

# ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ

## ЕПЛЕПРЕС

**Склад:** діюча речовина: еплеренон; 1 таблетка містить еплеренону 25 мг або 50 мг; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; натрію кроскармелоза; гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза); натрію лаурилсульфат; тальк; магнію стеарат; оболонка: Opadry II Yellow 33G32799: гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза); лактоза, моногідрат; поліетиленгліколь; триацетин; титану діоксид (E 171); заліза оксид жовтий (E 172).

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

**Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою від світлого коричнювато-жовтого до світлого жовтого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Калійзберігаючі діуретики. Антагоністи альдостерону. Еплеренон.

**Код АТХ** C03D A04.

### **Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.** Еплеренон має відносну селективність у зв'язуванні з рекомбінантними рецепторами людини до мінералокортикоїдів порівняно з його взаємодією з рекомбінантними рецепторами людини до глюкокортикоїдів, прогестерону та андрогенів. Еплеренон перешкоджає зв'язуванню рецепторів з альдостероном – важливим гормоном ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що бере участь у регулюванні артеріального тиску та задіяна у патофізіологічних механізмах розвитку серцево-судинних захворювань. Еплеренон призводить до стійкого підвищення рівня реніну у плазмі крові та рівня альдостерону у сироватці крові, що збігається з пригніченням шляху негативного зворотного впливу альдостерону на секрецію реніну. При цьому підвищення активності реніну у плазмі крові та рівня альдостерону у крові не призводить до пригнічення дії еплеренону. При хронічній серцевій недостатності (класи II-IV за класифікацією NYHA) додавання еплеренону до стандартної схеми лікування призводило до очікуваного дозозалежного підвищення рівнів альдостерону. У ході досліджень не було виявлено стійкого впливу еплеренону на частоту серцевих скорочень, тривалість комплексу QRS або інтервалів PR та QT.

**Діти.** Застосування еплеренону дітям із серцевою недостатністю не досліджували. Досліджень будь-якого (довготривалого) впливу на гормональний статус дітей не проводили.

**Фармакокінетика.** Абсорбція. Абсолютна біодоступність еплеренону невідома. Максимальна концентрація лікарського засобу у плазмі крові досягається приблизно через 2 години. Максимальна концентрація у плазмі крові (C<sub>max</sub>) та площа під фармакокінетичною кривою (AUC) змінюються пропорційно дозі у діапазоні 10-100 мг та менш ніж дозопропорційно при застосуванні доз понад 100 мг. Рівноважний стан настає протягом 2 днів від початку лікування. Їжа не впливає на абсорбцію лікарського засобу. Розподіл. Еплеренон зв'язується з білками плазми крові приблизно на 50 та, головним чином, з α1-кислими глікопротеїнами. Уявний об'єм розподілу еплеренону у рівноважному стані розцінюють як такий, що дорівнює 50 ± 7 л. Еплеренон не схильний до зв'язування з еритроцитами. Біотрансформація. Метаболізм еплеренону переважно здійснюється за рахунок ферменту CYP3A4. У плазмі крові людини не виявлено жодних активних метаболітів еплеренону. Виведення. Менш ніж 5 дози еплеренону

виводиться з сечею і калом у вигляді незміненого лікарського засобу. Після перорального застосування разової дози радіоактивно міченого лікарського засобу приблизно 32 дози було виведено з організму з калом та приблизно 67 – з сечею. Період напіввиведення еплеренону становить близько 3-5 годин. Уявний кліренс з плазми крові дорівнює приблизно 10 л/год. Застосування особливим групам пацієнтів. Вік, стать та раса. Дослідження фармакокінетики еплеренону при застосуванні у дозі 100 мг 1 раз на добу проводили у осіб літнього віку (віком від 65 років), у чоловіків та жінок, а також у представників негроїдної раси. Значних відмінностей у фармакокінетиці еплеренону у чоловіків та жінок виявлено не було. У пацієнтів літнього віку у рівноважному стані спостерігали підвищення рівнів  $C_{max}$  (22 та AUC (45 порівняно з більш молодими пацієнтами (18-45 років). У представників негроїдної раси у рівноважному стані  $C_{max}$  була нижча на 19 а AUC – нижча на 26 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

