

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ИНСПРА®

Регистрационный номер: ЛП-№(005049)-(РГ-RU)

Торговое наименование: Инспра®

Международное непатентованное или группировочное наименование: эплеренон

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество: эплеренон 25 мг или 50 мг;

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 35,700 мг / 71,400 мг, целлюлоза микрокристаллическая (PH-101) 15,375 мг / 30,750 мг, кроскармеллоза натрия 4,250 мг / 8,500 мг, гипромеллоза 2,550 мг / 5,100 мг, натрия лаурилсульфат 0,850 мг / 1,700 мг, тальк 0,850 мг / 1,700 мг, магния стеарат 0,425 мг / 0,850 мг; пленочная оболочка 3,825 мг / 5,10 мг [гипромеллоза, титана диоксид, макрогол, полисорбат-80, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный].

Описание:

Таблетки 25 мг: желтые, ромбовидные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «VLE» на одной стороне, «NSR» над цифрой «25» на другой стороне.

Таблетки 50 мг: желтые, ромбовидные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «VLE» на одной стороне, «NSR» над цифрой «50» на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа: диуретики; антагонисты альдостерона и другие калийсберегающие диуретики; антагонисты альдостерона.

Код АТХ: C03DA04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Эплеренон обладает высокой селективностью в отношении минералокортикоидных рецепторов у человека в отличие от глюкокортикоидных, прогестероновых и андрогенных рецепторов и препятствует связыванию минералокортикоидных с альдостероном –

ключевым гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, который участвует в регуляции артериального давления (АД) и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

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.

В исследованиях хронической сердечной недостаточности (ХСН) II – IV функциональный класс (ФК) по классификации NYHA (New York Heart Association) с варьированием доз, добавление эплеренона к стандартной терапии приводило к ожидаемому дозозависимому повышению уровня альдостерона. Аналогичным образом, в кардиоренальном промежуточном этапе исследования EPHESUS (Eplerenone Postacute myocardial infarction Heart failure Efficacy and SURvival Study) терапия эплереноном приводила к значительному повышению уровня альдостерона. Полученные результаты подтверждают блокаду минералокортикоидных рецепторов у данной популяции пациентов.

Эффективность эплеренона изучали в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании EPHESUS у 6632 пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ), дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка [ФВЛЖ] ≤ 40 %) и с клиническими признаками сердечной недостаточности (СН), продолжительность исследования составила 3 года. В течение 3 – 14 дней (в среднем 7 дней) после острого ИМ пациентам назначали эплеренон или плацебо в дополнение к стандартной терапии. Лечение начинали с дозы 25 мг один раз в сутки и к концу 4 недели увеличивали до 50 мг один раз в сутки, если содержание калия в сыворотке крови оставалось менее 5,0 ммоль/л. Во время исследования пациенты получали стандартную терапию с применением ацетилсалициловой кислоты (92 %), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [90 %], бета-адреноблокаторов (83 %), нитратов (72 %), «петлевых» диуретиков (66 %) или ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А редуктазы (ГМГ КоА-редуктазы) (60 %).

Первичной конечной точкой в исследовании EPHESUS была общая смертность, а комбинированной конечной точкой – смертность или госпитализации по поводу ССЗ; 14,4 % пациентов, получавших эплеренон, и 16,7 % пациентов, получавших плацебо, умерли (умершие от всех причин), в то время как 26,7 % пациентов, получавших эплеренон, и 30,0 % пациентов, получавших плацебо, были госпитализированы или погибли в связи с ССЗ, что являлось комбинированной конечной точкой исследования. В результате терапии эплереноном риск общей смертности был снижен на 15 % (относительный риск [ОР] 0,85; 95 % доверительный интервал [ДИ]: 0,75 – 0,96; $p = 0,008$) по сравнению с

плацебо, главным образом за счет снижения смертности в результате ССЗ. Риск летального исхода или госпитализации по поводу ССЗ при применении эплеренона был снижен на 13 % (ОР 0,87; 95 % ДИ, 0,79 – 0,95; $p = 0,002$). Снижение абсолютного риска для двух конечных точек – общей смертности и смертности/госпитализации по поводу ССЗ – составило 2,3 и 3,3 %, соответственно. Клиническая эффективность была в первую очередь продемонстрирована при лечении эплереноном пациентов в возрасте < 75 лет. Преимущества терапии пациентов старше 75 лет не известны. ФК по классификации NYHA улучшился или оставался стабильным у статистически значимо большей доли пациентов, получавших эплеренон, по сравнению с плацебо. Частота развития гиперкалиемии составила 3,4 % в группе эплеренона против 2,0 % в группе плацебо ($p < 0,001$). Частота развития гипокалиемии составила 0,5 % в группе эплеренона против 1,5 % в группе плацебо ($p < 0,001$).

