ЭСПИРО



Код АТХ:

- C03DA04

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Эплеренон

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 50 мг. По 10 табл. в блистере из пленки ПВХ и алюминиевой фольги. 3 или 9 бл. помещают в пачку из картона.

Состав:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	1 табл.
активное вещество:	
эплеренон	25/50 мг
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат — 38,67/77,34 мг; МКЦ — 15,38/30,76 мг; гипромеллоза 15 сР — 1,25/2,5 мг; натрия лаурилсульфат — 0,85/1,7 мг; кроскармеллоза натрия — 3/6 мг; магния стеарат — 0,85/1,7 мг	
оболочка пленочная: Opadry II 33G32578 (желтый)	

(гипромеллоза 6 сР (Е464) — 1,6/3,2 мг, титана диоксид (Е171) — 0,91/1,82 мг, лактозы моногидрат — 0,84/1,68 мг, макрогол 3350 — 0,32/0,64 мг, триацетин — 0,24/0,48 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) — 0,09/0,18 мг) — 4/8 мг	

Описание:

Таблетки, 25 мг: круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета.

Таблетки, 50 мг: круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с риской на одной стороне.

Цвет таблетки на изломе — от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа:

- Органотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакологическое действие — калийсберегающее, диуретическое.

Фармакодинамика

Эплеренон обладает высокой селективностью в отношении минералокортикоидных рецепторов у человека в отличие от глюкокортикоидных, прогестероновых и андрогенных рецепторов и препятствует связыванию минералокортикоидных рецепторов с альдостероном — ключевым гормоном РААС, который участвует в регуляции АД и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Эплеренон вызывает стойкое увеличение активности ренина в плазме крови и альдостерона в сыворотке крови. Впоследствии секреция ренина подавляется альдостероном по механизму обратной связи. При этом повышение активности ренина или концентрации циркулирующего альдостерона не влияет на эффекты эплеренона. Существенного влияния эплеренона на ЧСС, длительность интервалов QRS, PR или QT не выявлено у здоровых добровольцев.

Фармакокинетика

Всасывание и распределение

После приема эплеренона внутрь в дозе 100 мг абсолютная биодоступность составляет 69%. C_{max} в плазме крови достигается примерно через 2 ч после приема внутрь. C_{max} и AUC линейно зависят от дозы в диапазоне от 10 до 100 мг и нелинейно - в дозе более 100 мг. C_{ss} достигается в течении 2 дней. Прием пищи не влияет на абсорбцию.

Эплеренон примерно на 50% связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альфа1-кислотной группой гликопротеинов. Расчетный V_d в равновесном состоянии составляет 50 (±7) л. Эплеренон не связывается с эритроцитами.

Метаболизм и выведение

Метаболизм эплеренона осуществляется, в основном, под действием CYP3A4. Активные метаболиты эплеренона в плазме крови не идентифицированы.

В неизмененном виде через почки и кишечник выводится менее 5% дозы эплеренона. После однократного приема внутрь меченого эплеренона около 32% дозы выводилось через кишечник и около 67% - через почки. $T_{1/2}$ эплеренона составляет около 3-5 ч, клиренс из плазмы крови - примерно 10 л/ч.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Фармакокинетика эплеренона в дозе 100 мг 1 раз/сут изучалась у пожилых пациентов (старше 65 лет) - мужчин и женщин. Параметры фармакокинетики эплеренона у мужчин и женщин существенно не различались. В равновесном состоянии у пожилых пациентов C_{max} и AUC были соответственно на 22% и 45% выше, чем у молодых пациентов (18-45 лет).

Фармакокинетику эплеренона изучали у пациентов с почечной недостаточностью различной степени тяжести и у пациентов, находящихся на гемодиализе. По сравнению с пациентами контрольной группы у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени выявили увеличение равновесных AUC и C_{max} на 38% и 24% соответственно, а у пациентов, находящихся на гемодиализе, - их снижение на 26% и 3%. Корреляции между клиренсом эплеренона из

плазмы крови и КК не обнаружено. Эплеренон не удаляется при гемодиализе.

Фармакокинетику эплеренона в дозе 400 мг сравнивали у пациентов с умеренным нарушением функции печени (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) и здоровых добровольцев. Равновесные C_{max} и AUC эплеренона были увеличены на 3.6% и 42%, соответственно. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени эплеренон не изучался, поэтому его применение в этой группе пациентов противопоказано.