**Діти.** Встановлено, що маса тіла пацієнта має статистично значущий вплив на об'єм розподілу еплеренону, але не на його виведення. Передбачається, що об'єм розподілу еплеренону та експозиція піка у пацієнтів з більшою масою тіла будуть подібні до таких у дорослих з подібною масою тіла. У пацієнтів з масою тіла 45 кг об'єм розподілу є нижчим (майже на 40 ; передбачається, що експозиція піка буде вищою, ніж така у дорослих. Ниркова недостатність. Фармакокінетику еплеренону оцінювали у пацієнтів з різними ступенями порушення ниркової функції та у пацієнтів, які знаходились на гемодіалізі. У пацієнтів із тяжкою формою ниркової недостатності AUC та  $C_{max}$  у рівноважному стані були підвищені на 38 та 24 відповідно, порівняно з контрольною групою. У пацієнтів, які знаходилися на гемодіалізі, ці показники були знижені на 26 та 3 відповідно, порівняно з контрольною групою пацієнтів. Кореляції між кліренсом еплеренону з плазми крові та кліренсом креатиніну виявлено не було. Еплеренон не видаляється за допомогою гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування»). Печінкова недостатність. Фармакокінетику еплеренону в дозі 400 мг досліджували у пацієнтів з помірними ураженнями печінки (клас B за класифікацією Чайлд-П'ю) та порівнювали результати з результатами, отриманими для пацієнтів без порушення функції печінки.  $C_{max}$  та AUC еплеренону у рівноважному стані були підвищені на 3,6 та 42 відповідно (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Оскільки досліджень застосування еплеренону для лікування пацієнтів із тяжкими порушеннями функцій печінки не проводили, призначення еплеренону таким пацієнтам протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). Серцева недостатність. Популяційний аналіз фармакокінетики еплеренону свідчить, що кліренс еплеренону у пацієнтів з серцевою недостатністю не відрізняється від кліренсу цього лікарського засобу у здорових добровольців літнього віку. Клінічні характеристики.

**Показання.** Доповнення до стандартного лікування із застосуванням бета-блокаторів з метою зниження ризику захворюваності та летальності, пов'язаних із серцево-судинними захворюваннями, у стабільних пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка  $\leq 40$  та клінічними ознаками серцевої недостатності після нещодавно перенесеного інфаркту міокарда. Доповнення до стандартної оптимальної терапії з метою зниження ризику захворюваності та летальності, пов'язаної із серцево-судинними захворюваннями, у дорослих пацієнтів із серцевою недостатністю II класу (хронічною) за класифікацією NYHA та дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка  $\leq 30$  (див. розділ «Фармакодинаміка»).

**Протипоказання.** Гіперчутливість до еплеренону або до будь-якої з допоміжних речовин. Рівень калію у сироватці крові  $> 5$  ммоль/л на момент початку лікування. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації  $< 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Печінкова недостатність тяжкого ступеня (клас C за класифікацією Чайлд-П'ю). Лікування калійзберігаючими сечогінними лікарськими засобами, калієвмісними добавками або

