

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»

от «___» _____ 20__ г.
№ _____

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Эплеренон-Тева

Международное непатентованное название

Эплеренон

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 50 мг

Фармакотерапевтическая группа

Сердечно-сосудистая недостаточность. Диуретики. Калийсберегающие диуретики. Альдостерона антагонисты. Эплеренон.

Код АТХ C03DA04

Показания к применению

- в качестве дополнительного средства к стандартной терапии, включая применение бета-адреноблокаторов, с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у стабильных больных с клиническими признаками сердечной недостаточности после недавно перенесенного инфаркта миокарда и дисфункцией левого желудочка (фракция выброса <40 %);
- в качестве дополнительного средства к стандартной оптимальной терапии, с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у взрослых больных с хронической сердечной недостаточностью NYHA класс II и систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса <30 %).

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или какому-либо вспомогательному веществу препарата
- уровень калия в крови в начале лечения > 5,0 ммоль/л

- тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30 мл в минуту на 1,73 м²)
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлд-Пью)
- одновременный прием калийсберегающих диуретиков, препаратов калия или мощных ингибиторов СYP3A4 (напр., итраконазол, кетоконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин и нефазодон)
- непереносимость галактозы, лактазная недостаточность Лаппа и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы
- комбинации с ингибиторами ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) и блокатора рецепторов ангиотензина II с Эплеренон-Тева
- беременность и период лактации
- детский возраст до 18 лет

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Фармакодинамические взаимодействия

Калийсберегающие диуретики и препараты калия.

Учитывая повышенный риск развития гиперкалиемии, эплеренон не следует назначать больным, получающим калийсберегающие диуретики и препараты калия. Калийсберегающие диуретики могут усилить эффекты антигипертензивных средств и других диуретиков.

Ингибиторы АКФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Риск гиперкалиемии может увеличиться при использовании Эплеренон-Тева в комбинации с ингибитором ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) и/или блокатором рецепторов ангиотензина II. Рекомендуется тщательное наблюдение сывороточного калия и печеночной функции, особенно у пациентов подверженных риску ослабления почечной функции, например, пожилых. Нельзя использовать тройную комбинацию АКФ и блокатора рецепторов ангиотензина с Эплеренон-Тева.

Препараты, содержащие литий.

Взаимодействие эплеренона с литием не изучалось. Однако у больных, получавших литий в сочетании с диуретиками и ингибиторами АКФ, описаны случаи интоксикации литием. Следует избегать одновременного применения эплеренона и лития. Если подобная комбинация необходима, целесообразно контролировать концентрации лития в плазме крови.

Циклоспорин, такролимус.

Эти препараты 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 уровень калия в крови и функцию почек.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Лечение НПВП может привести к острой почечной недостаточности за счет прямого подавления клубочковой фильтрации, особенно у больных группы риска (пожилые пациенты и/или пациенты с дегидратацией). При совместном применении 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 уровень калия в крови и функцию почек, особенно у больных с почечной недостаточностью и у пожилых людей.

Альфа₁-адреноблокаторы (празозин, альфузозин).

При одновременном применении альфа₁-адреноблокаторов с эплереноном может усиливаться гипотензивное действие и/или увеличиться риск развития ортостатической гипотензии, в связи с чем рекомендуется контролировать АД при перемене положения тела.

Трициклические антидепрессанты, нейролептики, амифостин, баклофен.

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

Глюкокортикоид, тетракозактид.

Одновременное применение с эплереноном может привести к ослаблению антигипертензивного эффекта (задержка натрия и жидкости).

Фармакокинетические взаимодействия

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

Дигоксин.

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 CYP3A4.

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

Ингибиторы CYP3A4

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

Слабые и умеренные ингибиторы 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.

Индукторы CYP3A4

Одновременный прием настойки зверобоя (мощный индуктор CYP3A4) с эплереноном вызывал снижение AUC последнего на 30%. При применении более мощных индукторов CYP3A4, таких как рифампицин, возможно более выраженное снижение AUC эплеренона. Учитывая возможное снижение эффективности эплеренона, одновременное применение мощных индукторов CYP3A4 (рифампицина, карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала, настойки зверобоя) не рекомендуется.

Антациды.