Фармакокинетику эплеренона в дозе 50 мг изучали у пациентов с сердечной недостаточностью (II-IV функциональный класс по классификации NYHA). Равновесные AUC и C_{max} у пациентов с сердечной недостаточностью были соответственно на 38% и 30% выше, чем у здоровых добровольцев, подобранных по возрасту, массе тела и полу. Клиренс эплеренона у пациентов с сердечной недостаточностью сходен с таковым у здоровых пожилых людей.

Показания к применению:

— инфаркт миокарда: в дополнение к стандартной терапии с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов со стабильной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса менее 40%) и клиническими признаками сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда;

— хроническая сердечная недостаточность: в дополнение к стандартной терапии с целью снижения сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса по классификации NYHA при сниженной фракции выброса левого желудочка (<35%).

Относится к болезням:

- Инфаркт миокарда
- Миокардит
- Сердечная недостаточность

Противопоказания:

— клинически значимая гиперкалиемия;

— концентрация калия в сыворотке крови в начале лечения более 5 ммоль/л;

— умеренная или тяжелая почечная недостаточность (КК <30 мл/мин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса по классификации NYHA);

— печеночная недостаточность тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);

— одновременный прием калийсберегающих диуретиков, препаратов калия или мощных ингибиторов CYP3A4, например, итраконазола, кетоконазола, ритонавира, нелфинавира, кларитромицина, телитромицина и нефазодона;

— концентрация креатинина в плазме крови >2 мг/дл (или >177 ммоль/л) у мужчин или >1.8 мг/дл (или >159 ммоль/л) у женщин;

— недостаточность лактазы, непереносимость лактозы, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы;

— детский и подростковый возраст до 18 лет (опыта применения препарата у пациентов данной возрастной группы нет);

— повышенная чувствительность к эплеренону или другим компонентам препарата.

С осторожностью следует назначать препарат при сахарном диабете 2 типа и микроальбуминурии; одновременном применении эплеренона, ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II, препаратов, содержащих литий, циклоспорина или такролимуса, дигоксина и варфарина в дозах, близких к максимальным терапевтическим; при нарушениях функции почек (КК <50 мл/мин); пациентам пожилого возраста.

Способ применения и дозы:

Препарат назначают внутрь, независимо от приема пищи.

Инфаркт миокарда

Лечение следует начинать с дозы 25 мг 1 раз/сут и увеличивать ее до 50 мг 1 раз/сут через 4 недели с учетом концентрации калия в сыворотке крови (см. таблицу 1). Рекомендуемая поддерживающая доза препарата Эспиро составляет 50 мг 1 раз/сут.

Хроническая сердечная недостаточность II функционального класса по классификации NYHA

Лечение следует начинать с дозы 25 мг 1 раз/сут и увеличивать ее до 50 мг 1 раз/сут через 4 недели с учетом концентрации калия в сыворотке крови (см. таблицу 1).

Таблица 1. Подбор дозы после начала лечения

Концентрация калия в сыворотке крови (ммоль/л)	**Действие**	**Изменение дозы**
<5	увеличение дозы	с 25 мг через день до 25 мг 1 раз/сут; с 25 мг 1 раз/сут до 50 мг 1 раз/сут
5-5.4	поддерживающая доза	доза остается прежней
5.5-5.9	снижение дозы	с 50 мг 1 раз/сут до 25 мг 1 раз/сут; с 25 мг 1 раз/сут до 25 мг через день; с 25 мг через день - временная отмена препарата
≥6	отмена препарата	не применимо

Максимальная суточная доза составляет 50 мг.

После временного прекращения приема препарата Эспиро в связи с повышением концентрации калия в сыворотке крови до 6 ммоль/л и более, терапию препаратом Эспиро можно возобновить в дозе 25 мг через день, когда концентрация калия в сыворотке крови составит <5 ммоль/л.

Концентрацию калия в сыворотке крови следует определять до назначения препарата Эспиро, в течение первой недели и через 1 месяц после начала терапии или при изменении дозы препарата. В дальнейшем также необходимо периодически контролировать концентрацию калия в сыворотке крови.

Коррекция начальной дозы у **пациентов пожилого возраста** не требуется. В связи с возрастным снижением функции почек у пожилых пациентов повышается риск развития гиперкалиемии, особенно при наличии сопутствующих заболеваний, способствующих увеличению концентраций эплеренона в сыворотке крови, в частности, при нарушении функции печени от легкой до умеренной степени тяжести. Рекомендуется периодически определять концентрацию калия в сыворотке крови (см. таблицу 1).