потужними інгібіторами CYP3A4 (наприклад ітраконазолом, кетоконазолом, ритонавіром, нелфінавіром, кларитроміцином, телітроміцином та нефазодоном) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Одночасне застосування еплеренону у потрібній комбінації разом з інгібітором АПФ та блокатором рецепторів ангіотензину.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Фармакодинамічні взаємодії. Калійзберігаючі сечогінні засоби та калієвмісні добавки. Еплеренон не слід призначати пацієнтам, які отримують інші калійзберігаючі сечогінні засоби та калієвмісні добавки, через підвищений ризик розвитку гіперкаліємії (див. розділ «Протипоказання»). Під впливом калійзберігаючих сечогінних засобів також може посилюватись дія гіпотензивних лікарських засобів та інших сечогінних препаратів. Інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину. При застосуванні еплеренону у комбінації з інгібітором АПФ та/або блокатором рецепторів ангіотензину ризик гіперкаліємії може збільшуватися. Рекомендовано здійснювати ретельний контроль за рівнем калію у сироватці крові та показниками функції нирок, особливо у пацієнтів з ризиком порушення ниркових функцій, наприклад у пацієнтів літнього віку. Еплеренон не слід застосовувати одночасно у потрібній комбінації з інгібітором АПФ та блокатором рецепторів ангіотензину (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Літій. Досліджень взаємодії еплеренону з літієм не проводили. Разом з тим, у пацієнтів, які отримували літій одночасно з інгібіторами АПФ та сечогінними засобами, були описані випадки токсичної дії літію (див. розділ «Особливості застосування»). Слід уникати одночасного застосування еплеренону та препаратів літію. Якщо немає можливості уникнути застосування цієї комбінації, необхідно контролювати рівень літію у плазмі крові (див. розділ «Особливості застосування»). Циклоспорин, такролімус. Циклоспорин та такролімус можуть спричинити порушення функції нирок та підвищити ризик розвитку гіперкаліємії. Слід уникати одночасного застосування еплеренону та циклоспорину або такролімусу. У разі необхідності призначення циклоспорину та такролімусу в ході лікування еплереноном рекомендовано ретельно контролювати рівень калію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»). Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). За рахунок безпосереднього впливу на клубочкову фільтрацію лікування НПЗЗ може призвести до гострої ниркової недостатності, особливо у пацієнтів, які належать до групи підвищеного ризику (літній вік та/або зневоднення). Пацієнтам, які отримують еплеренон та НПЗЗ, до початку лікування слід забезпечити адекватний водний режим та контролювати функцію нирок. Триметоприм. Одночасне призначення триметоприму та еплеренону підвищує ризик розвитку гіперкаліємії. Слід контролювати рівень калію у сироватці крові та показники функцій нирок, особливо у пацієнтів літнього віку та пацієнтів з порушеннями функцій нирок.  $\alpha$ 1-блокатори (наприклад празозин, альфузозин). При комбінуванні  $\alpha$ 1-блокаторів та еплеренону існує можливість посилення гіпотензивної дії та/або виникнення ортостатичної гіпотензії. У разі одночасного застосування  $\alpha$ 1-блокаторів слід контролювати клінічний стан пацієнтів щодо ортостатичної гіпотензії. Трициклічні антидепресанти, нейролептики, аміфостин, баклофен. Одночасне призначення цих лікарських засобів та еплеренону потенційно може посилювати гіпотензивну дію та підвищувати ризик ортостатичної гіпотензії. Глюкокортикоїди, тетракозактид. При одночасному призначенні цих лікарських засобів та еплеренону існує можливість послаблення гіпотензивної дії внаслідок затримки рідини та натрію. Фармакокінетичні взаємодії. Дослідження *in vitro* свідчать, що еплеренон не є інгібітором ізоферментів CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 або CYP3A4. Еплеренон не є субстратом або інгібітором Р-глікопротеїну. Дигоксин. Рівень системної експозиції (AUC) дигоксину при одночасному застосуванні з еплереноном зростає на 16 (90 ДІ: 4-30). Слід з обережністю призначати дигоксин в дозах, наближених до верхньої межі терапевтичного діапазону. Варфарин. Клінічно важливих фармакокінетичних взаємодій з варфарином описано не було. Слід з обережністю призначати варфарин у дозах, наближених до верхньої межі терапевтичного діапазону. Субстрати CYP3A4. Результати фармакокінетичних досліджень зі зразками-субстратами CYP3A4 (тобто

