

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

### **1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Риолма, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Риолма, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

### **2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: эплеренон.

Риолма, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, натрий (см. разделы 4.3., 4.4.).

Риолма, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, натрий (см. разделы 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ указан в разделе 6.1.

### **3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Риолма, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «25» на одной стороне.

Риолма, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «50» на одной стороне.

### **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

#### **4.1. Показания к применению**

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

- В дополнение к стандартной оптимальной терапии с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у взрослых пациентов с сердечной недостаточностью (хронической) II функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и систолической дисфункцией левого желудочка ( $ФВ \leq 30\%$ ) (см. раздел 5.1.).

## 4.2. Режим дозирования и способ применения

### Режим дозирования

Для индивидуальной коррекции дозы препарата доступны дозировки 25 мг и 50 мг. Максимальная доза составляет 50 мг в сутки.

#### *Пациенты с сердечной недостаточностью после перенесенного ИМ*

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

#### *Пациенты с сердечной недостаточностью (хронической) II ФК по NYHA*

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

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

Перед началом, в течение первой недели и через 1 месяц после начала лечения эплереноном или коррекции его дозы следует определять концентрацию калия в сыворотке крови. При необходимости ее следует периодически определять и далее.

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

**Таблица 1. Коррекция дозы препарата после начала лечения**

| Содержание калия в сыворотке крови (ммоль/л) | Действие        | Коррекция дозы                               |
|----------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------|
| < 5,0                                        | Увеличение дозы | с 25 мг через день до 25 мг 1 раз в сутки    |
|                                              |                 | с 25 мг 1 раз в сутки до 50 мг 1 раз в сутки |

|         |                     |                                                 |
|---------|---------------------|-------------------------------------------------|
| 5,0–5,4 | Поддерживающая доза | доза остается прежней                           |
| 5,5–5,9 | Снижение дозы       | с 50 мг 1 раз в сутки до 25 мг 1 раз в сутки    |
|         |                     | с 25 мг 1 раз в сутки до 25 мг через день       |
|         |                     | с 25 мг через день – временная отмена препарата |
| ≥ 6,0   | Отмена препарата    | Не применимо                                    |

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

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

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

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с легкой степенью нарушения функции почек коррекции начальной дозы не требуется. Рекомендуется периодически определять содержание калия в сыворотке крови с коррекцией дозы согласно таблице 1.

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

Опыта применения эплеренона у пациентов с сердечной недостаточностью после перенесенного ИМ и КК < 50 мл/мин нет. Следует с осторожностью применять препарат у таких пациентов (см. раздел 4.4.). У пациентов с КК < 50 мл/мин применение эплеренона в дозе выше 25 мг 1 раз в сутки не исследовалось (см. раздел 4.4.).

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

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

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

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени применение препарата Риолма противопоказано (см. раздел 4.3.).

#### *Сопутствующая терапия*

При одновременном применении препаратов, оказывающих слабое или умеренно выраженное ингибирующее действие на изофермент CYP3A4, например, эритромицина, саквинавира, амиодарона, дилтиазема, верапамила и флуконазола, лечение препаратом Риолма следует проводить в дозе 25 мг 1 раз в сутки. Доза не должна превышать 25 мг 1 раз в сутки (см. раздел 4.5.).

#### Дети

Безопасность и эффективность эплеренона у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Имеющиеся на настоящее время данные приведены в разделах 5.1. и 5.2.

#### Способ применения

Внутрь, независимо от времени приема пищи. Эплеренон можно принимать как вместе с пищей, так и натощак (см. раздел 5.2.).

### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к эплеренону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Клинически значимая гиперкалиемия.
- Содержание калия в сыворотке крови в начале лечения  $> 5,0$  ммоль/л.
- Тяжелая почечная недостаточность ( $КК < 30$  мл/мин).
- Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью).
- Одновременный прием калийсберегающих диуретиков или мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, например, итраконазола, кетоконазола, ритонавира, нелфинавира, кларитромицина, телитромицина и нефазодона (см. раздел 4.5.).
- Редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы (см. раздел 4.4.).
- Возраст до 18 лет (опыт клинического применения отсутствует).

### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

#### С осторожностью

Сахарный диабет 2 типа и микроальбуминурия (см. подраздел «Особые указания»); применение у пациентов пожилого возраста; нарушение функции почек (КК < 50 мл/мин); одновременное применение эплеренона и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II), мощных индукторов изофермента CYP3A4, препаратов, содержащих литий, циклоспорина или такролимуса, дигоксина и варфарина в дозах, близких к максимальным терапевтическим (см. подраздел «Особые указания» и раздел 4.5.).

Не следует применять тройную комбинацию ингибитора АПФ и АРА II с эплереноном.

#### Особые указания

##### *Гиперкалиемия*

При лечении эплереноном может развиваться гиперкалиемия, которая обусловлена его механизмом действия. В начале лечения и при изменении дозы препарата у всех пациентов следует контролировать содержание калия в сыворотке крови.

В дальнейшем периодический контроль содержания калия рекомендуется проводить пациентам с повышенным риском развития гиперкалиемии, например, пациентам пожилого возраста, пациентам с почечной недостаточностью (см. раздел 4.2.) и сахарным диабетом. Учитывая повышенный риск развития гиперкалиемии, назначение препаратов калия после начала лечения эплереноном не рекомендуется. Снижение дозы препарата Риолма приводит к снижению содержания калия в сыворотке крови. В одном исследовании добавление гидрохлоротиазида к эплеренону препятствовало увеличению содержания калия в сыворотке крови.

##### *Нарушение функции почек*

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

##### *Нарушение функции печени*

У пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) увеличения содержания калия в сыворотке крови более

5,5 ммоль/л выявлено не было. В связи с повышенной экспозицией эплеренона у пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени тяжести следует проводить частый и регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови, особенно у пожилых пациентов. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени эплеренон не изучался, поэтому его применение противопоказано (см. раздел 4.3.).

#### *Индукторы изофермента CYP3A4*

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

#### *Циклоспорин, такролимус, препараты, содержащие литий*

Во время лечения эплереноном следует избегать назначения этих средств (см. раздел 4.5.).

#### Вспомогательные вещества

##### *Лактозы моногидрат*

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

##### *Натрий*

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

#### Фармакодинамические взаимодействия

##### *Калийсберегающие диуретики и препараты калия*

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

##### *Препараты, содержащие литий*

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

##### *Циклоспорин, такролимус*

Циклоспорин и такролимус могут вызвать нарушение функции почек и повысить риск развития гиперкалиемии. Следует избегать одновременного применения эплеренона и

циклоспорина или такролимуса. Если во время лечения эплереноном потребуется назначение циклоспорина или такролимуса, рекомендуется тщательно контролировать содержание калия в сыворотке крови и функцию почек (см. раздел 4.4.).

#### *Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)*

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

#### *Триметоприм*

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

#### *Ингибиторы АПФ и АРА II*

При применении эплеренона с ингибиторами АПФ или АРА II следует тщательно контролировать содержание калия сыворотки крови. Подобная комбинация может привести к увеличению риска развития гиперкалиемии, особенно у пациентов с нарушением функции почек, в т. ч. у пациентов пожилого возраста. Не следует применять тройную комбинацию ингибитора АПФ и АРА II с эплереноном.

#### *Альфа<sub>1</sub>-адреноблокаторы (празозин, альфузозин)*

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

#### *Трициклические антидепрессанты, нейролептики, амифостин, баклофен*

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

#### *Глюкокортикоиды, тетракозактид*

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

#### Фармакокинетические взаимодействия

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

### *Дигоксин*

Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) дигоксина при одновременном применении с эплереноном увеличивается на 16 % (90 % ДИ: 4 %–30 %). Необходимо соблюдать осторожность, если дигоксин применяется в дозах, близких к максимальным терапевтическим.