Коррекция начальной дозы у **пациентов с нарушениями функции почек легкой степени** не требуется. Степень гиперкалиемии увеличивается при ухудшении функции почек. Рекомендуется периодически определять концентрацию калия в сыворотке крови (см. таблицу 1). Эплеренон не удаляется при гемодиализе. У **пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК <30 мл/мин)** применение препарата противопоказано.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса по классификации NYHA и нарушением функции почек средней степени тяжести (КК 30-60 мл/мин) следует начинать терапию с дозы 25 мг через день с последующей коррекцией дозы в зависимости от концентрации калия в сыворотке крови (см. таблицу 1).

Опыта применения препарата Эспиро у пациентов с сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда и КК <50 мл/мин нет. Следует с осторожностью применять препарат Эспиро у таких пациентов.

У **пациентов с КК <50 мл/мин** применение препарата Эспиро в дозе 25 мг 1 раз/сут не исследовалось.

Коррекция начальной дозы у **пациентов с нарушением функции печени от легкой до умеренной степени тяжести** не требуется. Учитывая увеличение концентрации эплеренона у таких пациентов, рекомендуется регулярно контролировать концентрацию калия в сыворотке крови, особенно у пожилых пациентов. Применение препарата Эспиро у **пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени** противопоказано.

Сопутствующая терапия

При одновременном применении препаратов, оказывающих слабое или умеренно выраженное ингибирующее действие на изофермент CYP3A4, например, эритромицина, саквинавира, амиодарона, дилтиазема, верапамила и флуконазола, лечение препаратом Эспиро можно начать с дозы 25 мг 1 раз/сут, при этом доза последнего не должна превышать 25 мг 1 раз/сут.

Побочное действие:

Указанные ниже нежелательные эффекты приведены в соответствии со следующей градацией частоты их возникновения согласно классификации ВОЗ: очень часто (≥10%); часто (≥1%, <10%); нечасто (≥0.1%, <1%); редко (≥0.01%, <0.1%); очень редко (<0.01%, включая отдельные сообщения); частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным).

Инфекционные заболевания: нечасто - пиелонефрит.

Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто - эозинофилия.

Со стороны эндокринной системы: нечасто - гипотиреоз.

Со стороны обмена веществ и питания: часто - гиперкалиемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, дегидратация; нечасто - гипонатриемия.

Нарушения психики: нечасто - бессонница.

Со стороны нервной системы: часто - головокружение, обморок; нечасто - головная боль, гипестезия.

Со стороны сердца: часто - инфаркт миокарда; нечасто - фибрилляция предсердий, левожелудочковая недостаточность, тахикардия.

Со стороны сосудов: часто - выраженное снижение АД; нечасто - ортостатическая гипотензия, тромбоз артерий нижних конечностей.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто - кашель; нечасто - фарингит.

Со стороны ЖКТ: часто - диарея, тошнота, запор; нечасто - метеоризм, рвота.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто - холецистит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто - кожный зуд; нечасто - повышенная потливость.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто - судороги икроножных мышц, мышечно-скелетные боли; нечасто - боль в спине.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: часто - нарушение функции почек.

Аллергические реакции: нечасто - кожная сыпь; частота неизвестна - ангионевротический отек.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто - астения, недомогание, гинекомастия.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто - повышение концентрации остаточного азота мочевины, креатинина, снижение экспрессии рецептора эпидермального фактора роста, повышение концентрации глюкозы в сыворотке крови.

Передозировка:

Случаев передозировки эплеренона у человека не описано. Наиболее вероятными проявлениями передозировки могут быть чрезмерное снижение АД и гиперкалиемия.

Лечение: при чрезмерном снижении АД необходимо назначить поддерживающее лечение. В случае развития гиперкалиемии показана стандартная терапия. Эплеренон не удаляется при гемодиализе. Установлено, что эплеренон активно связывается с активированным углем.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Сведений о применении препарата у беременных женщин нет. Препарат Эспиро следует назначать с осторожностью и только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери значительно превышает потенциальный риск для плода/ребенка.