мідазоламом та цизапридом) не виявили ознак виражених фармакокінетичних взаємодій при одночасному застосуванні цих лікарських засобів та еплеренону. Інгібітори СYP3A4. Потужні інгібітори СYP3A4. При одночасному застосуванні еплеренону та лікарських засобів, що пригнічують активність ферменту СYP3A4, можливий розвиток виражених фармакокінетичних взаємодій. Під впливом потужного інгібітору СYP3A4 (кетоконазол 200 мг 2 рази на добу) АUC еплеренону збільшувалася на 441 (див. розділ «Протипоказання»). Протипоказане одночасне застосування еплеренону та потужних інгібіторів СYP3A4 (кетоконазолу, ітраконазолу, ритонавіру, нелфінавіру, кларитроміцину, телітроміцину та нефазодону) (див. розділ «Протипоказання»). Слабкі та помірні інгібітори СYP3A4. Одночасне застосування з еритроміцином, саквінавіром, аміодароном, дилтіаземом, верапамілом та флуконазолом призводило до виражених фармакокінетичних взаємодій з підвищенням рівнів АUC на 98-187. Відповідно, при одночасному призначенні еплеренону та слабких або помірних інгібіторів СYP3A4 доза еплеренону не повинна перевищувати 25 мг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Індуктори СYP3A4. Одночасне застосування еплеренону та звіробою (потужний індуктор СYP3A4) призводило до зниження АUC еплеренону на 30. Застосування більш потужних індукторів СYP3A4 (таких як рифампіцин) може призводити до більш вираженого зниження АUC еплеренону. Через ризик зниження ефективності еплеренону не рекомендовано застосовувати одночасно з цим лікарським засобом потужні індуктори СYP3A4 (рифампіцин, карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал, звіробій) (див. розділ «Особливості застосування»). Антациди. Виходячи з результатів клінічного фармакокінетичного дослідження, при одночасному застосуванні еплеренону та антацидних лікарських засобів не очікується виражених взаємодій.

**Особливості застосування.** Гіперкаліємія. Під час лікування еплереноном відповідно до його механізму дії можливий розвиток гіперкаліємії. У всіх пацієнтів на початку лікування та під час зміни дози лікарського засобу слід контролювати рівні калію у сироватці крові. У подальшому рекомендовано проводити періодичний контроль, особливо у пацієнтів, які належать до групи ризику виникнення гіперкаліємії (таких як пацієнти літнього віку, пацієнти з нирковою недостатністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози») та діабетом). Після початку лікування еплереноном не рекомендовано використовувати калієвмісні добавки через підвищений ризик розвитку гіперкаліємії. Зниження дози еплеренону призводить до зниження концентрації калію у сироватці крові. У ході одного дослідження було продемонстровано, що додаткове призначення гідрохлоротіазиду під час лікування еплереноном компенсувало підвищення концентрації калію у сироватці крові. При застосуванні еплеренону у комбінації з інгібітором АПФ та/або блокатором рецепторів ангіотензину ризик гіперкаліємії може збільшуватися. Еплеренон не слід застосовувати одночасно у потрібній комбінації із інгібітором АПФ та блокатором рецепторів ангіотензину (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Порушення функцій нирок. У пацієнтів з порушеннями функцій нирок (у тому числі з діабетичною мікроальбумінурією) слід регулярно контролювати рівень калію. Зниження функції нирок супроводжується підвищенням ризику гіперкаліємії. У групі пацієнтів з діабетом 2 типу та мікроальбумінурією спостерігали підвищену частоту виникнення гіперкаліємії. Відповідно, лікування таких пацієнтів слід проводити з обережністю. Еплеренон не видаляється за допомогою гемодіалізу. Порушення функцій печінки. У пацієнтів із легкими та помірними порушеннями функції печінки (класи А та В за класифікацією Чайлд-П'ю) підвищення рівня калію у сироватці крові понад 5,5 ммоль/л не відбувалося. Такі пацієнти потребують контролю рівнів електролітів. Застосування еплеренону для лікування пацієнтів із важкими порушеннями функцій нирок не вивчали, тому еплеренон протипоказаний таким пацієнтам (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Протипоказання»). Індуктори СYP3A4. Одночасне призначення еплеренону та потужних індукторів СYP3A4 не рекомендовано (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Літій, циклоспорин, такролімус не слід призначати під час лікування

