

# ЭНУГРОН

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

**Торговое название препарата:** Энугрон.

**Международное непатентованное название:** мирабегрон.  
**Лекарственная форма:** таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

**Состав:**

каждая таблетка с пролонгированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой, содержит:  
Мирабегрон 50 мг.

**Фармакотерапевтическая группа:** Другие средства, регулирующие функцию органов мочеполовой системы и репродукцию. Бета-адреномиметики.

**Код АТХ:** G04BD12.

**Фармакологические свойства:**

**Фармакодинамика:**

Мирабегрон — мощный селективный агонист бета3-адренорецепторов. В исследованиях при воздействии мирабегрона продемонстрировано расслабление гладких мышц мочевого пузыря у крыс и в изолированном препарате человеческих тканей, а также увеличение концентрации цАМФ в тканях мочевого пузыря у крыс. Таким образом, мирабегрон улучшает резервуарную функцию мочевого пузыря за счет стимуляции бета3-адренорецепторов, расположенных в его стенке.

В исследовании продемонстрирована эффективность мирабегрона как у пациентов, ранее получавших М-холиноблокаторы для лечения гиперкативного мочевого пузыря (ГМП), так и у пациентов без анамнеза предыдущей терапии М-холиноблокаторами. Мирабегрон также был эффективен у пациентов с ГМП, которые прекратили лечение М-холиноблокаторами из-за отсутствия эффекта.

**Уродинамика**

В ходе 12-недельного исследования у мужчин с симптомами со стороны нижних мочевых путей (СНМП) и инфравезикальной обструкции (ИВО) продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость мирабегрона в дозах 50 и 100 мг один раз в сутки, а также отсутствие влияния мирабегрона на цистометрические показатели.

**Фармакокинетика:**

После перорального применения мирабегрон всасывается в кровоток и достигает Сmax в плазме крови в промежуток времени между тремя и четырьмя часами после приема. В исследованиях выявлено повышение абсолютной биодоступности с 29% до 35% после повышения дозы с 25 до 50 мг. При этом среднее значение Сmax и величина AUC возражали более чем пропорционально дозе. C<sub>ss</sub> достигается через 7 дней приема мирабегрона однократно в сутки. После многократного применения 1 раз/сут C<sub>ss</sub> мирабегрона в плазме крови примерно в 2 раза превышают таковые после однократного приема препарата.

Мирабегрон интенсивно распределяется в организме. Vd в стабильных условиях (V<sub>ss</sub>) составляет, примерно, 1670 л. Мирабегрон связывается (примерно 71%) с белками в плазме крови, а также демонстрирует среднюю степень с альбумином и альфа-1 кислым гликопротеином. Мирабегрон распределяется до эритроцитов. Концентрации 14C-мирабегрона в эритроцитах были в 2 раза выше, чем в плазме (как показали исследования *in vitro*).

Существует много путей метаболизма мирабегрона в организме, в т.ч. деакилирование, окисление, (прямое) глюкуронирование и амидный гидролиз. После однократного введения С-мирабегрона основным циркулирующим компонентом является мирабегрон. В плазме крови человека обнаружено 2 основных метаболита мирабегрона: оба являются глюкуронидами (метаболиты фазы II) и составляют, соответственно, 16% и 11% от общей концентрации препарата. Эти метаболиты не обладают фармакологической активностью.

Общий плазменный клиренс составляет около 57 л/ч. Конечный T<sub>1/2</sub> примерно 50 ч. Почечный клиренс — примерно 13 л/ч, что соответствует почти 25% величины общего клиренса. Основные механизмы выведения почками — активная канальцевая секреция и клубочковая фильтрация. Количество выделенного с мочой неизмененного мирабегрона носит дозозависимый характер и варьирует от 6,0% после приема препарата в суточной дозе 25 мг до 12,2% после приема суточной дозы 100 мг. После приема 160 мг С-мирабегрона здоровыми добровольцами примерно 55% радиометки обнаружено в моче и 34% - в кале. Фракция неизмененного мирабегрона составила примерно 45% от всего меченого изотопа препарата в моче, что указывало на присутствие метаболитов. Большая часть меченого изотопом препарата в кале была представлена неизмененным мирабегроном.

