

# ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЭПЛЕПРЕС

**Состав: действующее вещество:** эплеренон; 1 таблетка содержит эплеренона 25 мг или 50 мг; **вспомогательные вещества:** лактоза, моногидрат; целлюлоза микрокристаллическая; натрия кроскармеллоза; гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза); натрия лаурилсульфат; тальк; магния стеарат; оболочка: Opadry II Yellow 33G32799: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза); лактоза, моногидрат; полиэтиленгликоль; триацетин; титана диоксид (E 171); железа оксид желтый (E 172).

**Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Основные физико-химические свойства:** таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой от светлого коричневатого до светлого желтого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа.** Калийсберегающие диуретики. Антагонисты альдостерона. Эплеренон.

**Код АТХ** C03D A04.

**Фармакологические свойства.**

**Фармакодинамика.** Эплеренон имеет относительную селективность в связывании с рекомбинантными рецепторами человека к минералокортикоидам по сравнению с его взаимодействием с рекомбинантными рецепторами человека к глюкокортикоидам, прогестерону и андрогенам. Эплеренон препятствует связыванию рецепторов с альдостероном – важным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая принимает участие в регулировании артериального давления и задействована в патофизиологических механизмах развития сердечно-сосудистых заболеваний. Эплеренон приводит к стойкому повышению уровня ренина в плазме крови и уровня альдостерона в сыворотке крови, что совпадает с угнетением пути отрицательного обратного влияния альдостерона на секрецию ренина. При этом повышение активности ренина в плазме крови и уровня альдостерона в крови не приводит к угнетению действия эплеренона. При хронической сердечной недостаточности (классы II-IV по классификации NYHA) включение эплеренона в стандартную схему лечения приводило к ожидаемому дозозависимому повышению уровней альдостерона. В ходе исследований не было выявлено стойкого влияния эплеренона на частоту сердечных сокращений, длительность комплекса QRS или интервалов PR и QT.

**Дети.** Применение эплеренона детям с сердечной недостаточностью не исследовали. Исследований какого-либо (долговременного) влияния на гормональный статус детей не проводили.

**Фармакокинетика.** Абсорбция. Абсолютная биодоступность эплеренона неизвестна. Максимальная концентрация лекарственного средства в плазме крови достигается приблизительно через 2 часа. Максимальная концентрация в плазме крови (C<sub>max</sub>) и площадь под фармакокинетической кривой (AUC) изменяется пропорционально дозе в диапазоне 10-100 мг и менее чем дозопропорционально при применении доз свыше 100 мг. Равновесное состояние наступает в течение 2 дней от начала лечения. Пища не влияет на абсорбцию лекарственного средства. Распределение. Эплеренон связывается с белками плазмы крови

приблизительно на 50 и, главным образом, с  $\alpha$ 1-кислыми гликопротеинами. Предполагаемый объем распределения эплеренона в равновесном состоянии расценивают как такой, который равен  $50 \pm 7$  л. Эплеренон не склонен к связыванию с эритроцитами. Биотрансформация. Метаболизм эплеренона преимущественно осуществляется за счет фермента CYP3A4. В плазме крови человека не выявлено никаких активных метаболитов эплеренона. Выведение. Менее чем 5 дозы эплеренона выводится с мочой и калом в виде неизменного лекарственного средства. После перорального приема разовой дозы радиоактивно меченого лекарственного средства приблизительно 32 дозы было выведено из организма с калом и приблизительно 67 – с мочой. Период полувыведения эплеренона составляет около 3-5 часов. Предполагаемый клиренс из плазмы крови равен приблизительно 10 л/час. Применение особым группам пациентов. Возраст, пол и раса. Исследования фармакокинетики эплеренона при применении в дозе 100 мг 1 раз в сутки проводили у лиц пожилого возраста (от 65 лет), у мужчин и женщин, а также у представителей негроидной расы. Значительных отличий в фармакокинетику эплеренона у мужчин и женщин выявлено не было. У пациентов пожилого возраста в равновесном состоянии наблюдали повышение уровней  $C_{max}$  (22 и AUC (45 по сравнению с более молодыми пациентами (18-45 лет). У представителей негроидной расы в равновесном состоянии  $C_{max}$  была ниже на 19 а AUC – меньше на 26 (см. раздел «Способ применения и дозы»).