В исследованиях по изучению динамики электрокардиограммы у 147 здоровых добровольцев с электрокардиографическими изменениями, выявленными в ходе фармакокинетических исследований, эплеренон не оказывал существенного влияния на частоту сердечных сокращений, длительность интервалов QRS, PR или QT.

В клиническом исследовании EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) оценивалось влияние эплеренона на клинические исходы у пациентов с систолической СН и легкими симптомами (ФК II по классификации NYHA) при добавлении к стандартной терапии.

Пациенты включались в исследование при соблюдении следующих критериев включения: возраст не менее 55 лет; ФВЛЖ ≤ 30 % или ФВЛЖ ≤ 35 % и продолжительность комплекса QRS > 130 мс; госпитализация по поводу ССЗ за 6 месяцев до включения в исследование, концентрация натрийуретического пептида В-типа (BNP) в плазме не менее 250 пг/мл или уровень N-концевого pro-BNP в плазме не менее 500 пг/мл у мужчин (750 пг/мл у женщин). Прием эплеренона начинали с дозы 25 мг один раз в сутки и увеличивали через 4 недели до 50 мг один раз в сутки, если уровень калия в сыворотке крови составлял $< 5,0$ ммоль/л. В качестве альтернативы, если скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляла 30 – 49 мл/мин/1,73 м², эплеренон начинали принимать с дозы 25 мг через день и увеличивали до 25 мг один раз в сутки.

В общей сложности 2737 пациентов были рандомизированы (двойным слепым методом) для лечения эплереноном или плацебо, включая базовую терапию диуретиками (85 %), ингибиторами АПФ (78 %), антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) [19 %], бета-адреноблокаторами (87 %), антитромботическими препаратами (88 %), гиполипидемическими средствами (63 %) и гликозидами наперстянки (27 %). Средняя ФВЛЖ составила ~26 %, а средняя продолжительность комплекса QRS – ~122 мс.

Большинство испытуемых (83,4 %) ранее были госпитализированы в связи с ССЗ в течение 6 месяцев после рандомизации, причем около 50 % из них были госпитализированы по причине СН. Примерно 20 % испытуемых был установлен имплантируемый дефибриллятор или проведена ресинхронизирующая сердечная терапия.

В группе эплеренона 249 пациентов (18,3 %) достигли первичной конечной точки, которая включала в себя оценку частоты госпитализации по поводу СН или смерти от ССЗ, по сравнению с группой плацебо – 356 (25,9 %) [ОР 0,63, 95 % ДИ 0,54 – 0,74; $p < 0,001$]. Влияние эплеренона на первичные конечные точки было сопоставимым во всех заранее определенных подгруппах.

Вторичная конечная точка (смертность от всех причин) была достигнута у 171 (12,5 %) пациента в группе эплеренона и у 213 (15,5 %) пациентов в группе плацебо (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,62 – 0,93; $p = 0,008$). Смерть в результате ССЗ была зарегистрирована у 147 (10,8 %) пациентов в группе эплеренона и у 185 (13,5 %) пациентов в группе плацебо (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,61 – 0,94; $p = 0,01$).

В ходе исследования гиперкалиемия (уровень калия в сыворотке крови $> 5,5$ ммоль/л) была зарегистрирована у 158 (11,8 %) пациентов в группе эплеренона и у 96 (7,2 %) пациентов в группе плацебо ($p < 0,001$). Гипокалиемия, определяемая как уровень калия в сыворотке крови $< 4,0$ ммоль/л, была статистически ниже при применении эплеренона по сравнению с плацебо (38,9 % для эплеренона по сравнению с 48,4 % для плацебо, $p < 0,0001$).

