

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

Эспиро

Международное непатентованное название

Эплеренон

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 50 мг

Фармакотерапевтическая группа

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

Код АТХ: C03DA04

Показания к применению

- в качестве дополнительного средства к стандартной терапии с применением бета-адреноблокаторов, с целью снижения риска смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости у пациентов со стабильным клиническим состоянием с дисфункцией левого желудочка сердца (LVEF [фракция выброса левого желудочка] $\leq 40\%$), а также клиническими проявлениями сердечной недостаточности после перенесенного недавно инфаркта миокарда;
- в качестве компонента стандартной терапии с целью снижения риска смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости у взрослых пациентов с хронической сердечной недостаточностью (II функциональный класс (ФК) по классификации NYHA) и с дисфункцией левого желудочка сердца (LVEF $\leq 30\%$).

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- повышенная чувствительность к эплеренону или какому-либо вспомогательному веществу препарата

- уровень калия в сыворотке до начала лечения > 5,0 ммоль/л
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин)
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлд-Пью)
- одновременное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия или мощных ингибиторов СYP3A4 (напр., итраконазол, кетоконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин и нефазодон)
- тройная комбинация с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРАII)
- детский возраст до 18 лет
- период лактации
- наследственная непереносимость фруктозы, дефицит фермента Lapp-лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы

Необходимые меры предосторожности при применении

Гиперкалиемия

При применении эплеренона может развиваться гиперкалиемия, обусловленная его механизмом действия. В начале лечения и при изменении дозы препарата у всех пациентов следует контролировать концентрацию калия в сыворотке крови. В ходе дальнейшего лечения периодический контроль концентрации калия особо рекомендуется проводить у пациентов с повышенным риском развития гиперкалиемии, таких как пожилые больные с почечной недостаточностью и пациенты с сахарным диабетом. Учитывая повышенный риск развития гиперкалиемии, применение препаратов калия после начала лечения эплереноном не рекомендуется. Доказано, что снижение дозы Эспиро приводит к снижению концентрации калия в сыворотке крови. Отмечено, что введение гидрохлортиазида на фоне лечения Эспиро препятствует увеличению концентрации калия в сыворотке крови.

Применение эплеренона одновременно с ингибиторами АПФ и/или антагонистами рецепторов ангиотензина II может повышать риск развития гиперкалиемии. Не следует применять эплеренон одновременно с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и антагонистами рецепторов ангиотензина II.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек, в том числе диабетической микроальбуминурией, рекомендуется регулярно контролировать концентрацию калия в сыворотке крови. Отмечалось повышение риска гиперкалиемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и микроальбуминурией. Применять эплеренон у этой группы пациентов следует с особой осторожностью. Риск развития гиперкалиемии увеличивается при снижении функции почек. Эспиро не удаляется с помощью гемодиализа.

Нарушение функции печени

У пациентов 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 пациентов с тяжелым нарушением функции печени применение Эспиро не изучалось, поэтому его назначение противопоказано.

Индукторы CYP3A4:

Одновременное применение эплеренона с мощными индукторами CYP3A4 не рекомендуется.

Следует избегать применения *лития, циклоспорина, такролимуса* во время лечения эплереноном.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Фармакодинамические взаимодействия

Калийсберегающие диуретики и препараты калия: учитывая повышенный риск развития гиперкалиемии, Эспиро не следует назначать пациентам, получающим калийсберегающие диуретики и препараты калия.

Калийсберегающие диуретики могут усиливать эффекты антигипертензивных лекарственных препаратов и других диуретиков.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРАII): при одновременном применении эплеренона с ингибиторами АПФ и/или антагонистами рецепторов ангиотензина II повышается риск гиперкалиемии.

Рекомендовано регулярно оценивать уровень калия в сыворотке крови и функцию почек, особенно у пациентов с риском нарушения функции почек, например, пожилых пациентов. Не следует одновременно применять комбинацию 3 препаратов: ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста рецепторов ангиотензина II с эплереноном.