еплереноном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). До складу лікарського засобу входить лактоза, тому його не слід призначати пацієнтам із рідкісними спадковими порушеннями (непереносимістю галактози, вродженою недостатністю лактази Лаппа або синдромом порушення всмоктування глюкози та галактози). Застосування у період вагітності або годування груддю. Вагітність. Адекватних даних щодо застосування еплеренону вагітним жінкам немає. Відомості, отримані у ході досліджень на тваринах, не вказують на безпосередній або опосередкований несприятливий вплив на перебіг вагітності, розвиток ембріона та плода, пологи та післяродовий розвиток. Призначати еплеренон вагітним жінкам слід з обережністю. Годування груддю. Невідомо, чи еплеренон проникає в грудне молоко людини після перорального застосування. Оскільки потенціал виникнення побічних ефектів у немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, не досліджений, слід прийняти клінічне рішення щодо припинення годування груддю або припинення застосування лікарського засобу залежно від важливості лікування для жінки.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Дослідження впливу еплеренону на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводилися. Еплеренон не спричиняє сонливості або порушення когнітивних функцій, але під час керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами слід брати до уваги можливість розвитку запаморочення під час терапії лікарським засобом.

**Спосіб застосування та дози.** Еплеренон можна приймати як з їжею, так і незалежно від прийому їжі (див. розділ «Фармакокінетика»). Максимальна добова доза лікарського засобу становить 50 мг на добу. Пацієнти з серцевою недостатністю після перенесеного інфаркту міокарда. Рекомендована підтримуюча доза еплеренону становить 50 мг 1 раз на добу. Лікування слід розпочинати з дози 25 мг 1 раз на добу та поступово підвищувати до цільової дози 50 мг 1 раз на добу. Бажано досягти цього рівня дози за 4 тижні, враховуючи рівень калію у сироватці крові (див. таблицю, що наведена нижче). Лікування еплереноном зазвичай необхідно розпочинати через 3-14 діб після гострого інфаркту міокарда. Пацієнти з серцевою недостатністю II класу (хронічною) за класифікацією NYHA. Лікування пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю II класу за класифікацією NYHA слід розпочинати з дози 25 мг 1 раз на добу та поступово підвищувати до цільової дози 50 мг 1 раз на добу. Бажано досягти цього рівня дози за 4 тижні, враховуючи рівень калію у сироватці крові (див. таблицю нижче та розділ «Особливості застосування»). Пацієнтам, у яких рівень калію у сироватці крові перевищує 5 ммоль/л, не слід розпочинати лікування еплереноном (див. розділ «Протипоказання»). Рівень калію у сироватці слід визначати до початку лікування еплереноном, під час першого тижня лікування та через місяць після початку лікування або корекції дози. У разі необхідності слід періодично визначати рівень калію у сироватці крові впродовж лікування. Після початку лікування дозу лікарського засобу слід коригувати з урахуванням концентрації калію у сироватці крові, як вказано у таблиці нижче. Корекція дози після початку лікування.

Концентрація калію у сироватці крові (ммоль/л)	Дія	Корекція дози
< 5,0	Підвищення	З 25 мг 1 раз на 2 дні до 25 мг 1 раз на добу. З 25 мг 1 раз на добу до 50 мг 1 раз на добу
5,0-5,4	Без змін	Дозу не змінюють
5,5-5,9	Зниження	З 50 мг 1 раз на добу до 25 мг 1 раз на добу. З 25 мг 1 раз на добу до 25 мг 1 раз на 2 дні. З 25 мг 1 раз на 2 дні до тимчасової відміни

