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] ≤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 ≤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 (СКФ (скорость клубочковой фильтрации) < 30 мл/мин/1,73 м^2)
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлд-Пью)
- одновременное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия или мощных ингибиторов CYP3A4 (напр., итраконазол, кетоконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин и нефазодон)
- одновременное применение эплеренона в тройной комбинации с ингибиторами ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) и антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРАII)
- детский возраст до 18 лет
- период лактации
- наследственная непереносимость галактозы, дефицит фермента Lapp (ЛАПП)-лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы

Необходимые меры предосторожности при применении

Гиперкалиемия

При применении эплеренона может развиться 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, пациенты 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 эплеренона приводит к снижению концентрации калия в сыворотке крови. Отмечено, что введение гидрохлортиазида на фоне лечения эплереноном препятствует увеличению концентрации калия в сыворотке крови.

Применение эплеренона одновременно с ингибиторами АКФ и/или антагонистами рецепторов ангиотензина II может повышать риск развития гиперкалиемии. Не следует применять эплеренон одновременно с ингибиторами АКФ 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. Риск развития гиперкалиемии увеличивается при снижении функции почек. Данные исследования

EPHESUS, касающиеся пациентов с сахарным диабетом типа 2 и микроальбуминурией ограничены, однако в этой группе пациентов отмечено увеличение частоты развития гиперкалиемии. В связи с этим у таких пациентов лечение следует проводить с осторожностью. Эплеренон не удаляется при гемодиализе.

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 эплеренона 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, эплеренон не следует назначать пациентам, получающим калийсберегающие диуретики и препараты калия. Калийсберегающие диуретики могут усиливать эффекты антигипертензивных лекарственных препаратов и других диуретиков.

Ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРАII): при одновременном применении эплеренона с ингибиторами АКФ 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 АКФ и антагониста рецепторов ангиотензина II с эплереноном.

Литий: взаимодействие эплеренона с литием не изучалось, однако зафиксированы случаи интоксикации литием у пациентов, одновременно получающих диуретики и ингибиторы АКФ. Следует избегать одновременного применения эплеренона 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 эплеренона 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): острая почечная недостаточность может возникать у пациентов группы риска (пациенты пожилого возраста, обезвоженные пациенты, принимающие диуретики, с нарушением функции почек) вследствие снижения клубочковой фильтрации (угнетение сосудорасширяющих простагландинов за счет нестероидных противовоспалительных препаратов). Эти эффекты, как правило, обратимы. Кроме того, может наблюдаться снижение антигипертензивного эффекта. Необходимо проводить гидратацию пациента и контролировать функцию почек в начале лечения и регулярно во время комбинированного лечения.

Триметоприм: одновременное применение триметоприма и эплеренона 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 эплеренона существует вероятность повышения гипотензивного эффекта и (или) ортостатической гипотензии. Во время одновременного применения эплеренона и альфа-1-адреноблокаторов рекомендован клинический мониторинг ортостатической гипотензии.

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

Глюкокортикостероиды, тетракозактид: одновременное применение этих лекарственных препаратов 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 или CYP3A4. Эплеренон не является субстратом или ингибитором Р-гликопротеина.

Дигоксин: концентрация дигоксина в организме (AUC) при одновременном применении с эплереноном увеличивается на 16% (90% доверительный интервал 4-30%). 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: результаты фармакокинетических исследований с тестовыми субстратами CYP3A4, т.е. мидазоламом и цизапридом, не

обнаружили признаков значимых фармакокинетических взаимодействий при одновременном применении с эплереноном.

Ингибиторы CYP3A4:

- Мощные ингибиторы CYP3A4: значимые фармакокинетические взаимодействия могут отмечаться при одновременном применении эплеренона 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 CYP3A4: одновременное применение эплеренона с эритромицином, саквинавиром, амиодароном, дилтиаземом, верапамилом или флуконазолом вызывало значимые фармакокинетические взаимодействия, проявляющиеся увеличением AUC эплеренона на 98-187%. Суточная доза эплеренона при одновременном применении слабых или умеренных ингибиторов CYP3A4 не должна превышать 25 мг.

Индукторы CYP3A4: одновременный прием настойки зверобоя (мощный индуктор CYP3A4) с эплереноном вызвал 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) и эплеренона не рекомендуется.

Антациды: на основании результатов фармакокинетического клинического исследования не предполагается значимых взаимодействий антацидов с эплереноном при их одновременном применении.

Специальные предупреждения

Вспомогательные вещества

Лактоза

Таблетки содержат лактозу, поэтому препарат противопоказан лицам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента Lapp (ЛАПП)-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

Натрий

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

Во время беременности или лактации

Достоверные сведения о применении эплеренона у беременных женщин отсутствуют. В экспериментах на животных прямое и опосредованное негативное влияние на течение беременности, развитие эмбриона и плода, роды и развитие новорожденного не выявлено. Назначать эплеренон беременным женщинам следует с осторожностью.

Неизвестно, выделяется ли эплеренон с грудным молоком после приема внутрь, но результаты доклинических исследований указывают на то, что эплеренон и (или) его метаболиты присутствуют в молоке крысы. Молодые крысы, принимающие это вещество с молоком, развивались нормально. Учитывая, что возможные нежелательные реакции 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.

Влияние эплеренона на фертильность человека не было изучено.

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

Данные о влиянии эплеренона 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

С целью обеспечения индивидуального подбора дозы доступны таблетки, содержащие 25 мг и 50 мг эплеренона. 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 эплереноном 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 эплереноном 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 1.

Таблица 1. Подбор дозы после начала лечения

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
≥ 6,0	Отменить	Неприменимо

При отмене эплеренона по причине повышения концентрации калия в сыворотке крови ≥ 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 эплеренон 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 CYP3A4, 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 препарата в этой группе пациентов не рекомендуется.
Метод и путь введения
Препарат Эспиро можно принимать во время или независимо от приема пищи.
Меры, которые необходимо принять в случае передозировки
Не описано случаев нежелательных реакций после передозировки препаратом у человека. Наиболее вероятными проявлениями передозировки могут быть артериальная гипотензия и/или гиперкалиемия. Эплеренон не может быть выведен при гемодиализе. Доказано, что эплеренон активно связывается с активированным углем. При появлении симптоматической гипотензии необходимо назначить поддерживающее лечение. В случае развития 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
- обморок, головокружение, головная боль

- левожелудочковая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий
- артериальная гипотензия
- кашель
- диарея, тошнота, запор, рвота
- сыпь, зуд
- мышечные судороги, боль в спине
- нарушение функции почек
- астения
- повышение уровня мочевины в крови, повышение уровня креатинина в крови

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 количества рецепторов 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

Одна таблетка содержит

активное вещество: эплеренон 25 мг или 50 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 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 3 или 9 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 1 или 3 контурных ячейковых упаковок по 30 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°С.

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, 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)
Номер автоответчика: +7 7252 (561342)
Адрес электронной почты: complaints@santo.kz; phv@santo.kz