

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель директора
Департамента лекарственных
средств и медицинских изделий при
Министерства здравоохранения
Кыргызской Республики
Абдиев М.К.
«15» сентября 2023г.

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЭСПИРО

Торговое наименование лекарственного препарата

Эспиро, таблетки, покрытые оболочкой 25 мг
Эспиро, таблетки, покрытые оболочкой 50 мг

Международное непатентованное наименование

Эплеренон

Лекарственная форма

Дозировка 25 мг

Таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые оболочкой желтого цвета.

Дозировка 50 мг

Таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые оболочкой желтого цвета на одной стороне имеется делительная риска. Риска на таблетке облегчает деление для более удобного приема, но не гарантирует разделения на равные дозы.

Состав лекарственного препарата

1 таблетка содержит:

действующее вещество: эплеренон 25 мг или 50 мг

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).

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Диуретики. Калийсберегающие диуретики. Альдостерона антагонисты. Эплеренон.

Код АТХ: С03DA04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Эплеренон обладает относительной селективностью в отношении минералокортикоидных рецепторов у человека по сравнению с глюкокортикоидными, прогестероновыми и андрогенными рецепторами, блокирует их связывание с альдостероном – ключевым гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), который принимает участие в регуляции артериального давления и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Фармакодинамическое действие

Эплеренон вызывает стойкое повышение уровней ренина в плазме крови и альдостерона в сыворотке крови. Впоследствии секреция ренина подавляется альдостероном по механизму обратной связи. При этом повышение активности ренина или уровня циркулирующего альдостерона не влияет на эффекты эплеренона.

В исследованиях добавление эплеренона к стандартной терапии приводило к дозозависимому повышению уровня альдостерона. Эти результаты подтверждают факт блокирования минералокортикоидных рецепторов в этих популяциях.

Пациенты детского и подросткового возраста:

Эплеренон не изучался у пациентов детского возраста с сердечной недостаточностью. В исследованиях лечения гипертензии (возраст пациентов от 4 до 17 лет, n=304), эплеренон в дозе от 25 мг до 100 мг в сутки снижал давление неэффективно. В этом исследовании, а также в 1-годичном исследовании безопасности эплеренона у детей и подростков профиль безопасности соответствовал профилю безопасности у взрослых. Эплеренон не исследовался как антигипертензивное средство в терапии детей младше 4 лет, так как исследование на старших детях показало неэффективность препарата. Долгосрочное влияние эплеренона на гормональный статус у детей и подростков не изучалось.

Фармакинетика

Всасывание

Абсолютная биодоступность эплеренона после приема таблетки в дозировке 100 мг составляет 69%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается примерно через 1,5-2 ч после применения. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) и площадь под кривой концентраций (AUC) пропорциональны дозе в диапазоне 10–100 мг и не пропорциональны при применении в дозах свыше 100 мг. Равновесная концентрация достигается в течение 2 дней. Прием пищи не влияет на абсорбцию эплеренона.

Распределение

Связывание эплеренона с белками плазмы крови составляет около 50%, преимущественно за счет связывания с альфа-1-кислыми гликопротеинами. Приблизительный объем распределения при равновесных концентрациях составляет 50 (± 7) л. Эплеренон не обладает избирательным связыванием с эритроцитами.

Метаболизм

Метаболизм эплеренона осуществляется под действием изофермента CYP3A4 цитохрома P-450. Активные метаболиты эплеренона в плазме крови человека не идентифицированы.

Выведение

Менее 5% дозы эплеренона выводится в неизменном виде с мочой и калом.

После однократного приема внутрь дозы лекарственного препарата, меченого радиоактивным изотопом, около 32% дозы выводилось с калом и около 67% – с мочой. Период полувыведения в фазе элиминации эплеренона составляет около 3-6 часов. Клиренс в плазме крови составляет около 10 л/ч.