Дети

Эплеренон не изучался у детей с СН.

Согласно данным 10-недельного исследования эплеренона у детей с артериальной гипертензией (АГ) [возрастной диапазон от 4 до 16 лет, $n = 304$], эплеренон в дозах (от 25 мг до 100 мг в сутки), оказывающих воздействие, аналогичное таковому у взрослых, эффективно не снижал АД. В вышеприведенном исследовании и в 1-летнем исследовании безопасности у детей с участием 149 испытуемых (возрастной диапазон от 5 до 17 лет), профиль безопасности препарата был сопоставим с таковым у взрослых пациентов. Эплеренон не изучался у пациентов с АГ в возрасте до 4 лет, поскольку исследование у детей старшего возраста показало недостаточную эффективность препарата (см. раздел 4.2).

Какое-либо (долгосрочное) влияние на гормональный статус у детей не изучалось.

Фармакокинетика

Всасывание

Абсолютная биодоступность эплеренона составляет 69 % после приема 100 мг эплеренона внутрь в виде таблеток. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается

примерно через 1,5 – 2 часа. $C_{\max}$ и площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) линейно зависят от дозы в диапазоне от 10 до 100 мг и нелинейно – в дозе более 100 мг. Равновесное состояние достигается в течение 2 дней. Прием пищи не влияет на абсорбцию.

Распределение

Эплеренон примерно на 50 % связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альфа1-кислотной группой гликопротеинов. Расчетный объем распределения в равновесном состоянии составляет 42 – 90 л. Эплеренон преимущественно не связывается с эритроцитами.

Метаболизм

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

Выведение

В неизмененном виде через почки и кишечник выводится менее 5 % дозы эплеренона. После однократного приема внутрь меченного эплеренона, около 32 % дозы выводилось через кишечник и около 67 % – через почки. Период полувыведения эплеренона составляет около 3 – 6 часов, клиренс из плазмы крови – примерно 10 л/ч.

Особые группы

Возраст, пол и раса

Фармакокинетика эплеренона в дозе 100 мг один раз в сутки изучалась у пожилых пациентов (≥ 65 лет), мужчин и женщин, а также у представителей негроидной расы. Фармакокинетика эплеренона существенно не отличалась у мужчин и женщин. В равновесном состоянии у пожилых пациентов отмечалось повышение $C_{\max}$ (22 %) и AUC (45 %), по сравнению с пациентами молодого возраста (18 – 45 лет). У представителей негроидной расы значение $C_{\max}$ в равновесном состоянии было на 19 % ниже, а AUC – на 26 % ниже (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Популяция пациентов детского возраста

Популяционная фармакокинетическая модель на основе значений концентрации эплеренона из двух исследований с участием 51 пациента детского возраста с АГ в возрасте от 4 до 16 лет показала, что масса тела пациента оказывает статистически значимое влияние на объем распределения эплеренона, но не на его клиренс. Предполагается, что объем распределения эплеренона и максимальное воздействие у пациента детского возраста с большей массой тела будут аналогичны таковым у взрослого с такой же массой тела; у пациента с массой тела менее 45 кг объем распределения будет примерно на 40 % ниже, а максимальное воздействие выше, чем у взрослого с типичной массой тела. Лечение эплереноном начинали в дозе 25 мг один раз в сутки у пациентов детского возраста, повышая дозу препарата до 25 мг два раза в сутки через 2 недели и в конечном итоге до

50 мг два раза в сутки при наличии клинических показаний. При приеме препарата в этих дозах самые высокие наблюдаемые значения концентрации эплеренона у пациентов детского возраста не были значительно выше, чем у взрослых, начавших получать эплеренон в дозе 50 мг один раз в сутки.

Почечная недостаточность

Фармакокинетику эплеренона изучали у пациентов с почечной недостаточностью различной степени тяжести и у пациентов, находящихся на гемодиализе. По сравнению с контрольной группой у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью выявили увеличение равновесных AUC и C_{max} на 38 % и 24 %, соответственно, а у пациентов, находящихся на гемодиализе – их снижение на 26 % и 3 %, соответственно. Корреляции между клиренсом эплеренона из плазмы крови и клиренсом креатинина не обнаружено. Эплеренон не удаляется при гемодиализе (см. раздел «Особые указания»).