**Дети.** Установлено, что масса тела пациента имеет статистически значимое влияние на объем распределения эплеренона, но не на его выведение. Предполагается, что объем распределения эплеренона и экспозиция пика у пациентов с большей массой тела будут подобны таковым у взрослых с подобной массой тела. У пациентов с массой тела 45 кг объем распределения ниже (почти на 40 ; предполагается, что экспозиция пика будет выше, чем таковая у взрослых. Почечная недостаточность. Фармакокинетику эплеренона оценивали у пациентов с разными степенями нарушения почечной функции и у пациентов, которые находились на гемодиализе. У пациентов с тяжелой формой почечной недостаточности AUC и  $C_{max}$  в равновесном состоянии были повышены на 38 и 24 соответственно, по сравнению с контрольной группой. У пациентов, находившихся на гемодиализе, эти показатели были снижены на 26 и 3 соответственно, по сравнению с контрольной группой пациентов. Корреляции между клиренсом эплеренона из плазмы крови и клиренсом креатинина выявлено не было. Эплеренон не удаляется при помощи гемодиализа (см. раздел «Особенности применения»). Печеночная недостаточность. Фармакокинетику эплеренона в дозе 400 мг исследовали у пациентов с умеренными поражениями печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) и сравнивали результаты с результатами, полученными для пациентов без нарушения функции печени.  $C_{max}$  и AUC эплеренона в равновесном состоянии были повышены на 3,6 та 42 соответственно (см. раздел «Способ применения и дозы»). Поскольку исследований применения эплеренона для лечения пациентов с тяжелыми нарушениями функций печени не проводили, назначение эплеренона таким пациентам противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Сердечная недостаточность. Популяционный анализ фармакокинетики эплеренона свидетельствует, что клиренс эплеренона у пациентов с сердечной недостаточностью не отличается от клиренса этого лекарственного средства у здоровых добровольцев пожилого возраста. Клинические характеристики.

**Показания.** Дополнение к стандартному лечению с использованием бета-блокаторов с целью снижения риска заболеваемости и летальности, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у стабильных пациентов с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка  $\leq 40$  и клиническими признаками сердечной недостаточности после недавно перенесенного инфаркта миокарда. Дополнение к стандартной оптимальной терапии с целью снижения риска заболеваемости и летальности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у взрослых пациентов с сердечной недостаточностью II класса (хронической)

по классификации NYHA и дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка  $\leq 30$  (см. раздел «Фармакодинамика»).