Особые группы пациентов

Возраст, пол и раса

Фармакокинетика эплеренона в дозе 100 мг раз в сутки изучалась у мужчин, женщин, пожилых пациентов (≥ 65 лет) и пациентов негроидной расы. Фармакокинетика эплеренона у женщин и мужчин существенно не отличалась. У пациентов пожилого возраста равновесные показатели C_{\max} (22%) и AUC (45%) были увеличены по сравнению с молодыми пациентами (18-45 лет). Равновесные показатели C_{\max} и AUC у пациентов негроидной расы были снижены соответственно на 19% и 26%.

Пациенты детского и подросткового возраста

Фармакокинетическая модель эплеренона в данной популяции, полученная по данным 2-х исследований с участием 51 пациента детского возраста (4-16 лет) с диагностированной гипертензией, определила, что масса тела пациента имеет статистически достоверное влияние на объем распределения эплеренона, но не его клиренс. Объем распределения эплеренона и пик его экспозиции у детей с большей массой тела предсказуемо схож с показателями у взрослых с аналогичной массой тела; у пациентов с массой тела ниже 45 кг, объем распределения на 40% ниже, а пик экспозиции потенциально выше, чем у взрослых. Терапия эплереноном у детей начиналась с дозы 25 мг раз в сутки и увеличивалась до дозы 25 мг дважды в сутки в течение 2 недель и постепенно до 50 мг дважды в сутки в случаях, когда это было клинически показано. В этих дозах наивысшие регистрируемые концентрации эплеренона у детей не были значительно выше тех, которые регистрировались у взрослых, принимавших препарат в дозе 50 мг раз в сутки.

Почечная недостаточность

Фармакокинетику эплеренона изучали у пациентов с почечной недостаточностью различной степени тяжести и у пациентов, находящихся на гемодиализе. По сравнению со здоровыми пациентами, равновесные показатели AUC и C_{\max} повышались соответственно на 38% и 24% у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, и снижались соответственно на 26% и 3% у пациентов, находящихся на гемодиализе. Корреляции между клиренсом эплеренона из плазмы крови и клиренсом креатинина не обнаружено. Эплеренон не выводится при гемодиализе.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетику эплеренона в дозе 400 мг изучали у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (класс В по шкале Чайлд-Пью) по сравнению с пациентами без печеночной недостаточности. Равновесные показатели C_{\max} и AUC эплеренона у этих пациентов увеличивались соответственно на 3,6% и 42% (см. раздел «Дозы и способ применения»). У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью метаболизм эплеренона не изучался, поэтому его применение в этой группе больных противопоказано.

Сердечная недостаточность

Фармакокинетику эплеренона в дозе 50 мг изучали у пациентов с сердечной недостаточностью (класс II-IV по шкале NYHA). Равновесные показатели C_{\max} и AUC эплеренона у пациентов с сердечной недостаточностью увеличивались на 38% и 30% соответственно, по сравнению с показателями здоровых пациентов, соответствующего возраста, пола и расы. Согласно результатам популяционного исследования клиренса эплеренона EPHEBUS, клиренс эплеренона у пациентов с сердечной недостаточностью аналогичен таковому у здоровых добровольцев пожилого возраста.

Показания к применению

Эплеренон применяют:

- в качестве дополнения 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] $\leq 40\%$) и клиническими проявлениями сердечной недостаточности после недавно перенесенного 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 $\leq 30\%$).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему или к какому-либо из вспомогательных веществ.
- Уровень калия в сыворотке до начала лечения $> 5,0$ ммоль/л.
- Тяжелая почечная недостаточность, определяемый показатель скорости клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м².
- Тяжелая печеночная недостаточность (класс C по шкале Чайлд-Пью).
- Одновременное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия или сильных ингибиторов СYP3A4 (напр., итраконазол, кетоконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин и нефазодон).
- Одновременное применение эплеренона с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или антагонистами рецептора ангиотензина II.

Дозы и способ применения

Лекарственный препарат следует применять согласно рекомендациям врача. В случае каких-либо сомнений следует обратиться к врачу или фармацевту.