### *Варфарин*

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

### *Субстраты изофермента CYP3A4*

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

### *Ингибиторы изофермента CYP3A4*

#### *Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4*

При применении эплеренона со средствами, ингибирующими изофермент CYP3A4, возможно значимое фармакокинетическое взаимодействие. Мощный ингибитор изофермента CYP3A4 (кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки) вызывал увеличение AUC эплеренона на 441 %. Одновременное применение эплеренона с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин и нефазодон, противопоказано (см. раздел 4.3.).

#### *Слабые и умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4*

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

### *Индукторы изофермента CYP3A4*

Одновременный прием препаратов, содержащих Зверобой продырявленный (мощный индуктор изофермента CYP3A4) с эплереноном вызывал снижение AUC последнего на 30 %. При применении более мощных индукторов изофермента CYP3A4, таких как рифампицин, возможно более выраженное снижение AUC эплеренона. Учитывая возможное снижение эффективности эплеренона, одновременное применение мощных индукторов изофермента CYP3A4 (рифампицина, карбамазепина, фенитоина,



фенобарбитала, препаратов, содержащих Зверобой продырявленный) не рекомендуется (см. раздел 4.4.).

#### *Антациды*

На основании фармакокинетического клинического исследования значительного взаимодействия антацидов с эплереноном при их одновременном применении не предполагается.

### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

#### Беременность

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

#### Лактация

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

#### Фертильность

Данные о влиянии препарата на фертильность отсутствуют.

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

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

### **4.8. Нежелательные реакции**

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

### Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные явления распределены в соответствии с системно-органным классом и по частоте: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

| Системно-органный класс                                                        | Частота | Нежелательные эффекты                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------------------------------------------------------|
| Инфекции и инвазии                                                             | Нечасто | Пиелонефрит, инфекция, фарингит                                |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы                             | Нечасто | Эозинофилия                                                    |
| Эндокринные нарушения                                                          | Нечасто | Гипотиреоз                                                     |
| Нарушения метаболизма и питания                                                | Часто   | Гиперкалиемия, гиперхолестеринемия                             |
|                                                                                | Нечасто | Гипонатриемия, дегидратация, гипертриглицеридемия              |
| Психические нарушения                                                          | Часто   | Бессонница                                                     |
| Нарушения со стороны нервной системы                                           | Часто   | Обморок, головокружение, головная боль                         |
|                                                                                | Нечасто | Гипестезия                                                     |
| Нарушения со стороны сердца                                                    | Часто   | Левожелудочковая недостаточность, фибрилляция предсердий, ИМ   |
|                                                                                | Нечасто | Тахикардия                                                     |
| Нарушения со стороны сосудов                                                   | Часто   | Гипотензия                                                     |
|                                                                                | Нечасто | Тромбоз артерий нижних конечностей, ортостатическая гипотензия |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Часто   | Кашель                                                         |
| Желудочно-кишечные нарушения                                                   | Часто   | Диарея, тошнота, запор, рвота                                  |
|                                                                                | Нечасто | Метеоризм                                                      |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей                             | Нечасто | Холецистит                                                     |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                                   | Часто   | Сыпь, зуд                                                      |

|                                                                 |         |                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                 | Нечасто | Ангioneвротический отек, повышенное потоотделение                                                                                                                 |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани | Часто   | Мышечные спазмы, боль в спине                                                                                                                                     |
|                                                                 | Нечасто | Скелетно-мышечная боль                                                                                                                                            |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей                | Часто   | Нарушение функции почек                                                                                                                                           |
| Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез    | Нечасто | Гинекомастия                                                                                                                                                      |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                      | Часто   | Астения                                                                                                                                                           |
|                                                                 | Нечасто | Недомогание                                                                                                                                                       |
| Лабораторные и инструментальные данные                          | Часто   | Повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови                                                                                |
|                                                                 | Нечасто | Повышение концентрации остаточного азота мочевины, креатинина, снижение экспрессии рецептора эпидермального фактора роста, повышение концентрации глюкозы в крови |

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

*Российская Федерация*

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

#### **4.9. Передозировка**

Случаев передозировки эплеренона у человека не описано.