**Показания к применению:**

Гиперактивный мочевой пузырь с симптомами недержания мочи, учащенного мочеиспускания и urgentных позывов к мочеиспусканию.

**Противопоказания:**

Терминальная стадия почечной недостаточности (рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или пациенты, которым показано проведение гемодиализа); почечная недостаточность тяжелой степени (рСКФ 15–29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) при одновременном применении сильных ингибиторов изофермента CYP3A; тяжелая стадия печеночной недостаточности (класс С по шкале Чайлда-Пью); тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия, определяемая как систолическое АД ≥ 180 мм рт.ст. и/или диастолическое АД ≥ 110 мм рт.ст.; умеренная стадия печеночной недостаточности (класс В по шкале Чайлда-Пью) при одновременном применении сильных ингибиторов изофермента CYP3A; детский возраст (отсутствие данных по эффективности и безопасности); беременность и период грудного вскармливания; повышенная чувствительность к активному веществу.

**Беременность и период лактации:**

Препарат не рекомендован во время беременности и в период кормления грудью.

**Способ применения и дозы:**

Внутри, взрослым (≥ 18 лет), в т.ч. пожилым пациентам: по 50 мг 1 раз в сутки, запивая жидкостью, независимо от времени приема пищи.

Рекомендуемая начальная доза мирабегрона — 25 мг 1 раз в сутки, с пищей или без нее, в течение 8 нед. В зависимости от эффективности и переносимости у индивидуального пациента, доза может быть увеличена до 50 мг 1 раз в сутки. Корректировка дозы для конкретных групп пациентов

**Суточная доза мирабегрона не должна превышать 25 мг 1 раз в сутки у следующих групп пациентов:**

пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (С<sub>1</sub> креатинина от 15 до 29 мл/мин или рСКФ от 15 до 29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);

пациенты с умеренной печеночной недостаточностью (класс В по классификации Чайлд-Пью).

Мирабегрон не рекомендуется для использования у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности или пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлда-Пью).

**Побочные действия:**

**Частота побочных реакций определяется следующим образом:** очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100–< 1/10); нечасто (≥ 1/1000–< 1/100); редко (≥ 1/10000–< 1/1000); очень редко (≤ 1/10000). В рамках каждой группы реакции перечислены по мере снижения степени серьезности.

**Инфекции и инвазии:** часто — инфекция мочевыводящих путей; нечасто — вагинальная инфекция, цистит.

**Нарушения со стороны органа зрения:** редко — отек век.

**Нарушения со стороны ССС:** часто — тахикардия; нечасто — учащенное сердцебиение, фибрилляция предсердий.

**Нарушения со стороны ЖКТ:** нечасто — диспепсия, гастрит; редко — отек губ.

**Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:** нечасто — крапивница, сыпь, макулезная сыпь, папулезная сыпь, зуд; редко — лейкоцитокластический васкулит, пурпура.

**Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:** нечасто — воспаление суставов.

**Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы:** нечасто — выделение молока из груди.

**Отклонения от нормы, выявленные в лабораторных исследованиях:** нечасто — повышение АД, повышение активности ГГТ, повышение активности АСТ, повышение активности АЛТ.

**Передозировка:**

**Симптомы:** при однократном назначении мирабегрона здоровым добровольцам использовали дозы вплоть до 400 мг. При использовании такого уровня дозы зафиксированы нежелательные явления в виде учащенного сердцебиения (у 1 из 6 добровольцев) и увеличения частоты пульса более 100 уд/мин (у 3 из 6 добровольцев). При многократном (в течение 10 дней) применении препарата в суточных дозах до 300 мг у здоровых добровольцев зафиксировано увеличение частоты пульса и повышение систолического артериального давления.