Дозы

С целью проведения индивидуального подбора дозы доступны лекарственные формы, содержащие 25 мг и 50 мг действующего вещества. Максимальная доза составляет 50 мг один раз в сутки.

Пациенты с сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда:

Рекомендуемая поддерживающая доза эплеренона составляет 50 мг один 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 необходимой дозы 50 мг один раз в сутки, контролируя уровень калия в сыворотке крови (смотри Таблицу 1). Обычно лечение эплереноном целесообразно начинать в течение 3-14 дней после острого инфаркта миокарда.

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

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (II ФК по NYHA) 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, с учетом уровня калия в сыворотке крови (смотри Таблицу 1).

У пациентов, у которых концентрация калия в сыворотке составляет $> 5,0$ ммоль/л, начинать лечение эплереноном не рекомендуется (см. раздел «Противопоказания»).

Уровень калия в сыворотке крови следует определять до назначения эплеренона, на протяжении первой недели лечения и через один месяц после начала применения препарата или изменения дозы. В дальнейшем уровень калия в сыворотке крови следует контролировать периодически, по мере необходимости.

После начала лечения 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 (ммоль/л)	Действие	Коррекция дозы
<5,0	Увеличить	с 25 мг через день до 25 мг один раз в сутки с 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	с 50 мг один раз в сутки до 25 мг один раз в сутки с 25 мг один раз в сутки до 25 мг через день с 25 мг через день и до отмены препарата
≥6,0	Отменить	Не касается

После отмены эплеренона в связи с повышением концентрации калия в сыворотке крови ≥6,0 ммоль/л, применение эплеренона в дозе 25 мг через день можно возобновить в случае, если концентрация калия будет составлять меньше 5,0 ммоль/л.

Дети и подростки

Безопасность и эффективность применения эплеренона у детей и подростков до сих пор не установлены.

Применение у пациентов пожилого возраста

Коррекции начальной дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. В связи с возрастным ухудшением функции почек, повышается риск развития гиперкалиемии у пациентов пожилого возраста. Этот риск может дополнительно повышаться в связи с сопутствующими заболеваниями, которые увеличивают концентрацию препарата в организме, особенно при нарушении функции печени от легкой до умеренной степени тяжести. Рекомендуется периодически контролировать уровень калия в сыворотке крови.

Применение у пациентов с нарушением функции почек

Коррекции начальной дозы у пациентов с легким нарушением функции почек не требуется. Рекомендуется периодически контролировать уровень калия в сыворотке крови и подобрать дозу согласно Таблице 1.

У пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) начальная доза составляет 25 мг через день и должна быть изменена в зависимости от уровня калия (смотри Таблицу 1). Рекомендуется периодически контролировать уровень калия в сыворотке крови.

Отсутствует опыт применения эплеренона у пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин с сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда. При применении эплеренона у этих пациентов следует соблюдать осторожность.

Применение дозы большей, чем 25 мг один раз в сутки, у пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин, не было исследовано.

Применение эплеренона у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Эплеренон не удаляется при диализе.

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, получающих 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.

Способ применения

Для приема внутрь.

Таблетки можно принимать во время еды или натощак. Таблетки необходимо проглатывать целиком, запивая большим количеством воды.

Побочные действия

Как каждый лекарственный препарат, Эспиро может вызывать побочные действия, хотя не у каждого пациента они возникнут.

При возникновении любого из следующих симптомов **следует немедленно обратиться за медицинской помощью:**

- **отек лица, языка или горла**
- **затруднения при глотании**
- **крапивница и затрудненное дыхание.**

Это симптомы ангионевротического отека, нечасто возникающего нежелательного эффекта (менее чем у 1 на 100 пациентов).