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

Специальные предупреждения

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 уровень калия в крови. В дальнейшем периодический контроль уровня калия рекомендуется проводить пациентам с повышенным риском развития гиперкалиемии, например, пожилым больным с почечной недостаточностью и сахарным диабетом. Учитывая повышенный риск развития гиперкалиемии, назначение препаратов калия после начала лечения эплереноном не рекомендуется. Снижение дозы эплеренона приводит к снижению уровня калия в крови. В одном исследовании добавление гидрохлортиазида к эплеренону препятствовало увеличению концентрации калия в сыворотке крови. Риск гиперкалиемии может увеличиться при использовании Эплеренон-Тева в комбинации с ингибитором ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) и/или блокатором рецепторов ангиотензина II, в связи с чем нельзя использовать такую комбинацию.

Нарушение функции почек.

У пациентов с нарушением функции почек, в т.ч. диабетической микроальбуминурией, рекомендуется регулярно контролировать уровень калия в сыворотке крови. Риск развития гиперкалиемии увеличивается при снижении функции почек. Отмечено увеличение частоты гиперкалиемии у больных сахарным диабетом типа 2 и микроальбуминурией, в связи с этим у таких больных лечение следует проводить с осторожностью. Эплеренон не удаляется при гемодиализе.

Нарушение функции печени.

У больных с легким или умеренным нарушением функции печени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) увеличения концентрации калия в сыворотке крови более 5,5 ммоль/л выявлено не было. У таких пациентов следует контролировать уровень электролитов. У больных с тяжелым нарушением функции печени эплеренон не изучался, поэтому его применение противопоказано/

Индукторы CYP3A4.

Одновременное применение Эплеренон-Тева с мощными индукторами CYP3A4 не рекомендуется.

Циклоспорин, такролимус, препараты, содержащие литий.

Во время лечения Эплеренон-Тева следует избегать назначения указанных средств/

Лактоза.

Таблетки содержат лактозу, поэтому их не следует назначать больным с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность Лаппа и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы.

Во время беременности или лактации

Нет достаточных данных о применении препарата Эплеренон-Тева в период беременности и лактации. В случае необходимости применения препарата решение о его назначении принимает врач, когда ожидаемая польза для матери значительно превышает возможный риск для плода/ребенка. Назначать препарат Эплеренон-Тева беременным женщинам следует с особой осторожностью.

Неизвестно, проникает ли эплеренон с грудным молоком после приема внутрь. Учитывая, что возможные нежелательные эффекты у новорожденного, находящегося на грудном вскармливании, неизвестны, следует рассмотреть целесообразность прекращения кормления грудью или отмены лекарственного препарата, в зависимости от важности его применения для пациентки.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Эплеренон не вызывает сонливости или нарушения когнитивных функций, но при управлении транспортным средством или потенциально опасным механизмом необходимо учитывать возможность появления головокружения во время лечения.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Для индивидуального подбора дозы могут быть использованы дозировки 25 и 50 мг. Максимальная суточная доза – 50 мг.

Для пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда с сердечной недостаточностью

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 дозы 50 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель с учетом уровня калия в сыворотке крови (см. табл. 1). Терапию препаратом целесообразно начинать в течение 3–14 дней после острого инфаркта миокарда.

Для пациентов с хронической сердечной недостаточностью (класс II по NYHA)

Лечение пациентов с хронической сердечной недостаточностью (класс II по NYHA) следует начинать с дозы 25 мг один раз в сутки и постепенно увеличивать до целевой дозы 50 мг в сутки в течение 4 недель, контролируя уровень калия в сыворотке крови (см. Таблицу 1).

Пациентам, у которых концентрация калия в сыворотке крови составляет $>5,0$ ммоль/л, терапия препаратом эплеренон не следует начинать.

Уровень калия в плазме крови следует определять до назначения препарата в течение 1-й недели и через 1 месяц после начала терапии или при изменении дозы препарата. В дальнейшем также необходимо периодически контролировать уровень калия в крови.

После начала терапии дозу следует корректировать с учетом уровня калия в крови, как это указано в Таблице 1.

Таблица 1 Подбор дозы после начала лечения

Уровень калия в крови (ммоль/л) или мэкв/л	Действие	Изменение 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
$\geq 6,0$	Отмена препарата	Не применимо

После временного прекращения приема препарата в связи с повышением уровня калия в крови более 6,0 ммоль/л, терапию препаратом можно возобновить в дозе 25 мг через день, при снижении уровня калия в крови $<5,0$ ммоль/л.