Після тимчасової відміни еплеренону через підвищення рівня калію до  $\square$  6 ммоль/л відновлення лікування можливе у дозі 25 мг 1 раз на 2 дні після зниження концентрації калію нижче рівня 5 ммоль/л. Пацієнти літнього віку. Для пацієнтів літнього віку немає потреби у корекції початкової дози лікарського засобу. У зв'язку з віковим зниженням інтенсивності функції нирок ризик розвитку гіперкаліємії у пацієнтів літнього віку підвищується. Ризик може додатково збільшуватись у разі наявності супутнього захворювання, що супроводжується підвищенням системної експозиції лікарського засобу, зокрема порушення функцій печінки легкого та помірного ступеня. Рекомендовано проводити періодичний контроль рівня калію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»). Порушення функції нирок. Пацієнти із легким порушенням функції нирок не потребують корекції початкової дози. Рекомендовано проводити періодичний контроль рівня калію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування») та коригувати дозу лікарського засобу відповідно до таблиці вище. Пацієнтам з порушеннями функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну 30- 60 мг/мл) слід починати лікування з дози 25 мг 1 раз на 2 дні та коригувати дозу лікарського засобу залежно від концентрації калію (див. таблицю вище). Рекомендовано проводити періодичний контроль рівня калію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»). Досвід застосування лікарського засобу пацієнтам із кліренсом креатиніну < 50 мл/хв та серцевою недостатністю після інфаркту міокарда відсутній. Для лікування таких пацієнтів еплеренон слід застосовувати з обережністю. Застосування доз, що перевищують 25 мг на добу, пацієнтам із кліренсом креатиніну < 50 мл/хв не досліджували. Еплеренон протипоказаний пацієнтам з тяжкими ураженнями нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) (див. розділ «Протипоказання»). Еплеренон не видаляється з організму за допомогою діалізу. Порушення функцій печінки. Пацієнти із легким або помірним порушенням функції печінки не потребують корекції початкової дози, проте внаслідок підвищення рівня системної експозиції еплеренону цій категорії пацієнтів та особливо пацієнтам літнього віку рекомендовано проводити частий та регулярний контроль концентрації калію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»). Комбіноване застосування. У разі одночасного застосування зі слабкими або помірними інгібіторами СYP3A4 (наприклад аміодароном, дилтіаземом та верапамілом) можна починати лікування еплереноном з початкової дози 25 мг 1 раз на добу. Доза лікарського засобу не повинна перевищувати 25 мг 1 раз на добу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

**Діти.** Безпека та ефективність застосування еплеренону дітям не встановлена. Наявна на даний час інформація наведена у розділах «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика».

**Передозування.** *Симптоми.* Повідомлень про побічні реакції, пов'язані з передозуванням еплеренону у людей, отримано не було. Найбільш імовірними проявами передозування лікарського засобу є артеріальна гіпотензія або гіперкаліємія. *Лікування.* Еплеренон неможливо вивести з організму за допомогою гемодіалізу. Еплеренон ефективно зв'язується з активованим вугіллям. У разі розвитку артеріальної гіпотензії слід розпочинати підтримуюче лікування. При розвитку гіперкаліємії слід починати лікування згідно зі стандартами.

**Побічні реакції.** З боку системи крові та лімфатичної системи: еозинофілія. З боку ендокринної системи: гіпотиреоз. З боку нервової системи: запаморочення, синкопе, головний біль, гіпестезія. З боку серцево-судинної системи: інфаркт міокарда, лівошлуночкова недостатність, фібриляція передсердь, тахікардія, артеріальна гіпотензія, тромбоз артерій кінцівок, ортостатична гіпотензія. З боку дихальної системи, органів грудної клітки та

середостіння: кашель. З боку шлунково-кишкового тракту: діарея, нудота, запор, блювання, здуття живота. З боку шкіри та підшкірних тканин: висипання, свербіж, гіпергідроз, ангіоневротичний набряк. З боку кістково-м'язової системи та сполучних тканин: м'язові спазми, біль у кістково-м'язовій системі, біль у спині. З боку нирок та сечовивідних шляхів: порушення функції нирок (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). З боку печінки та жовчовивідних шляхів: холецистит. З боку репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія. З боку психіки: безсоння. З боку метаболізму та травлення: гіперкаліємія (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»); гіпонатріємія, зневоднення, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія. Загальні розлади: астенія, нездужання. Інфекції та інвазії: інфекції, пієлонефрит, фарингіт. Лабораторні дослідження: підвищення сечовини крові, підвищення рівня креатиніну, зниження кількості рецепторів епідермального фактора росту, підвищення рівня глюкози в крові.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 оС. Зберігати у недоступному для дітей місці.

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

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** 04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

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

*Дата останнього перегляду.* 27.04.2018