**Противопоказания.** Гиперчувствительность к эплеренону или к любому из вспомогательных веществ. Уровень калия в сыворотке крови  $> 5$  ммоль/л на момент начала лечения. Почечная недостаточность тяжелой степени (расчетная скорость клубочковой фильтрации  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Лечение калийсберегающими мочегонными средствами, калийсодержащими добавками или мощными ингибиторами СYP3A4 (например итраконазолом, кетоконазолом, ритонавиром, нелфинавиром, кларитромицином, телитромицином и нефазодоном) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Одновременное применение эплеренона в тройной комбинации с ингибитором АПФ и блокатором рецепторов ангиотензина.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.** Фармакодинамические взаимодействия. Калийсберегающие мочегонные средства и калийсодержащие добавки. Эплеренон не следует назначать пациентам, получающим другие калийсберегающие мочегонные средства и калийсодержащие добавки, из-за повышенного риска развития гиперкалиемии (см. раздел «Противопоказания»). Под воздействием калийсберегающих мочегонных средств также может усиливаться действие гипотензивных лекарственных средств и других мочегонных препаратов. Ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина. При применении эплеренона в комбинации с ингибитором АПФ и/или блокатором рецепторов ангиотензина риск гиперкалиемии может увеличиваться. Рекомендуются осуществлять тщательный контроль за уровнем калия в сыворотке крови и показателями функций почек, особенно у пациентов с риском нарушения почечных функций, например у пациентов пожилого возраста. Эплеренон не следует применять одновременно в тройной комбинации с ингибитором АПФ и блокатором рецепторов ангиотензина (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Литий. Исследования взаимодействия эплеренона с литием не проводились. Вместе с тем, у пациентов, которые получали литий одновременно с ингибиторами АПФ и мочегонными средствами, были описаны случаи токсического действия лития (см. раздел «Особенности применения»). Следует избегать одновременного применения эплеренона и препаратов лития. Если нет возможности избежать применения этой комбинации, необходимо контролировать уровень лития в плазме крови (см. раздел «Особенности применения»). Циклоспорин, такролимус. Циклоспорин и такролимус могут повлечь нарушения функции почек и повысить риск развития гиперкалиемии. Следует избегать одновременного применения эплеренона и циклоспорина или такролимуса. При необходимости назначения циклоспорина и такролимуса в ходе лечения эплереноном рекомендуется тщательно контролировать уровень калия в сыворотке крови (см. раздел «Особенности применения»). Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). За счет непосредственного влияния на клубочковую фильтрацию лечение НПВС может привести к острой почечной недостаточности, особенно у пациентов, относящихся к группе повышенного риска (пожилой возраст и/или обезвоживание). Пациентам, получающим эплеренон и НПВС, до начала лечения следует обеспечить адекватный водный режим и контролировать функцию почек. Триметоприм. Одновременное назначение триметоприма и эплеренона повышает риск развития гиперкалиемии. Следует контролировать уровень калия в сыворотке крови и показатели функции почек, особенно у пациентов пожилого возраста и пациентов с нарушениями функций почек.  $\alpha$ 1-блокаторы (например празозин, альфузозин). При комбинировании  $\alpha$ 1-блокаторов и эплеренона существует возможность усиления гипотензивного действия и/или возникновения ортостатической гипотензии. При одновременном применении  $\alpha$ 1-блокаторов следует контролировать клиническое состояние пациентов на предмет ортостатической гипотензии.

Трициклические антидепрессанты, нейролептики, амифостин, баклофен. Одновременное назначение этих лекарственных средств и эплеренона потенциально может усиливать гипотензивное действие и повышать риск ортостатической гипотензии. Глюкокортикоиды, тетракозактид. При одновременном назначении этих лекарственных средств и эплеренона существует возможность ослабления гипотензивного действия вследствие задержки жидкости и натрия. Фармакокинетические взаимодействия. Исследования *in vitro* свидетельствуют, что эплеренон не является ингибитором изоферментов CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4. Эплеренон не является субстратом или ингибитором Р-гликопротеина. Дигоксин. Уровень системной экспозиции (AUC) дигоксина при одновременном применении с эплереноном возрастает на 16 (90 ДИ: 4-30). Следует с осторожностью назначать дигоксин в дозах, приближенных к верхней границе терапевтического диапазона. Варфарин. Клинически важных фармакокинетических взаимодействий с варфарином описано не было. Следует с осторожностью назначать варфарин у дозах, приближенных к верхней границе терапевтического диапазона. Субстраты CYP3A4. Результаты фармакокинетических исследований с образцами- субстратами CYP3A4 (то есть мидазоламом и цизапридом) не выявили признаков выраженных фармакокинетических взаимодействий при одновременном применении этих лекарственных средств и эплеренона. Ингибиторы CYP3A4. Мощные ингибиторы CYP3A4. При одновременном применении эплеренона и лекарственных средств, угнетающих активность фермента CYP3A4, возможно развитие выраженных фармакокинетических взаимодействий. Под воздействием мощного ингибитора CYP3A4 (кетоназол 200 мг 2 раза в сутки) AUC эплеренона увеличивалась на 441 (см. раздел «Противопоказания»). Противопоказано одновременное применение эплеренона и мощных ингибиторов CYP3A4 (кетоназола, итраконазола, ритонавира, нелфинавира, кларитромицина, телитромицина и нефазодона) (см. раздел «Противопоказания»). Слабые и умеренные ингибиторы CYP3A4. Одновременное применение с эритромицином, саквинавиром, амиодароном, дилтиаземом, верапамилом и флуконазолом приводило к выраженным фармакокинетическим взаимодействиям с повышением уровней AUC на 98-187. Соответственно, при одновременном назначении эплеренона и слабых или умеренных ингибиторов CYP3A4 доза эплеренона не должна превышать 25 мг (см. раздел «Способ применения и дозы»). Индукторы CYP3A4. Одновременное применение эплеренона и зверобоя (мощный индуктор CYP3A4) приводило к снижению AUC эплеренона на 30. Применение более мощных индукторов CYP3A4 (таких как рифампицин) может приводить к более выраженному снижению AUC эплеренона. Из-за риска снижения эффективности эплеренона не рекомендуется применять одновременно с этим лекарственным средством мощные индукторы CYP3A4 (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, зверобой) (см. раздел «Особенности применения»). Антациды. Исходя из результатов клинического фармакокинетического исследования, при одновременном применении эплеренона и антацидных лекарственных средств не ожидается выраженных взаимодействий.