**Лечение:** симптоматическая и поддерживающая терапия. Необходим контроль частоты пульса, артериального давления и ЭКГ.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами:**

**Данные исследований *in vitro*.**

Мирабегрон является умеренным ингибитором с зависимостью от времени изофермента CYP2D6 и слабым ингибитором изофермента CYP3A. В высоких концентрациях мирабегрон ингибировав транспорт лекарственных препаратов, осуществляемый за счет Р-гликопротеина.

**Данные исследований *in vivo*.**

**Полиморфизм CYP2D6.**

Генетический полиморфизм CYP2D6 оказывает минимальное влияние на среднюю концентрацию мирабегрона в плазме крови. Хотя взаимодействие мирабегрона с ингибиторами изофермента CYP2D6 не изучено, теоретически его не ожидается. У пациентов, принимающих ингибиторы изофермента CYP2D6, а также у

пациентов с замедленным метаболизмом субстратов изофермента CYP2D6 необходимости в коррекции дозы мирабегрона нет.

**Межлекарственные взаимодействия.**

Большинство межлекарственных взаимодействий было изучено при использовании 100 мг мирабегрона в форме таблеток с контролируемым высвобождением (ОКАС). В исследовании взаимодействия мирабегрона с метопрололом и метформином использовали мирабегрон с немедленным высвобождением (IR) в дозе 160 мг.

Клинически значимые взаимодействия между мирабегроном и лекарственными средствами, которые ингибируют, активируют или являются субстратом одного из ферментов CYP или переносчиков, не ожидаются, за исключением ингибирующего влияния мирабегрона на метаболизм субстратов CYP2D6.

**Влияние на ингибиторы ферментов.**

Концентрация мирабегрона (площадь под кривой «концентрация-время» - ППК) увеличилась в 1,8 раза под влиянием сильного ингибитора изоферментов CYP3A/P-гр кетконазола у здоровых добровольцев. Коррекции дозы препарата Энугрон не требуется при совместном приеме с ингибиторами CYP3A или P-гр. Однако у пациентов, страдающих легкой или умеренной почечной недостаточностью (рСКФ 30 – 89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или легкой печеночной недостаточностью (Класс А по шкале Чайлда-Пью), принимающих такие сильные ингибиторы изоферментов CYP3A, как итраконазол, кетконазол, ритонавир и кларитромицин, рекомендуется ежедневная доза мирабегрона составлять 25 мг независимо от приема пищи.

Мирабегрон не рекомендован к применению у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (рСКФ 15 – 29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (Класс В по шкале Чайлда-Пью), одновременно принимающих сильные ингибиторы изофермента CYP3A.

**Влияние на индукторы ферментов.**

Вещества, индуцирующие изоферменты CYP3A или P-гр, снижают концентрацию мирабегрона в плазме. Корректировки дозы не требуется при приеме мирабегрона вместе с терапевтическими дозами рифампицина или других индукторов изоферментов CYP3A или P-гр.

**Влияние мирабегрона на препараты, метаболизируемые изоферментом CYP2D6.**

У здоровых добровольцев мирабегрон умеренно ингибирует CYP2D6, активность которого восстанавливается через 15 дней после прекращения приема мирабегрона. Ежедневный прием мирабегрона привел к увеличению Сmax на 90% и ППК на 229% для одной дозы метопролола. Ежедневный прием мирабегрона привел к увеличению Сmax на 79% и ППК на 241% для одной дозы дезипрамина.

Следует с осторожностью назначать мирабегрон в сочетании с препаратами, обладающими узким терапевтическим индексом, и препаратами, которые в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP2D6, например, тиаоридазин, препаратами для лечения аритмии Тип 1С (например, флекаинид, пропафенон) и трициклическими антидепрессантами (например, имипрамин, дезипрамин). Мирабегрон также следует принимать с осторожностью при совместном приеме с препаратами, которые метаболизируются изоферментом CYP2D6 и доза которых подлежит индивидуальному определению.