Особые группы пациентов

Дети

Данные по безопасности и эффективности применения эплеренона у детей и подростков не установлены.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции стартовой дозы у пожилых пациентов не требуется. В связи с возрастным снижением функции почек у пожилых пациентов повышается риск развития гиперкалиемии, особенно при нарушении функции печени от легкой до умеренной степени тяжести. Рекомендуется периодически определять уровень калия в крови.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекции стартовой дозы у больных с нарушением функции печени от легкой до умеренной степени тяжести не требуется. Учитывая увеличение концентрации эплеренона у таких больных, рекомендуется регулярно контролировать уровень калия в крови, особенно у пожилых пациентов.

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекции стартовой дозы у больных с легким нарушением функции почек не требуется. Рекомендуется периодически определять уровень калия в крови и подбирать дозу согласно Таблице 1.

У больных со средней степенью тяжести нарушением функции почек (Cl креатинина 30-60 мл/мин) рекомендуется начать лечение с дозировки 25 мг через день, после откорректировать дозу согласно уровню калия, в крови (см. Таблицу 1). Рекомендуется периодически определять уровень калия в крови.

Отсутствует опыт применения у пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин, таким пациентам рекомендуется применять препарат Эплеренон-Тева с осторожностью. Применение дозы выше 25 мг 1 раз в сутки не изучалось у пациентов с уровнем клиренса креатинина <50 мл/мин.

Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) применение эплеренона противопоказано.

Эплеренон не удаляется при диализе.

Сопутствующая терапия.

При одновременном применении препаратов, оказывающих слабое или умеренно выраженное ингибирующее действие на CYP3A4, например, амиодарона, дилтиазема и верапамила, лечение препаратом Эплеренон-Тева можно начать с дозы 25 мг 1 раз в сутки и продолжать лечение, не повышая дозировку.

Способ применения

Для приема внутрь

Таблетки следует принимать внутрь, вне зависимости от приема пищи.

Обратитесь за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Определение частоты нежелательных реакций проводится в соответствии с следующими критериями:

- очень часто (от $\geq 1/10$),

- 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 (от $< 1/10000$),
- частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Нечасто: пиелонефрит, инфекция, фарингит

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: эозинофилия

Нарушения со стороны эндокринной системы

Нечасто: гипотиреоз

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто: гиперкалиемия

Нечасто: гиперхолестеринемия, гипонатриемия, дегидратация, гипертриглицеридемия

Нарушения психики

Часто: бессонница

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: обморок, головокружение, головная боль

Нечасто: гипестезия

Нарушения со стороны сердца

Часто: левожелудочковая недостаточность, предсердная фибрилляция

Нечасто: тахикардия

Нарушения со стороны сосудов

Часто: гипотензия

Нечасто: тромбоз артерий конечностей, ортостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: кашель

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

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: ангионевротический отек

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Часто: мышечные спазмы, боль в спине

Нечасто: боли в костно-мышечной системе

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: почечная недостаточность

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Нечасто: гинекомастия

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: астения

Нечасто: недомогание

Лабораторные исследования

Часто: повышение уровня мочевины, повышение уровня креатинина

Нечасто: снижение количества рецепторов эпидермального фактора роста, повышение уровня глюкозы крови.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активное вещество – эплеренона 25,0 мг или 50,0 мг соответственно,

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон тип А, натрия лаурилсульфат, тальк (Е 553b), магния стеарат

состав оболочки: Opadry II Orange 85F23987- поливиниловый спирт (Е 1203), титана диоксид (Е 171), макрогол 3350 (Е 1521), тальк (Е 553 b), железа оксид желтый (Е 172), железа оксид красный (Е 172).

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, ромбовидной формы, с двояковыпуклой поверхностью, с маркировкой «Е25» на одной стороне, шириной около 6,4 мм, длиной около 7,4 мм (для дозировки 25 мг).

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, ромбовидной формы, с двояковыпуклой поверхностью, с маркировкой «Е50» на одной стороне, шириной около 8,0 мм, длиной около 9,5 мм (для дозировки 50 мг).

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой или из пленки поливинилхлоридной и поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой перфорированной.

По 3 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Венгрия

Pallagi út 13, Дебрецен H-4042,

Телефон: 36-52-311-868, факс: 36-52-418-752

e-mail: info@tevapharm.com

Держатель регистрационного удостоверения

Teva Pharmaceutical Industries LTD, Израиль

124 Dvora HaNevia St., 6944020, Тель-Авив, Израиль

Тел.: 972-3-9267267

info@tevapharm.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «ратиофарм Казахстан»,

050059 (A15E2P), г. Алматы,

пр. Аль-Фараби 17/1, БЦ Нурлы-Тау, 5Б, 6 этаж.

Телефон: (727)3251615;

e-mail: info.tevakz@tevapharm.com; веб сайт: www.kaz.teva