

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ

100622

СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ИНСПРА®

Регистрационный номер: ЛСР-004052/10

Торговое наименование: Инспра®

Международное непатентованное наименование: эплеренон

Лекарственная форма:

таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка содержит:

действующее вещество: эплеренон 25 мг или 50 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 35,700/ 71,400 мг, целлюлоза микрокристаллическая (PH-101) 15,375/ 30,750 мг, кроскармеллоза натрия 4,250/ 8,500 мг, гипромеллоза 2,550/ 5,100 мг, натрия лаурилсульфат 0,850/ 1,700 мг, тальк 0,850/ 1,700 мг, магния стеарат 0,425/ 0,850 мг;

пленочная оболочка: Опадрай желтый *YS-1-12524-A* 3,825/ 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 «Pfizer» на одной стороне, «NSR» над цифрой «25» на другой стороне.

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

Фармакотерапевтическая группа: диуретическое калийсберегающее средство.

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 (РААС), который участвует в регуляции артериального давления (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.

Эффективность эплеренона изучали в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании EPNESUS (Eplerenone Postacute myocardial infarction Heart failure Efficacy and SURvival Study) у 6632 пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ), дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса (ФВ) < 40 %) и с клиническими признаками сердечной недостаточности. В течение 3-14 дней (в среднем 7 дней) после острого инфаркта миокарда 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 была общая смертность, а комбинированной конечной точкой – смертность или госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. В результате терапии эплереноном риск общей смертности был снижен на 15 % (относительный риск 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 сердечно-сосудистых заболеваний. Риск летального исхода или госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний при применении эплеренона был снижен на 13 % (относительный риск 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 сердечно-сосудистых заболеваний – составило 2,3 и 3,3 % соответственно.

В клиническое исследование EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) были включены 2 737 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II функционального класса (ФК) по классификации NYHA (New York Heart Association) и выраженной систолической дисфункцией (среднее значение ФВ ЛЖ в исследовании составило 26,1 %). Средний период наблюдения – 21 месяц. В группе активного лечения эплереноном передвключением пациенты принимали ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (94 %), бета-адреноблокаторы (86,6 %). Первичная конечная точка: смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализация по поводу сердечной недостаточности (СН). Клиническое исследование EMPHASIS-HF продемонстрировало, что применение эплеренона в средней дозе $39,1 \pm 13,8$ мг/сут (25-50 мг) у пациентов с ХСН II ФК по классификации NYHA снижает смертность, связанную с сердечно-сосудистыми заболеваниями на 37 % ($p < 0,001$). Клиническая эффективность была продемонстрирована, главным образом, при применении эплеренона у пациентов в возрасте до 75 лет. Эффективность терапии у пациентов в возрасте старше 75 лет не изучалась.

Электрокардиография

В исследованиях по изучению динамики электрокардиограммы (ЭКГ) у здоровых добровольцев существенного влияния эплеренона на частоту сердечных сокращений (ЧСС), длительность интервалов QRS, PR или QT не выявлено.

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 неизменном 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 артериальной гипертензией 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 сердечной недостаточностью (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 EPHESUS, указывает на то, что клиренс эплеренона у пациентов с сердечной недостаточностью сходен с таковым у здоровых пожилых людей.

Показания к применению

- в дополнение к стандартной терапии, включая терапию бета-блокаторами, с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов со стабильной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса ≤ 40 %) и клиническими признаками сердечной недостаточности после недавно перенесенного инфаркта миокарда;
- в дополнение к стандартной оптимальной терапии с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у взрослых пациентов с сердечной недостаточностью (хронической) II функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса ≤ 30 %) (см. раздел «Фармакодинамика»).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к эплеренону или другим компонентам препарата;
- клинически значимая гиперкалиемия;
- содержание калия в сыворотке крови в начале лечения $> 5,0$ ммоль/л;
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) < 30 мл/мин);
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- 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 (КК < 50 мл/мин);
- одновременное применение эплеренона и
 - ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина 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»).

Не следует применять тройную комбинацию ингибитора АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II с эплереноном.

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 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 сердечной недостаточностью класса 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».

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 сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда 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 применение препарата Инспра® в дозе выше 25 мг один раз в сутки не исследовалось (также см. раздел «Особые указания»).

У пациентов с тяжелой недостаточностью функции почек (КК < 30 мл/мин) применение препарата противопоказано (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»). Применение препарата Инспра® у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени противопоказано (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»).

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

Побочное действие

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, инфаркт миокарда.

Нечасто: тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: 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.

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 антагонисты рецепторов ангиотензина II: при применении эплеренона с ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II следует тщательно контролировать содержание 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 антагонистов рецепторов ангиотензина II с эплереноном.

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 P.

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 гидрохлортиазида к эплеренону препятствовало увеличению содержания калия в сыворотке крови.

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. Применение препарата Инспра® противопоказано 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

Одновременное применение 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

Препарат Инспра® содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть по сути не содержит натрия.

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/Al – фольги; по 2 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

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

Срок годности

3 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту

Держатель регистрационного удостоверения

Апджон ЮЭс 1 ЭлЭлСи, США

235 Ист 42 Стрит, г. Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 10017, США

+1 724-514-1800

www.viatris.com

Upjohn US 1 LLC, USA

235 East 42nd Street, New York, New York, 10017, USA

+1 724-514-1800

www.viatris.com

Производитель

Пфайзер Фармасьютикалз ЭлЭлСи, Пуэрто-Рико

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

Выпускающий контроль качества: Фарева Амбуаз,

Зон Эндюстриэль, 29 рут дез Эндюстри, 37530 Посэ Сюр Сис, Франция

Претензии потребителей направлять по адресу ООО «Пфайзер»:

123112 Москва, Пресненская наб., д. 10

БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Телефон: (+7) 495 130 05 50

Факс: (+7) 495 130 05 51