**Влияние мирабегрона на препараты, транспортируемые белком-переносчиком (P-гр).**

Мирабегрон является слабым ингибитором белка Р-гр. Мирабегрон способствовал увеличению Сmax и ППК на 29% и 27% соответственно при приеме с дигоксином здоровыми добровольцами. Для пациентов, которые начинают принимать препарат Энугрон и дигоксин одновременно, дигоксин подлежит приему в наименьшей дозе. При этом необходим мониторинг концентраций дигоксина в плазме крови и подбор дальнейшей эффективной дозы дигоксина по результатам контрольных анализов. Потенциал ингибирования белка Р-гр мирабегроном следует принимать во внимание при назначении препарата Энугрон совместно с препаратами, транспортируемыми белками Р-гр, например, дабигатраном.

**Другие формы взаимодействия.**

Клинически значимых взаимодействий при совместном приеме мирабегрона с солифенацетилем, тамсулозином, варфарином, метформином или комбинированными оральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол и левоноргестрел, выявлено не было. Корректировки дозы не требуется. Усиление влияния мирабегрона при совместном приеме с другими препаратами выражается в увеличении частоты пульса.

**Особые указания:**

**С осторожностью:**

**Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью.**

Исследований с препаратом Энугрон у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или пациенты, которым показано проведение гемодиализа) или у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (Класс С по шкале Чайлда-Пью) не проводилось, а поэтому не рекомендуется применение препарата у данных категорий пациентов. Существуют ограниченные данные по применению препарата Энугрон у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (рСКФ 15 – 29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>); в этой популяции пациентов рекомендовано снижение дозы препарата до 25 мг на основании данных фармакокинетического исследования. Препарат Энугрон не рекомендуется принимать пациентам, страдающим тяжелой почечной недостаточностью (рСКФ 15 – 29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или умеренной стадией печеночной недостаточности (Класс В по шкале Чайлда-Пью), применяющим сильные ингибиторы CYP3A.

**Артериальная гипертензия.**

Мирабегрон может повышать артериальное давление. Перед назначением и во время лечения препаратом Энугрон необходимо периодически измерять артериальное давление, особенно у пациентов с артериальной гипертензией. Имеются только ограниченные данные относительно применения препарата Энугрон у пациентов, страдающих гипертензией 2 стадии (систолическое артериальное давление ≥ 160 мм рт ст и/или диастолическое артериальное давление ≥ 100 мм рт ст).

**Пациенты с врожденным или приобретенным удлинением интервала QT.**

Мирабегрон в терапевтических дозах не продемонстрировал клинически значимого удлинения интервала QT в рамках проведенных исследований. Однако поскольку пациенты, принимающие препараты, которые могут провоцировать удлинение интервала QT, не принимали участие в указанных исследованиях с применением мирабегрона, то и влияние на такие категории пациентов не известно. Этим категориям пациентов необходимо принимать мирабегрон с осторожностью.

Пациенты с синдромом инфравезикальной обструкции и пациенты, принимающие антимускариновые препараты при гиперкативном мочевом пузыре

Контрольное клиническое изучение безопасности пациентов с синдромом инфравезикальной обструкции не показало увеличения задержки мочи у пациентов, принимающих препарат Энугрон. Однако, препарат Энугрон нужно принимать с осторожностью пациентам с клинически выраженным синдромом инфравезикальной обструкции. Также препарат Энугрон следует принимать с осторожностью пациентам, принимающим антимускариновые препараты для лечения гиперкативного мочевого пузыря.

**Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами**  
Мирабегрон не оказывает клинически значимое влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

**Форма выпуска:**

10 таблеток с пролонгированным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой в каждом алюминиевом блистере. 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке.

**Условия хранения:**

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности:**

Указано на упаковке. Не использовать по истечении срока годности.

**Условия отпуска:**

По рецепту врача.

Произведено для:

Vegapharm LLP

Лондон, Великобритания Vegapharm

Производитель:

Виндлас Байотек Лимитед (завод № 2)

Индия