**Особенности применения.** Гиперкалиемия. Во время лечения эплереноном в соответствии с его механизмом действия возможно развитие гиперкалиемии. У всех пациентов в начале лечения и во время изменения дозы лекарственного средства следует контролировать уровни калия в сыворотке крови. В дальнейшем рекомендуется проводить периодический контроль, особенно у пациентов, которые относятся к группе риска возникновения гиперкалиемии (таких как пациенты пожилого возраста, пациенты с почечной недостаточностью (см. раздел «Способ применения и дозы») и диабетом). После начала лечения эплереноном не рекомендуется использовать калийсодержащие добавки из-за повышенного риска развития гиперкалиемии. Снижение дозы эплеренона приводит к снижению концентрации калия в сыворотке крови. В ходе одного исследования было продемонстрировано, что дополнительное назначение гидрохлортиазида во время лечения эплереноном компенсировало повышение концентрации калия в сыворотке крови. При применении эплеренона в комбинации с ингибитором АПФ и/или

блокатором рецепторов ангиотензина риск гиперкалиемии может увеличиваться. Эплеренон не следует применять одновременно в тройной комбинации с ингибитором АПФ и блокатором рецепторов ангиотензина (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Нарушения функций почек. У пациентов с нарушениями функций почек (в том числе с диабетической микроальбуминурией) следует регулярно контролировать уровень калия. Снижение функции почек сопровождается повышением риска гиперкалиемии. В группе пациентов с диабетом 2 типа и микроальбуминурией наблюдали повышенную частоту возникновения гиперкалиемии. Соответственно, лечение таких пациентов следует проводить с осторожностью. Эплеренон не удаляется при помощи гемодиализа. Нарушения функций печени. У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) повышение уровня калия в сыворотке крови свыше 5,5 ммоль/л не происходило. Такие пациенты требуют контроля уровней электролитов. Применение эплеренона для лечения пациентов с тяжелыми нарушениями функций почек не изучали, поэтому эплеренон противопоказан таким пациентам (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Противопоказания»). Индукторы CYP3A4. Одновременное назначение эплеренона и мощных индукторов CYP3A4 не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Литий, циклоспорин, такролимус не следует назначать во время лечения эплереноном (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). В состав лекарственного средства входит лактоза, поэтому его не следует назначать пациентам с редкими наследственными нарушениями (непереносимостью галактозы, врожденной недостаточностью лактазы Лаппа или синдромом нарушения всасывания глюкозы и галактозы). Применение в период беременности или кормления грудью. Беременность. Адекватных данных относительно применения эплеренона беременным женщинам нет. Сведения, полученные в ходе исследований на животных, не указывают на непосредственное или опосредованное неблагоприятное влияние на течение беременности, развитие эмбриона и плода, роды и послеродовое развитие. Назначать эплеренон беременным женщинам следует с осторожностью. Кормление грудью. Неизвестно, проникает ли эплеренон в грудное молоко человека после перорального применения. Поскольку потенциал возникновения побочных эффектов у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не исследован, следует принять клиническое решение о прекращении кормления грудью или прекращении применения лекарственного средства в зависимости от важности лечения для женщины.

**Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.** Исследования влияния эплеренона на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами не проводились. Эплеренон не вызывает сонливости или нарушения когнитивных функций, но во время управления автотранспортом или работы с другими механизмами следует принимать во внимание возможность развития головокружения во время терапии лекарственным средством.

**Способ применения и дозы.** Эплеренон можно принимать как с пищей, так и независимо от приема пищи (см. раздел «Фармакокинетика»). Максимальная суточная доза лекарственного средства составляет 50 мг в сутки. Пациенты с сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда. Рекомендованная поддерживающая доза эплеренона составляет 50 мг 1 раз в сутки. Лечение следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки и постепенно повышать до целевой дозы 50 мг 1 раз в сутки. Желательно достичь этого уровня дозы за 4 недели, учитывая уровень калия в сыворотке крови (см. таблицу, приведенную ниже). Лечение эплереноном, как правило, необходимо начинать через 3-14 суток после острого инфаркта миокарда. Пациенты с сердечной недостаточностью II класса (хронической) по классификации NYHA. Лечение пациентов с хронической сердечной недостаточностью II

класса по классификации NYHA следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки и постепенно повышать до целевой дозы 50 мг 1 раз в сутки. Желательно достичь этого уровня дозы за 4 недели, учитывая уровень калия в сыворотке крови (см. таблицу ниже и раздел «Особенности применения»). Пациентам, у которых уровень калия в сыворотке крови превышает 5 ммоль/л, не следует начинать лечение эплереноном (см. раздел «Противопоказания»). Уровень калия в сыворотке следует определять до начала лечения эплереноном, во время первой недели лечения и через месяц после начала лечения или коррекции дозы. При необходимости следует периодически определять уровень калия в сыворотке крови в течение лечения. После начала лечения дозу лекарственного средства следует корректировать с учетом концентрации калия в сыворотке крови, как указано в таблице ниже. Коррекция дозы после начала лечения.

Концентрация калия в сыворотке крови (ммоль/л)	Действие	Коррекция дозы
< 5,0	Повышение	С 25 мг 1 раз в 2 дня 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	Без изменений	Дозу не изменяют
5,5-5,9	Снижение	С 50 мг 1 раз в сутки до 25 мг 1 раз в сутки. С 25 мг 1 раз в сутки до 25 мг 1 раз в 2 дня. С 25 мг 1 раз в 2 дня до временной отмены
> 6,0	Временная отмена	-