Печеночная недостаточность

Фармакокинетику эплеренона в дозе 400 мг сравнивали у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) и здоровых добровольцев. Равновесные C_{max} и AUC эплеренона были увеличены на 3,6 % и 42 %, соответственно (см. раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью эплеренон не изучался, поэтому его применение в этой группе пациентов не показано (см. раздел «Противопоказания»).

Сердечная недостаточность

Фармакокинетику эплеренона в дозе 50 мг изучали у пациентов с СН (II – IV ФК по 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. В соответствии с этими результатами популяционный фармакокинетический анализ эплеренона, основанный на подгруппе пациентов из исследования EPHEBUS, указывает на то, что клиренс эплеренона у пациентов с СН сходен с таковым у здоровых пожилых людей.

Показания к применению

Лекарственный препарат Инспра® показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет:

- В дополнение к стандартной терапии, включая терапию бета-адреноблокаторами, с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов со стабильной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса ≤ 40 %) и клиническими признаками СН после недавно перенесенного ИМ;
- В дополнение к стандартной оптимальной терапии с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у взрослых пациентов с СН

[хронической] II ФК по NYHA и систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса $\leq 30\%$) (см. раздел «Фармакодинамика»).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к эплеренону или к любому из вспомогательных веществ;
- клинически значимая гиперкалиемия;
- содержание калия в сыворотке крови в начале лечения $> 5,0$ ммоль/л;
- тяжелая почечная недостаточность (СКФ меньше 30 мл/мин/1,73 м²);
- тяжелая печеночная недостаточность (класс C по классификации Чайлд-Пью);
- одновременный прием ингибиторов АПФ и АРА II в сочетании с эплеренонем;
- одновременный прием калийсберегающих диуретиков или мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, например, итраконазола, кетоконазола, ритонавира, нелфинавира, кларитромицина, телитромицина и нефазодона (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы (см. раздел «Особые указания»);
- возраст до 18 лет (опыт клинического применения отсутствует).

С осторожностью

- сахарный диабет 2 типа и микроальбуминурия (см. раздел «Особые указания»);
- пожилой возраст;
- нарушения функции почек (клиренс креатинина [КК] < 50 мл/мин);
- одновременный прием эплеренона и
 - ингибиторов АПФ или АРА II;
 - мощных индукторов изофермента CYP3A4;
 - препаратов, содержащих литий;
 - циклоспорина или такролимуса;
 - дигоксина и варфарина в дозах, близких к максимальным терапевтическим (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данных о применении эплеренона у беременных женщин недостаточно. Исследования препарата на животных свидетельствуют об отсутствии прямых или косвенных неблагоприятных эффектов в отношении беременности, эмбриофетального развития, родов

и постнатального развития. При назначении эплеренона беременным женщинам следует соблюдать осторожность.

Период грудного вскармливания

Сведений о выведении эплеренона после приема внутрь с грудным молоком нет. Однако данные доклинических исследований показывают, что эплеренон и/или его метаболиты присутствуют в грудном молоке крыс, а детеныши крыс, подвергавшиеся воздействию препарата таким путем, развивались нормально. 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.

Фертильность

Данные о влиянии препарата на фертильность отсутствуют.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь. Эплеренон можно принимать как вместе с пищей, так и натощак (см. раздел «Фармакокинетика»).

Для индивидуальной коррекции дозы препарата доступны дозировки 25 мг и 50 мг. Максимальная доза составляет 50 мг в сутки.

Пациенты с сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда

Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 50 мг один раз в сутки. Лечение следует начинать с дозы 25 мг один раз в сутки и титровать ее до целевой дозы 50 мг один раз в сутки предпочтительно в течение четырех недель с учетом концентрации калия в сыворотке крови (см. таблицу 1). Лечение эплереноном обычно следует начинать в течение 3 – 14 дней после острого ИМ.

Пациенты с сердечной недостаточностью (хронической) II функционального класса по NYHA

Лечение пациентов с СН ФК II по NYHA следует начинать с дозы 25 мг один раз в сутки и титровать ее до целевой дозы 50 мг один раз в сутки предпочтительно в течение четырех недель с учетом концентрации калия в сыворотке крови (см. таблицу 1 и раздел «Особые указания»).