#### Симптомы

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

### Лечение

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

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамические свойства**

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

Код АТХ: C03DA04

### Фармакодинамические эффекты

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

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

Эффективность эплеренона изучали в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EPHESUS (Eplerenone Postacute myocardial infarction Heart failure Efficacy and Survival Study) у 6632 пациентов с острым ИМ, дисфункцией левого желудочка (ФВ < 40 %) и с клиническими признаками сердечной недостаточности. В течение 3–14 дней (в среднем 7 дней) после острого ИМ пациентам назначали эплеренон или плацебо в дополнение к стандартной терапии. Лечение начинали с дозы 25 мг 1 раз в сутки и к концу 4 недели увеличивали до 50 мг 1 раз в сутки, если содержание калия в сыворотке крови оставалось менее 5,0 ммоль/л. Во время исследования пациенты получали стандартную терапию с применением ацетилсалициловой кислоты (92 %), ингибиторов АПФ (90 %), бета-адреноблокаторов (83 %), нитратов (72 %), «петлевых» диуретиков (66 %) или ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) (60 %).

Первичной конечной точкой в исследовании была общая смертность, а комбинированной конечной точкой – смертность или госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. В результате терапии эплереноном риск общей смертности был снижен на 15 % (относительный риск 0,85; 95 % доверительный интервал (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.

В клиническое исследование EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) были включены 2737 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II ФК по классификации NYHA (New York Heart Association) и выраженной систолической дисфункцией (среднее значение ФВ левого желудочка в исследовании составило 26,1 %. Средний период наблюдения – 21 месяц. В группе активного лечения эплереноном перед включением пациенты принимали ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (94 %), бета-адреноблокаторы (86,6 %). Первичная конечная точка: смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализация по поводу сердечной недостаточности. Клиническое исследование EMPHASIS-HF продемонстрировало, что применение эплеренона в средней дозе  $39,1 \pm 13,8$  мг/сут (25–50 мг) у пациентов с ХСН II ФК по классификации NYHA снижает смертность, связанную с сердечно-сосудистыми заболеваниями на 37 % ( $p < 0,001$ ). Клиническая эффективность была продемонстрирована главным образом при применении эплеренона у пациентов в возрасте до 75 лет. Эффективность терапии у пациентов в возрасте старше 75 лет не изучалась.

### *Электрокардиография*

В исследованиях по изучению динамики электрокардиограммы (ЭКГ) у здоровых добровольцев существенного влияния эплеренона на частоту сердечных сокращений (ЧСС), длительность интервалов QRS, PR или QT не выявлено.

## **5.2. Фармакокинетические свойства**

### Абсорбция

Абсолютная биодоступность эплеренона составляет 69 % после приема 100 мг эплеренона внутрь в виде таблеток. Максимальная концентрация ( $C_{\max}$ ) в плазме крови достигается примерно через 1,5–2 часа.  $C_{\max}$  и AUC линейно зависят от дозы в диапазоне от 10 до 100 мг

и нелинейно – в дозе более 100 мг. Равновесное состояние достигается в течение 2 дней. Прием пищи не влияет на абсорбцию.

#### Распределение

Эплеренон примерно на 50 % связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альфа<sub>1</sub>-кислотной группой гликопротеинов. Расчетный объем распределения в равновесном состоянии составляет 42–90 л. Эплеренон преимущественно не связывается с эритроцитами.