После временной отмены эплеренона из-за повышения уровня калия до  $\geq 6$  ммоль/л возобновление лечения возможно в дозе 25 мг 1 раз в 2 дня после снижения концентрации калия ниже уровня 5 ммоль/л. Пациенты пожилого возраста. Для пациентов пожилого возраста нет необходимости в коррекции начальной дозы лекарственного средства. В связи с возрастным снижением интенсивности функции почек риск развития гиперкалиемии у пациентов пожилого возраста повышается. Риск может дополнительно увеличиваться в случае наличия сопутствующего заболевания, которое сопровождается повышением системной экспозиции лекарственного средства, в частности нарушения функций печени легкой и умеренной степени. Рекомендуется проводить периодический контроль уровня калия в сыворотке крови (см. раздел «Особенности применения»). Нарушение функции почек. Пациенты с легким нарушением функции почек не нуждаются в коррекции начальной дозы. Рекомендуется проводить периодический контроль уровня калия в сыворотке крови (см. раздел «Особенности применения») и корректировать дозу лекарственного средства в соответствии с таблицей выше. Пациентам с нарушениями функции почек умеренной тяжести (клиренс креатинина 30-60 мг/мл) следует начинать лечение с дозы 25 мг 1 раз в 2 дня и корректировать дозу лекарственного средства в зависимости от концентрации калия (см. таблицу выше). Рекомендуется проводить периодический контроль уровня калия в сыворотке крови (см. раздел «Особенности применения»). Опыт применения лекарственного средства пациентам с клиренсом креатинина < 50 мл/мин и сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда отсутствует. Для лечения таких пациентов эплеренон следует применять с осторожностью. Применение доз, превышающих 25 мг в сутки, пациентам с клиренсом креатинина < 50 мл/мин не исследовали. Эплеренон противопоказан пациентам с тяжелыми поражениями почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) (см. раздел «Противопоказания»). Эплеренон не удаляется из организма при помощи диализа. Нарушение функций печени. Пациенты с легким или умеренным нарушением функции печени не нуждаются в коррекции начальной дозы, однако вследствие повышения уровня системной экспозиции эплеренона этой категории пациентов и в особенности пациентам пожилого возраста рекомендуется проводить частый и регулярный контроль концентрации калия в сыворотке крови (см. раздел «Особенности применения»). Комбинированное применение. В случае одновременного применения со слабыми или

умеренными ингибиторами СYP3A4 (например амиодароном, дилтиаземом и верапамилом) можно начинать лечение эплереноном с начальной дозы 25 мг 1 раз в сутки. Доза лекарственного средства не должна превышать 25 мг 1 раз в сутки (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

**Дети.** Безопасность и эффективность применения эплеренона детям не установлена. Имеющаяся в настоящее время информация приведена в разделах «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика».

**Передозировка.** *Симптомы.* Сообщений о побочных реакциях, связанных с передозировкой эплеренона у людей, получено не было. Наиболее вероятными проявлениями передозировки лекарственным средством являются артериальная гипотензия или гиперкалиемия. *Лечение.* Эплеренон невозможно вывести из организма при помощи гемодиализа. Эплеренон эффективно связывается с активированным углем. В случае развития артериальной гипотензии следует начинать поддерживающее лечение. При развитии гиперкалиемии следует начинать лечение согласно стандартам.

**Побочные реакции.** Со стороны системы крови и лимфатической системы: эозинофилия. Со стороны эндокринной системы: гипотиреоз. Со стороны нервной системы: головокружение, синкопе, головная боль, гипестезия. Со стороны сердечно-сосудистой системы: инфаркт миокарда, левожелудочковая недостаточность, фибрилляция предсердий, тахикардия, артериальная гипотензия, тромбоз артерий конечностей, ортостатическая гипотензия. Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель. Со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, запор, рвота, вздутие живота. Со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, зуд, гипергидроз, ангионевротический отек. Со стороны костно-мышечной системы и соединительных тканей: мышечные спазмы, боль в костно-мышечной системе, боль в спине. Со стороны почек и мочевыводящих путей: нарушение функции почек (см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Со стороны печени и желчевыводящих путей: холецистит. Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: гинекомастия. Со стороны психики: бессонница. Со стороны метаболизма и пищеварения: гиперкалиемия (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»); гипонатриемия, обезвоживание, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия. Общие расстройства: астения, недомогание. Инфекции и инвазии: инфекция, пиелонефрит, фарингит. Лабораторные исследования: повышение уровня мочевины в крови, повышение уровня креатинина, снижение количества рецепторов эпидермального фактора роста, повышение уровня глюкозы в крови.

**Срок годности.** 2 года.

**Условия хранения.** Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 оС. Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.** По 10 таблеток в блистере; по 3 блистера в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** АО «КИЕВСКИЙ ВИТАМИННЫЙ ЗАВОД».

**Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.** 04073, Украина, г. Киев, ул. Копыловская, 38.

**Web-сайт:** [www.vitamin.com.ua](http://www.vitamin.com.ua). *Дата последнего пересмотра.* 27.04.2018