Другими побочными действиями являются:

Частые побочные действия (встречаются менее чем у 1 на 10 пациентов):

- повышенное содержание калия в крови (проявляется мышечными спазмами, диареей, тошнотой, головокружением или головной болью)
- головокружение
- головная боль
- обморок
- повышение уровня холестерина в крови
- бессонница (трудности с засыпанием)
- кашель
- запор
- артериальная гипотензия
- нарушения со стороны сердца, например, неравномерное сердцебиение и сердечная недостаточность
- диарея
- тошнота
- рвота
- нарушение функции почек
- сыпь
- зуд
- слабость

- мышечный спазм и боль в спине
- повышение уровня мочевины в крови
- повышение уровня креатинина в крови, что может указывать на нарушение функции почек.

Нечастые побочные действия (встречаются менее чем у 1 на 100 пациентов):

- повышение уровня определенного вида лейкоцитов (эозинофилия)
- обезвоживание
- повышение уровня триглицеридов (жиров) в крови
- низкий уровень натрия в крови
- инфекции
- холецистит
- снижение артериального давления, которое может вызвать головокружение при вставании
- тромб (тромбоз) нижних конечностей
- учащенное сердцебиение
- боль в горле
- вздутие
- гипофункция щитовидной железы
- повышение уровня глюкозы в крови
- снижение тактильной чувствительности
- повышенная потливость
- боль в мышцах и костях
- плохое общее самочувствие
- нефрит
- увеличение грудных желез у мужчин
- изменения некоторых показателей анализа крови.

Сообщение о случаях побочных реакций

В случае появления любых из вышеперечисленных побочных реакций или других побочных действий, не указанных в этом листке-вкладыше, необходимо сообщить о них врачу или фармацевту. Благодаря таким сообщениям о побочных реакциях можно будет собрать обширную информацию о безопасности применения препарата.

Особые указания

Перед тем как начать применять лекарственный препарат, следует проконсультироваться с врачом или фармацевтом.

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 пациенты пожилого возраста, пациенты с диагностированной 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. В одном исследовании доказано, что введение гидрохлортиазида в схему лечения вместе с эплереноном препятствует увеличению концентрации калия в сыворотке крови.

При одновременном применении с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и (или) антагонистами рецепторов ангиотензина II может повышаться риск появления

гиперкалиемии. Не следует применять эплеренон одновременно с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и антагонистами рецепторов ангиотензина II (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Нарушение функции почек: у пациентов с нарушением функции почек, в т. ч. 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. Следует контролировать уровень электролитов у пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени применение эплеренона не изучалось, поэтому его назначение противопоказано (см. разделы «Дозы и способ применения» и «Противопоказания»).

Индукторы CYP3A4: одновременное применение эплеренона с мощными индукторами CYP3A4 не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Следует избегать применения лития, циклоспорина, такролимуса во время лечения эплереноном (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Пропуск применения препарата

При приближении времени приема очередной таблетки не следует принимать пропущенную дозу, но принять очередную в установленное время.

В случае, если до времени приема очередной таблетки остается более 12 часов, следует принять пропущенную дозу, как только пациент о ней вспомнил. Далее прием препарата должен осуществляться в обычном режиме.

Не следует принимать двойную дозу препарата для восполнения пропущенного приема.

Важная информация о некоторых компонентах лекарственного препарата

Эспиро 25 мг: Одна таблетка содержит 39,51 мг лактозы моногидрата.

Эспиро 50 мг: Одна таблетка содержит 79,02 мг лактозы моногидрата.

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

Беременность, лактация, фертильность

Если пациентка беременна, кормит ребенка грудью, подозревает, что может быть беременна, или планирует беременность, она должна перед применением препарата проконсультироваться с врачом или фармацевтом.

Беременность

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.

Кормление грудью

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 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.

Фертильность

Влияние эплеренона на фертильность человека не было изучено.

Влияние на способность управлять автотранспортом и обслуживать механизмы

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.

Передозировка

Симптомы

Не описано случаев нежелательных эффектов после передозировки препаратом у человека. Наиболее вероятными проявлениями передозировки могут быть артериальная гипотензия и/или гиперкалиемия. Эплеренон не может быть выведен при гемодиализе.