Сведений о выделении эплеренона с грудным молоком после приема внутрь нет. Возможные нежелательные эффекты эплеренона на новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, неизвестны, поэтому целесообразно или прекратить кормление грудью, или отменить препарат, в зависимости от его важности для матери.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Фармакодинамическое взаимодействие

Калийсберегающие диуретики и препараты калия: учитывая повышенный риск развития гиперкалиемии, эплеренон не следует назначать пациентам, получающим калийсберегающие диуретики и препараты калия. Калийсберегающие диуретики могут усилить эффекты антигипертензивных препаратов и других диуретиков.

Препараты, содержащие литий: взаимодействие эплеренона с препаратами лития не изучалось. Однако у пациентов, получавших препараты лития в сочетании с диуретиками и ингибиторами АПФ, описаны случаи повышения концентрации и интоксикации литием. Если подобная комбинация необходима, целесообразно контролировать концентрацию лития в плазме крови.

Циклоспорин, такролимус: циклоспорин и такролимус 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 регулярно контролировать концентрацию калия в сыворотке крови и функцию почек.

НПВС: лечение НПВС может привести к острой почечной недостаточности за счет прямого подавления клубочковой фильтрации, особенно у пациентов группы риска (пожилые пациенты и/или пациенты с дегидратацией). При совместном применении этих средств 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 концентрацию калия в сыворотке крови и функцию почек, особенно у пациентов с почечной недостаточностью и у пожилых пациентов.

Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II: при применении эплеренона с ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II следует регулярно контролировать концентрацию калия в сыворотке крови. Подобная комбинация может привести к увеличению риска развития гиперкалиемии, особенно у пациентов с нарушением функции почек, в т.ч. у пожилых пациентов. Не следует применять тройную комбинацию ингибитора АПФ и АРАII с эплереноном.

Альфа$_1$-адреноблокаторы (празозин, альфузозин): при одновременном применении альфа$_1$-адреноблокаторов с эплереноном может усилиться антигипертензивное 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 этих средств с эплереноном может усилиться антигипертензивный эффект или увеличиться риск развития ортостатической гипотензии.

Глюкокортикоиды, тетракозактид: одновременное применение этих средств с эплереноном может привести к задержке натрия и жидкости.

Фармакокинетическое взаимодействие

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

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 200 мг 2 раза/сут) 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 препаратов, содержащих зверобой продырявленный (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, препаратов, содержащих зверобой продырявленный) не рекомендуется.

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

Особые указания и меры предосторожности:

Гиперкалиемия

При лечении препаратом Эспиро может развиться гиперкалиемия, которая обусловлена его механизмом действия. В начале лечения и при изменении дозы препарата у всех пациентов следует контролировать концентрацию калия в сыворотке крови. В дальнейшем периодический контроль содержания калия рекомендуется проводить у пациентов с повышенным риском развития гиперкалиемии, например, у пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью и сахарным диабетом. Учитывая повышенный риск развития гиперкалиемии, назначение препаратов калия после начала лечения препаратом Эспиро не рекомендуется. Снижение дозы препарата Эспиро приводит к снижению концентрации калия в сыворотке крови. В одном исследовании добавление гидрохлоротиазида к эплеренону препятствовало увеличению концентрации калия в сыворотке крови.

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. Хотя число пациентов с сахарным диабетом 2 типа и микроальбуминурией в исследованиях было ограниченным, тем не менее, в этой небольшой выборке было отмечено увеличение частоты гиперкалиемии. В связи с этим у таких пациентов лечение следует проводить с осторожностью. Эплеренон не удаляется при гемодиализе. Применение препарата Эспиро противопоказано при почечной недостаточности тяжелой степени.

Нарушение функции печени

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени (5-6 и 7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) увеличения концентрации калия в сыворотке крови более 5.5 ммоль/л выявлено не было. У таких пациентов следует контролировать содержание электролитов. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени эплеренон не изучался, поэтому его применение противопоказано.

Индукторы CYP3A4

Одновременное применение препарата Эспиро с сильными индукторами CYP3A4 не рекомендуется.

Циклоспорин, такролимус, препараты, содержащие литий

Во время лечения препаратом Эспиро следует избегать назначения этих средств.

Лактоза

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

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Влияние препарата Эспиро на способность управлять автотранспортом или пользоваться сложной техникой не изучалось. Однако, учитывая возможность препарата вызывать головокружение и обморочные состояния, следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортными средствами или использовании сложной техники на фоне приема препарата Эспиро.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/ESPIRO