Литий: взаимодействие Эспиро с литием не изучалось, однако зафиксированы случаи интоксикации литием у пациентов, одновременно получающих диуретики и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Следует избегать одновременного применения Эспиро и лития. Если такое лечение является необходимым, следует контролировать уровень лития в плазме крови.

Циклоспорин, такролимус: циклоспорин и такролимус могут приводить к нарушению функции почек и повышать риск гиперкалиемии. Следует избегать одновременного применения Эспиро и циклоспорина или такролимуса. В случае необходимости назначения такого лечения рекомендовано тщательно контролировать уровень калия в сыворотке крови и функцию почек.

Нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты

(НПВП): лечение НПВП может привести к острой почечной недостаточности, вызванной прямым воздействием этих лекарственных

препаратов на клубочковую фильтрацию, особенно у пациентов из групп риска (пациенты пожилого возраста и (или) обезвоженные пациенты). Пациентов, получающих Эспиро и НПВП, необходимо адекватно гидратировать, им необходимо провести контроль функции почек до начала лечения.

Триметоприм: одновременное применение триметоприма и Эспиро повышает риск гиперкалиемии. Необходимо контролировать уровень калия в сыворотке крови и функцию почек, особенно у пациентов с почечной недостаточностью и пациентов пожилого возраста.

Альфа-1-адреноблокаторы (напр., празозин, альфузозин): при одновременном применении альфа-1-адреноблокаторов и Эспиро существует вероятность повышения гипотензивного эффекта и (или) ортостатической гипотензии. Во время одновременного применения Эспиро и альфа-1-адреноблокаторов рекомендован клинический мониторинг ортостатической гипотензии.

Трициклические антидепрессанты, нейролептики, амифостин, баклофен: одновременное применение этих лекарственных препаратов с Эспиро может повышать гипотензивный эффект и риск ортостатической гипотензии.

Глюкокортикостероиды, тетракозактид: одновременное применение этих лекарственных препаратов с Эспиро может привести к ослаблению антигипертензивного эффекта (задержка натрия и жидкости).

Фармакокинетические взаимодействия

Эплеренон не является ингибитором изоэнзимов CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4. Эплеренон не является субстратом или ингибитором Р-гликопротеина.

Дигоксин: концентрация дигоксина в организме (AUC₀₋₂₄) при одновременном применении с эплереноном (доза дигоксина 200 мкг, доза эплеренона 100 мг раз в сутки) увеличивается на 16%. Клинические симптомы токсичности дигоксина при этом не возникали. Необходимо соблюдать осторожность во время применения дигоксина в дозах, близких к верхней границе терапевтического диапазона.

Варфарин: клинически значимых фармакокинетических взаимодействий с варфарином не выявлено. Необходимо соблюдать осторожность во время применения варфарина в дозах, близких к верхней границе терапевтического диапазона.

Субстраты CYP3A4: клинически значимых взаимодействий с субстратами CYP3A4 мидазоламом и цизапридом не обнаружено.

Ингибиторы CYP3A4:

- Мощные ингибиторы CYP3A4: значимые фармакокинетические взаимодействия могут отмечаться при одновременном применении Эспиро с ингибиторами фермента CYP3A4. Мощный ингибитор CYP3A4 (кетоконазол 200 мг два 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 нефазодон, противопоказано.

- Слабые или умеренные ингибиторы СYP3A4: одновременное применение Эспиро с эритромицином, саквинавиром, амиодароном, дилтиаземом, верапамилом и флуконазолом вызывало значимые фармакокинетические взаимодействия, проявляющиеся увеличением AUC Эспиро на 98-187%. Суточная доза Эспиро при одновременном применении слабых или умеренных ингибиторов СYP3A4 не должна превышать 25 мг.

Индукторы СYP3A4: одновременный прием настойки зверобоя (мощный индуктор СYP3A4) с эплереноном вызвал снижение AUC последнего на 30%. При применении более мощных индукторов СYP3A4, таких как рифампицин, возможно более выраженное снижение AUC эплеренона. Учитывая возможное снижение эффективности Эспиро, одновременное применение мощных индукторов СYP3A4 (рифампицина, карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала, настойки зверобоя) и Эспиро не рекомендуется.