Лечение

Доказано, что эплеренон активно связывается активированным углем. При появлении симптоматической гипотензии необходимо назначить поддерживающее лечение. В случае развития гиперкалиемии показано стандартное симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Следует проинформировать врача или фармацевта обо всех лекарственных препаратах, которые пациент применяет в настоящее время или применял в последнее время, а также о препаратах, которые он планирует применять.

Фармакодинамические взаимодействия

Калийсберегающие диуретики и препараты калия: учитывая повышенный риск развития гиперкалиемии, эплеренон не следует назначать пациентам, получающим калийсберегающие диуретики и препараты калия (см. раздел «Противопоказания»). Калийсберегающие диуретики могут усиливать эффекты антигипертензивных лекарственных препаратов и других диуретиков.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (англ. ACEI), антагонисты рецептора ангиотензина II (англ. ARB): при одновременном применении с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и (или) антагонистами рецепторов ангиотензина II может повышаться риск появления гиперкалиемии. Необходимо контролировать уровень калия в сыворотке крови и функцию почек, особенно у пациентов с повышенным риском нарушений функции почек, например у лиц пожилого возраста. Не следует одновременно применять комбинацию 3 препаратов: ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста рецепторов ангиотензина II с эплереноном (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Литий: взаимодействие эплеренона с литием не изучалось, однако зафиксированы случаи интоксикации литием у пациентов, одновременно получающих диуретики и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (см. раздел «Особые указания»). Следует избегать одновременного применения эплеренона и лития. Если такое лечение является необходимым, следует контролировать уровень лития в плазме крови эплереноном (см. раздел «Особые указания»).

Циклоспорин, такролимус: циклоспорин и такролимус могут вызывать нарушение 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 (см. раздел «Особые указания»).

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 эплеренон и НПВП, необходимо адекватно гидратировать, необходимо провести контроль функции почек до начала лечения.

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

Альфа₁-адреноблокаторы (напр., празозин, альфузозин): при одновременном применении альфа₁-адреноблокаторов и эплеренона существует вероятность усиления гипотензивного эффекта и/или развитие ортостатической гипотензии. Во время одновременного применения эплеренона и альфа₁-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 и CYP3A4. Эплеренон не является субстратом или ингибитором глюкопротеина Р.

Дигоксин: фармакокинетическое исследование, проведенное с участием здоровых добровольцев, установило статистически значимое увеличение значения AUC 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:

- Сильные 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% (см. раздел «Противопоказания»). Одновременное применение эплеренона с мощными ингибиторами CYP3A4, такими как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин и нефазодон, противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

- Слабые или умеренные ингибиторы CYP3A4: Одновременное применение эплеренона с эритромицином, саквинавиром, амиодароном, дилтиаземом, верапамилом и 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 (см. раздел «Дозы и способ применения»).

Индукторы CYP3A4: одновременный прием препаратов 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 риск уменьшения эффективности эплеренона, одновременное применение мощных индукторов CYP3A4 (рифампицина, карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала, препаратов зверобоя) и эплеренона не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).

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

Срок годности

4 года

Не применять препарат после истечения срока годности.

Срок годности означает последний день указанного месяца.

Лекарственные препараты нельзя спускать в канализацию или выбрасывать в мусорную корзину. Необходимо спросить фармацевта, что делать с неиспользованными лекарственными препаратами. Это важно для охраны окружающей среды.

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 помещают вместе с утвержденным листком-вкладышем в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО
ул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польша

Держатель регистрационного удостоверения

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона: +7 7252 (610151)

Номер автоответчика: +7 7252 (561342)

Адрес электронной почты: complaints@santo.kz

**Наименование, адрес организации на территории Кыргызской Республики,
ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью
лекарственного препарата**

Представительство АО «Химфарм» в Кыргызской Республике
Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Орозбекова 52-54, 3 этаж

Номер телефона: +996312621251

Адрес электронной почты: pvh-kg@santo.kz