Эплеренон не следует назначать пациентам, у которых концентрация калия в сыворотке крови составляет $> 5,0$ ммоль/л (см. раздел «Противопоказания»).

Перед началом, в течение первой недели и через месяц после начала лечения эплереноном или коррекции его дозы следует определять концентрацию калия в сыворотке крови. При необходимости ее следует периодически определять и далее.

После начала лечения дозу эплеренона следует корректировать с учетом концентрации калия в сыворотке крови согласно таблице 1.

Таблица 1. Коррекция дозы препарата после начала лечения

Содержание калия в сыворотке крови (ммоль/л)	Действие	Коррекция дозы
< 5,0	Увеличение дозы	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	Поддерживающая доза	доза остается прежней
5,5 – 5,9	Снижение дозы	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 – временная отмена препарата
≥ 6,0	Отмена препарата	Не применимо

После временного прекращения приема препарата в связи с повышением содержания калия в сыворотке крови до или более 6,0 ммоль/л, терапию препаратом можно возобновить в дозе 25 мг через день, когда содержание калия в сыворотке крови составит < 5,0 ммоль/л.

Популяция пациентов детского возраста

Безопасность и эффективность эплеренона у пациентов детского и подросткового возраста не установлены. Имеющиеся на настоящее время данные приведены в разделах «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика».

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Коррекции начальной дозы у пожилых пациентов не требуется. В связи с возрастным снижением функции почек у пожилых пациентов повышается риск развития гиперкалиемии. Этот риск может дополнительно повышаться при наличии сопутствующих заболеваний, при которых повышается системное воздействие препарата, например при нарушении функции печени легкой или умеренной степени. Рекомендуется периодически определять содержание калия в сыворотке крови (см. таблицу 1, а также разделы «Особые указания», «С осторожностью»).

Нарушение функции почек

Коррекции начальной дозы у пациентов с легкими нарушениями функции почек не требуется. Рекомендуется периодически определять содержание калия в сыворотке крови с коррекцией дозы согласно таблице 1.

У пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30 – 60 мл/мин) следует начинать терапию с дозы 25 мг через день с последующей коррекцией дозы в зависимости от содержания калия в сыворотке крови (см. таблицу 1). Рекомендуется периодический мониторинг концентрации калия в сыворотке крови (см. раздел «Особые указания»).

Опыта применения препарата Инспра® у пациентов с СН после перенесенного ИМ и КК < 50 мл/мин нет. Следует с осторожностью применять препарат Инспра® у таких пациентов (см. раздел «С осторожностью»). У пациентов с КК < 50 мл/мин прием препарата Инспра® в дозе выше 25 мг один раз в сутки не исследовался (также см. раздел «Особые указания»).

У пациентов с тяжелой недостаточностью функции почек (КК < 30 мл/мин) прием препарата противопоказан (см. раздел «Противопоказания»). Эплеренон не выводится путем гемодиализа.

Нарушение функции печени

Коррекции начальной дозы у пациентов с нарушениями функции печени от легкой до умеренной степени тяжести не требуется. Учитывая увеличение концентрации эплеренона у таких пациентов, рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, особенно у пожилых пациентов (см. раздел «Особые указания»). Прием препарата Инспра® у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

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 Инспра® следует проводить в дозе 25 мг один раз в сутки. Доза не должна превышать 25 мг один раз в сутки (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Побочное действие

В двух клинических исследованиях EPHESUS и EMPHASIS-HF общая частота нежелательных реакций, которые были зарегистрированы при применении эплеренона, была аналогична плацебо.

Ниже перечислены нежелательные явления, которые могли быть связаны с лечением, а также серьезные нежелательные явления, частота которых сопоставима с частотой нежелательных и серьезных нежелательных явлений в группе плацебо. Нежелательные явления распределены по системам организма и частоте: часто > 1/100, < 1/10;

нечасто > 1/1000, < 1/100; частота неизвестна (не может быть подсчитана по имеющимся данным).

Инфекции и инвазии

Нечасто: пиелонефрит, инфекция, фарингит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: эозинофилия.

Нарушения со стороны эндокринной системы

Нечасто: гипотиреоз.

Нарушения метаболизма и питания

Часто: гиперкалиемия, гиперхолестеринемия.