#### Биотрансформация

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

#### Элиминация

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

#### Особые группы

##### *Возраст, пол и раса*

Фармакокинетика эплеренона в дозе 100 мг 1 раз в сутки изучалась у пациентов пожилого возраста ( $\geq 65$  лет), мужчин и женщин, а также у представителей негроидной расы. Фармакокинетика эплеренона существенно не отличалась у мужчин и женщин. В равновесном состоянии у пациентов пожилого возраста отмечалось повышение  $C_{\max}$  (22 %) и AUC (45 %) по сравнению с пациентами молодого возраста (18–45 лет). У представителей негроидной расы значение  $C_{\max}$  в равновесном состоянии было на 19 % ниже, а AUC – на 26 % ниже (см. раздел 4.2.).

##### *Почечная недостаточность*

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

##### *Печеночная недостаточность*

Фармакокинетику эплеренона в дозе 400 мг сравнивали у пациентов с нарушением функции печени средней степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) и у здоровых

добровольцев. Равновесные  $C_{\max}$  и AUC эплеренона были увеличены на 3,6 % и 42 % соответственно (см. раздел 4.2.). У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью эплеренон не изучался, поэтому его применение у этой группы пациентов не показано (см. раздел 4.3.).

#### *Сердечная недостаточность*

Фармакокинетику эплеренона в дозе 50 мг изучали у пациентов с сердечной недостаточностью (II–IV ФК по классификации NYHA). Равновесные AUC и  $C_{\max}$  у пациентов с сердечной недостаточностью были соответственно на 38 % и 30 % выше, чем у здоровых добровольцев, подобранных по возрасту, массе тела и полу. В соответствии с этими результатами популяционный фармакокинетический анализ эплеренона, основанный на подгруппе пациентов из исследования EPNESUS, указывает на то, что клиренс эплеренона у пациентов с сердечной недостаточностью сходен с таковым у здоровых пациентов пожилого возраста.

#### Дети

Популяционная фармакокинетическая модель на основе значений концентрации эплеренона из двух исследований с участием 51 пациента детского возраста с артериальной гипертензией в возрасте от 4 до 16 лет показала, что масса тела пациента оказывает статистически значимое влияние на объем распределения эплеренона, но не на его клиренс. Предполагается, что объем распределения эплеренона и максимальное воздействие у пациента детского возраста с большей массой тела будут аналогичны таковым у взрослого с такой же массой тела; у пациента с массой тела менее 45 кг объем распределения будет примерно на 40 % ниже, а максимальное воздействие выше, чем у взрослого с типичной массой тела. Лечение эплереноном начинали в дозе 25 мг 1 раз в сутки у пациентов детского возраста, повышая дозу препарата до 25 мг 2 раза в сутки через 2 недели и в конечном итоге до 50 мг 2 раза в сутки при наличии клинических показаний. При приеме препарата в этих дозах самые высокие наблюдаемые значения концентрации эплеренона у пациентов детского возраста не были значительно выше, чем у взрослых, начавших получать эплеренон в дозе 50 мг 1 раз в сутки.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

#### Ядро:

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая, РН 101

Кроскармеллоза натрия

Гипромеллоза

Магния стеарат

Натрия лаурилсульфат

Оболочка пленочная:

Гипромеллоза

Титана диоксид (E171)

Макрогол-400

Полисорбат-80

Краситель железа оксид желтый (E172)

## **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

## **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

## **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальном блистере.

## **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

10 таблеток в блистере из комбинированного материала ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 1, 2, 3, 5, 9 или 10 блистеров (по 10 таблеток) вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

## **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним**

Нет особых требований к утилизации.

# **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

## **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Российская Федерация*



ООО «КРКА-РУС»,  
143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50  
Тел.: +7 (495) 994 70 70  
Факс: +7 (495) 994 70 78  
Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ЛП-№(000433)-(РГ-RU)

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

Дата первой регистрации: 17 ноября 2021 г.

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

30 января 2024 г.

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