Антациды: значимых взаимодействий антацидов с Эспиро при их одновременном применении не предполагается.

Специальные предупреждения

Вспомогательные вещества

Таблетки содержат лактозу, поэтому их не следует назначать пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью Лаппа или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы.

Натрий

Эспиро содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в 1 таблетке и может считаться «практически не содержащим натрия».

Во время беременности или 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 эплеренон беременным женщинам следует с осторожностью.

Неизвестно, выделяется 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

Данные о влиянии Эспиро на способность к управлению транспортными средствами и обслуживанию движущихся механизмов отсутствуют.

Эплеренон не вызывает сонливости или нарушения когнитивных функций, но при управлении транспортными средствами или обслуживании

механизмов необходимо учитывать возможность появления головокружения во время лечения.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Максимальная суточная доза – 50 мг.

Пациенты с клиническими проявлениями сердечной недостаточности после недавно перенесенного инфаркта миокарда

Рекомендованная поддерживающая доза эплеренона – 50 мг раз в сутки.

Лечение следует начинать с дозы 25 мг один раз в сутки и постепенно увеличивать ее, лучше всего в течение 4 недель, до достижения целевой дозы 50 мг один раз в сутки, контролируя уровень калия в сыворотке крови (см. Таблицу 1). Обычно лечение Эспиро целесообразно начинать в течение 3-14 дней после диагностирования инфаркта миокарда.

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (II функциональный класс (ФК) по классификации NYHA)

При хронической сердечной недостаточности (класс II NYHA) лечение начинают с дозы 25 мг один раз в сутки и постепенно увеличивают ее, лучше всего в течение 4 недель, до достижения целевой дозы 50 мг один раз в сутки, контролируя уровень калия в сыворотке крови (см. Таблицу 1). Пациентам, у которых концентрация калия в сыворотке крови составляет > 5,0 ммоль/л, начинать лечение Эспиро не рекомендуется.

Уровень калия в сыворотке крови следует определять до начала лечения препаратом, в течение первой недели и через один месяц после начала применения или коррекции дозы. Затем уровень калия в сыворотке крови следует контролировать периодически, по мере необходимости.

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

Таблица 1

Уровень калия в сыворотке крови (ммоль/л)	Действие	Коррекция дозы
< 5,0	Повысить	25 мг через день до 25 мг один раз в сутки 25 мг один раз в сутки до 50 мг один раз в сутки
5,0-5,4	Сохранить	Без изменения дозы
5,5-5,9	Снизить	50 мг один раз в сутки до 25 мг один раз в сутки 25 мг один раз в сутки до 25 мг через день 25 мг через день до отмены

$\geq 6,0$	Отменить	Неприменимо
------------	----------	-------------

При отмене Эспиро по причине повышения концентрации калия в сыворотке крови $\geq 6,0$ ммоль/л, повторное применение препарата в дозе 25 мг возможно через день в том случае, если концентрация калия в сыворотке крови будет составлять меньше 5,0 ммоль/л.

Применение у пациентов пожилого возраста

Коррекции начальной дозы для пациентов пожилого возраста не требуется. Вследствие связанного с возрастом ухудшения функции почек риск развития гиперкалиемии у пациентов пожилого возраста выше. Он может дополнительно повышаться в связи с сопутствующими заболеваниями, которые увеличивают концентрацию препарата в организме, особенно легким или умеренным нарушением функции печени. Рекомендуется периодически контролировать уровень калия в сыворотке крови.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

Коррекции начальной дозы у пациентов с легким нарушением функции почек не требуется. Рекомендуется периодически контролировать уровень калия в сыворотке крови, а также модификация дозы препарата с учетом данных в Таблице 1.

У пациентов с умеренным нарушением функций почек (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) начальная доза составляет 25 мг через день и должна быть модифицирована согласно концентрации калия (см. Таблицу 1). Рекомендуется периодически контролировать уровень калия в сыворотке крови.