Нечасто: гипонатриемия, дегидратация, гипертриглицеридемия.

Нарушения со стороны психики

Часто: бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: обморок, головокружение, головная боль.

Нечасто: гипестезия.

Нарушения со стороны сердца

Часто: левожелудочковая недостаточность, фибрилляция предсердий, ИМ.

Нечасто: тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: артериальная гипотензия.

Нечасто: тромбоз артерий нижних конечностей, ортостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: диарея, тошнота, запор, рвота.

Нечасто: метеоризм.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: холецистит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: сыпь, зуд.

Нечасто: ангионевротический отек, повышенное потоотделение.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: мышечные спазмы, боль в спине.

Нечасто: скелетно-мышечная боль.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: нарушение функции почек.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Нечасто: гинекомастия.

Общие реакции и нарушения в месте введения

Часто: астения.

Нечасто: недомогание.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови.

Нечасто: повышение концентрации остаточного азота мочевины, креатинина, снижение экспрессии рецептора эпидермального фактора роста, повышение концентрации глюкозы в крови.

Описание отдельных нежелательных реакций

В клиническом исследовании EPHESUS было зарегистрировано численно больше случаев инсульта в группе очень пожилых людей (≥ 75 лет). Однако не было статистически значимой разницы между частотой инсульта в группах, получавших эплеренон (30) и плацебо (22). В клиническом исследовании EMPHASIS-HF число случаев инсульта у очень пожилых людей (≥ 75 лет) составило 9 в группе эплеренона и 8 в группе плацебо.

Передозировка

Случаев передозировки эплеренона у человека не описано.

Симптомы: наиболее вероятными проявлениями передозировки могут быть выраженное снижение АД и гиперкалиемия.

Лечение: при развитии выраженного снижения 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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 усилить эффекты гипотензивных средств 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 концентрации лития в плазме крови (см. раздел «Особые указания»).

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 тщательно контролировать содержание калия в сыворотке крови и функцию почек (см. раздел «Особые указания»).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): лечение НПВП 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 содержание калия в сыворотке крови и функцию почек, особенно у пациентов с почечной недостаточностью и у пожилых пациентов.

Ингибиторы АПФ и АРА II: риск развития гиперкалиемии может повышаться при применении эплеренона в комбинации с ингибиторами АПФ и/или АРА II. Рекомендуется тщательно контролировать содержание калия в сыворотке крови и функцию почек, особенно у пациентов с риском нарушения функции почек, например, у пожилых людей. Не следует применять тройную комбинацию ингибитора АПФ и АРА II с эплереноном (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания»).

Альфа1-адреноблокаторы (празозин, альфузозин): при одновременном применении альфа1-адреноблокаторов с эплереноном может усиливаться антигипертензивное действие и/или увеличиться риск развития ортостатической гипотензии, в связи с чем, рекомендуется контроль АД, особенно при изменении положения тела.

Трициклические антидепрессанты, нейролептики, амифостин, баклофен: при одновременном применении этих средств с эплереноном может усиливаться антигипертензивный эффект или увеличиться риск развития ортостатической гипотензии.

Глюкокортикоиды, тетракозактид: одновременное применение этих средств с эплереноном может привести к задержке 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 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 изофермента CYP3A4: в специальных исследованиях признаков фармакокинетического взаимодействия эплеренона с субстратами изофермента CYP3A4, например, мидазоламом и цизапридом, выявлено не было.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4: при применении эплеренона со средствами, ингибирующими изофермент CYP3A4, возможно значимое фармакокинетическое взаимодействие. Мощный ингибитор изофермента CYP3A4 (кетоконазол 200 мг два раза в сутки) вызывал увеличение AUC эплеренона на 441 %. Одновременное применение эплеренона с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин и нефазадон, противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Слабые и умеренные ингибиторы изофермента 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 в сутки (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Индукторы изофермента CYP3A4

Одновременный прием препаратов, содержащих Зверобой продырявленный (St John's Wort, мощный индуктор изофермента CYP3A4) с эплереноном вызывал снижение AUC последнего на 30 %. При применении более мощных индукторов изофермента CYP3A4, таких как рифампицин, возможно более выраженное снижение AUC эплеренона. Учитывая

возможное снижение эффективности эплеренона, одновременное применение мощных индукторов изофермента CYP3A4 (рифампицина, карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала, препаратов, содержащих Зверобой продырявленный) не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).

