона не должна превышать 25 мг 1 раз в сутки при совместном приеме с ингибиторами CYP3A4 легкой или умеренной степени (см. «Способ применения и дозы»).

Индукторы CYP3A4

Совместный прием зверобоя продырявленного (сильный индуктор изофермента CYP3A4) с эплереноном вызывал снижение AUC последнего на 30%. Более выраженное снижение AUC эплеренона может наблюдаться при приеме более сильных индукторов CYP3A4, таких как рифампицин. Из-за риска снижения эффективности эплеренона совместное применение сильных индукторов CYP3A4 (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, зверобой продырявленный) не рекомендуется (см. «Меры предосторожности»).

Антациды

01 февраля 2019 г.

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

стр. 12 из 13

Элитарен таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг и 50 мг – текст инструкции по медицинскому применению (одновременно листка-вкладыша)

УД-РБ
9356 - 2019

Основываясь на результатах фармакокинетического клинического исследования, значимого взаимодействия антацидов с эплереноном при совместном применении не наблюдалось.

ФЕРТИЛЬНОСТЬ, БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Беременность

Данные о применении эплеренона у беременных женщин ограничены. Исследования на животных не указывают на прямые или косвенные нежелательные явления в отношении беременности, развития эмбрионов, родов и постнатального развития. Следует соблюдать осторожность при назначении эплеренона беременным женщинам.

Лактация

Сведений о выведении эплеренона после приема внутрь с грудным молоком нет. Однако доклинические данные показывают, что эплеренон и/или метаболиты присутствуют в грудном молоке крыс, а детёныши крыс, подвергшиеся воздействию этим путём, развиваются нормально. Возможные нежелательные эффекты эплеренона у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, неизвестны, поэтому целесообразно или прекратить кормление грудью, или отменить препарат, в зависимости от его важности для матери.

Фертильность

Данные о воздействии эплеренона на репродуктивную функцию человека отсутствуют.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ

Влияние эплеренона на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не изучалось. Эплеренон не вызывает сонливость или нарушение когнитивной функции, но при управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует учитывать, что во время лечения может возникать головокружение.

Упаковка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг и 50 мг.

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Лекарственный препарат не требует специальных условий хранения.

Срок годности

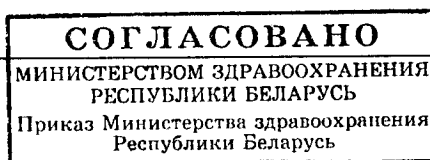
3 года.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Информация о производителе: Салютас Фарма ГмБХ, Отто-фон-Гюрике-Аллее 1, 39179, Барлебен, Германия.

01 февраля 2019 г.



стр. 13 из 13