Отсутствуют данные о применении эплеренона у пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин с сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда. Следует соблюдать особую осторожность, назначая Эспиро этим пациентам.

Нет опыта применения доз выше 25 мг раз в сутки у пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин.

Применение эплеренона у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) противопоказано.

Эплеренон не удаляется с помощью диализа.

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

Коррекции начальной дозы у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени не требуется. Учитывая увеличение концентрации эплеренона в организме таких пациентов, рекомендуется часто и регулярно контролировать концентрацию калия в сыворотке крови, особенно у пациентов пожилого возраста.

Применение у пациентов, принимающих другие лекарственные препараты

При одновременном применении слабых или умеренных ингибиторов СYP3A4, напр., амиодарона, дилтиазема и верапамила, лечение следует начинать с дозы 25 мг один раз в сутки. Доза не должна превышать 25 мг один раз в сутки.

Применение у детей и подростков

Нет данных о применении эплеренона у детей, поэтому применение лекарственного продукта в этой группе пациентов не рекомендуется.

Метод и путь введения

Эспиро можно принимать во время или независимо от приема пищи.

С целью обеспечения индивидуального подбора дозы доступны таблетки, содержащие 25 мг и 50 мг эплеренона.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Случаев нежелательных эффектов на фоне передозировки эплереноном не описано. Наиболее ожидаемыми симптомами передозировки у пациента будут гипотензия и гиперкалиемия. Эплеренон не выводится посредством гемодиализа. Доказано, что эплеренон интенсивно связывается с активированным углем. При возникновении клинически выраженной гипотензии следует начать симптоматическую терапию. При возникновении гиперкалиемии показано стандартное лечение.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

Не следует принимать двойной дозы, чтобы компенсировать пропущенную.

Перед применением препарата Эспиро следует обратиться 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

Часто

- гиперкалиемия, гиперхолестеринемия
- бессонница
- синкопе, головокружение, головная боль
- левожелудочковая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий
- артериальная гипотензия
- кашель
- диарея, тошнота, запор, рвота
- сыпь, зуд
- мышечные спазмы, боль в спине
- нарушение функции почек
- астения
- повышение уровня мочевины, повышение уровня креатинина

Нечасто

- пиелонефрит, инфекции, фарингит
- эозинофилия
- гипотиреоз
- гипонатриемия, дегидратация, гипертриглицеридемия
- гипестезия

- тахикардия
- тромбоз артерий нижних конечностей, ортостатическая гипотензия
- метеоризм
- ангионевротический отек, повышенное потоотделение
- костно-мышечные боли
- холецистит
- гинекомастия
- недомогание
- снижение уровня рецептора эпидермального фактора роста, повышение уровня глюкозы в 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» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

активное вещество: эплеренон 25.0 мг или 50.0 мг соответственно,

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, гипромеллоза, натрия лаурилсульфат, кроскармеллоза натрия, магния стеарат

состав оболочки Опадрай желтый 33G32578, в том числе: гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), лактозы моногидрат, макрогол, триацетин, железа (III) оксид желтый (Е 172).

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета (для дозировки 25 мг).

Таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета на одной стороне имеется делительная риска (для дозировки 50 мг).

Форма выпуска и упаковка

По 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 1, 2, 3, 5 или 9 контурных ячейковых упаковки по 10 таблеток или по 2 контурные упаковки по 14 таблеток вместе с утвержденной инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

Срок хранения

4 года.

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО

ул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польша

Номер телефона: +48 58 5631600

Номер факса: +48 58 5622353

Адрес электронной почты: phv@polpharma.com

Держатель регистрационного удостоверения

АО «Химфарм»

ул. Рашидова 81, 160019 Шымкент, Республика Казахстан

Номер телефона: +7 7252 (610151)

Номер автоответчика: +7 7252 (561342)

Адрес электронной почты: infomed@santo.kz

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

АО «Химфарм»

ул. Рашидова 81, 160019 Шымкент, Республика Казахстан

Номер телефона: +7 7252 (610150)

Адрес электронной почты: phv@santo.kz; complaints@santo.kz