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

Особые указания

Гиперкалиемия

При лечении препаратом Инспра® может развиваться гиперкалиемия, которая обусловлена его механизмом действия. В начале лечения и при изменении дозы препарата у всех пациентов следует контролировать содержание калия в сыворотке крови. В дальнейшем периодический контроль содержания калия рекомендуется проводить пациентам с повышенным риском развития гиперкалиемии, например, пожилым, пациентам с почечной недостаточностью (см. раздел «Способ применения и дозы») и сахарным диабетом. Учитывая повышенный риск развития гиперкалиемии, назначение препаратов калия после начала лечения эплереноном не рекомендуется. Снижение дозы препарата Инспра® приводит к снижению содержания калия в сыворотке крови. В одном исследовании добавление гидрохлоротиазида к эплеренону препятствовало увеличению содержания калия в сыворотке крови.

Риск развития гиперкалиемии может увеличиться при применении эплеренона в комбинации с ингибиторами АПФ и/или АРА II. Не следует применять комбинацию ингибитора АПФ и АРА II с эплереноном (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек, в том числе диабетической микроальбуминурией, рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови. Риск развития гиперкалиемии увеличивается при снижении функции почек. Хотя число пациентов сахарным диабетом 2 типа и микроальбуминурией в исследованиях было ограниченным, тем не менее, в этой небольшой выборке было отмечено увеличение частоты гиперкалиемии (см. раздел «С осторожностью»). В связи с этим у таких пациентов лечение следует проводить с осторожностью. Препарат Инспра® не удаляется при гемодиализе. Прием препарата Инспра® противопоказан при тяжелой почечной недостаточности (см. раздел «Противопоказания»).

Нарушение функции печени

У пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) увеличения содержания калия в сыворотке крови более 5,5 ммоль/л выявлено не было. В связи с повышенной экспозицией эплеренона у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени следует проводить частый и регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови, особенно у пожилых пациентов. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени эплеренон не изучался, поэтому его применение противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Индукторы изофермента CYP3A4

Одновременный прием препарата Инспра® с мощными индукторами изофермента CYP3A4 не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Циклоспорин, такролимус, препараты, содержащие литий

Во время лечения препаратом Инспра® следует избегать применения этих средств (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Вспомогательные вещества

Лактоза

Препарат Инспра® содержит лактозу (в виде лактозы моногидрата). Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, общим дефицитом лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы не следует принимать лекарственный препарат Инспра®.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Эффекты препарата Инспра® на способность управлять автотранспортом или пользоваться техникой не изучались. Однако, учитывая возможность препарата вызывать головокружения и обморочные состояния, следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или пользовании техникой на фоне приема препарата Инспра®.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг или 50 мг.

По 14 таблеток в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги; по 2 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

По 10 таблеток в блистере ПВХ/алюминиевой фольги; по 2, 3, 5, 10 или 20 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

Соединенные Штаты Америки

Виатрис Специалти ЭлЭлСи

Коллинз Ферри Роуд, 3711, Моргантаун, Западная Вирджиния 26505, США

+1 724-514-1800

info@viatris.com

United States of America

Viатris Specialty LLC

3711 Collins Ferry Road, Morgantown, WV 26505, USA

+1 724-514-1800

info@viatris.com

Производитель

Виатрис Фармасьютикалз ЭлЭлСи

1,9 км шоссе 689, Вега Баха, Пуэрто-Рико 00693

Viатris Pharmaceuticals LLC

Road 689, Km 1.9, Vega Baja, Puerto Rico 00693

Выпускающий контроль качества

Фарева Амбуаз

Зон Эндюстриэль-29 рут дез Эндюстри, 37530 Посе-Сюр-Сис, Франция

Fareva Amboise

Zone Industrielle, 29 route des Industries, Poce Sur Cisse, 37530, France

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Виатрис»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, к. 4, 2-й этаж, пом. 9, ком. 1

Телефон: +7 495 130 05 50

Факс: +7 495 130 05 51

Электронная почта: ru.info@viatris.com