МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004030-200921
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЭСБРИЕТ®

Регистрационный номер

ЛП-004030

Торговое наименование

Эсбриет®

Международное непатентованное или группировочное наименование

Пирфенидон

Лекарственная форма

Капсулы

Состав

1 капсула содержит:

действующее вещество: пирфенидон – 267 мг;

вспомогательные вещества: кроскармеллоза натрия – 26.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 24.0 мг, повидон К29/32 – 6.0 мг, магния стеарат – 1.5 мг;

оболочка капсулы – 75.0 мг (крышечка, корпус – титана диоксид Е171 (2.91%), желатин (до 100%));

чернила для нанесения надписи на крышечке капсулы: шеллак, краситель железа оксид черный Е172, краситель железа оксид красный Е172, краситель железа оксид желтый Е172; могут использоваться коммерчески доступные чернила, например, Opacode Brown идентичного состава.

Описание

Капсулы, размер 1, корпус и крышечка капсулы белого или почти белого цвета, непрозрачные. На крышечке капсулы нанесена надпись «PFD 267 mg» коричневого цвета. Содержимое капсулы: порошок от белого до светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Иммунодепрессивное средство

Код АТХ

L04AX05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Механизм действия пирфенидона до конца не установлен. Однако существующие данные указывают на то, что пирфенидон проявляет антифиброзирующие и противовоспалительные свойства во множестве систем *in vitro* и в животных моделях легочного фиброза (фиброз, индуцированный блеомицином и трансплантацией). Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – это хроническое фиброзирующее и воспалительное заболевание легких, вызванное синтезом и высвобождением провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) и интерлейкин-1-бета (ИЛ-1β).

Доказано, что пирфенидон способен снижать накопление воспалительных клеток в ответ на различные стимулы.

Пирфенидон ослабляет пролиферацию фибробластов, продукцию связанных с фиброзом белков и цитокинов, и повышает биосинтез и накопление интерстициального матрикса в ответ на цитокиновые факторы роста, такие как трансформирующий фактор роста бета (ТФРβ) и фактор роста тромбоцитов (ФРТ).

Клиническая эффективность

Клиническая эффективность препарата Эсбриет® изучалась в трех международных многоцентровых, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях 3-й фазы у пациентов с ИЛФ.

В 2-х исследованиях (PIPF 004 и PIPF 006) препарат Эсбриет® применялся в режиме 3 раза в день (2403 мг/сутки) в течение минимум 72 недель. Исследования были почти идентичны по дизайну за несколькими исключениями, включая группу, получающую промежуточную дозу (1197 мг/сутки, исследование PIPF 004). Первичной конечной точкой в обоих исследованиях было изменение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) от исходного уровня до 72-й недели в процентах.

В первом исследовании (PIPF 004) процентное снижение расчетной форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (порог, показательный для риска смертности при

ИЛФ) от исходного уровня до 72-й недели лечения было значимо меньше у пациентов, получающих Эсбриет® (N=174) по сравнению с пациентами, получающими плацебо (N=174; p=0.001).

Во втором исследовании (PIPF 006) у пациентов, получавших терапию препаратом Эсбриет®, снижалось процентное уменьшение расчетной ФЖЕЛ от исходного уровня до 24-й недели (p<0.001), до 36-й недели (p=0.011) и 48-й недели (p=0.005).

На 72-й неделе уменьшение ФЖЕЛ ≥10% наблюдалось у 20% и 23% пациентов, получающих препарат Эсбриет®, и у 35% и 27% пациентов, получающих плацебо (первое и второе исследование, соответственно). Уменьшение дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой от исходного уровня до 72-й недели было значимо ниже по сравнению с плацебо (дистанция сократилась ≥50 м у 37% и 33% пациентов, получающих препарат Эсбриет® (первое и второе исследование, соответственно), по сравнению с 47% пациентов, получающих плацебо (первое и второе исследования)).

В объединенном анализе выживаемости в двух исследованиях (PIPF 004 и PIPF 006) показатель смертности в группе терапии препаратом Эсбриет® в дозе 2403 мг/сутки составил 7.8% по сравнению с 9.8% в группе плацебо (отношение рисков (HR) 0.77 [95%-й доверительный интервал (ДИ), 0.47-1.28]).

В третьем исследовании (PIPF 016) препарат Эсбриет® в дозе 2403 мг/сутки сравнивали с плацебо в режиме 3 раза в день в течение 52-х недель . Снижение в процентах расчетной ФЖЕЛ от исходного уровня до 52-й недели терапии (первичная конечная точка) было значительно меньше у пациентов, получающих препарат Эсбриет® (N=278), по сравнению с пациентами, получающими плацебо (N=277; p<0.000001). На 52-й неделе уменьшение от исходного уровня расчетной ФЖЕЛ в процентах ≥10% или летальный исход наблюдались у 17% пациентов, получающих препарат Эсбриет®, по сравнению с 32% пациентов, получающих плацебо. Уменьшение пройденного расстояния в тесте с 6-минутной ходьбой от исходного уровня до 52-й недели было значительно меньше у пациентов, получающих препарат Эсбриет®, по сравнению с пациентами, получающими плацебо (26% пациентов, получающих препарат Эсбриет®, продемонстрировали уменьшение ≥50 м по сравнению с 36% пациентов, получающих плацебо).

В заранее определенном объединенном анализе всех трех исследований на 12-м месяце смертность от всех причин была значимо ниже в группе терапии препаратом Эсбриет® 2403 мг/сутки (3.5%, 22 из 623 пациентов) по сравнению с плацебо (6.7%, 42 из 624 пациентов), т.е. риск смертности от всех причин снизился на 48% в течение первых 12 месяцев (HR 0.52 [95%-й ДИ, 0.31-0.87], p=0.0107, логарифмический ранговый критерий).

Доклинические данные по безопасности

Анализ доклинических данных профиля безопасности, проведенный на основании стандартных исследований фармакологии безопасности, токсичности при введении повторных доз, генотоксичности и канцерогенного потенциала, не выявил опасности для пациентов.

Канцерогенность

Значимых для пациентов изменений не выявлено.

Мутагенность

Пирфенидон не продемонстрировал признаков мутагенной или генотоксической активности в стандартной группе тестов и не проявил мутагенности в тестах с ультрафиолетом (УФ). При тестировании под действием УФ пирфенидон оказывал фотокластогенный эффект в клетках легких китайского хомячка.

Нарушение фертильности

У животных передача пирфенидона и/или его метаболитов осуществляется через плаценту с возможностью накопления в амниотической жидкости. При высоких дозах (≥450 мг/кг/сутки) у крыс удлинялся эстральный цикл, отмечалась высокая частота нерегулярных циклов; при высоких дозах (≥1000 мг/кг/сутки) удлинялась гестация, и снижалась жизнеспособность плода. В ходе исследований у лактирующих крыс было выявлено, что пирфенидон и его метаболиты выделяются с молоком и могут в нем накапливаться.

Тератогенность

Исследования токсичности в отношении репродуктивной системы не показали нежелательного влияния на фертильность самцов и самок или постнатальное развитие потомства крыс. Доказательства тератогенности у крыс (1000 мг/кг/сутки) или кроликов (300 мг/кг/сутки) отсутствуют.

Прочее

Фототоксичность и зуд отмечены у морских свинок после введения внутрь пирфенидона и при воздействии ультрафиолетовых лучей спектра А и В (УФА/УФВ). Тяжесть фототоксических повреждений была минимизирована с помощью солнцезащитных средств.

Фармакокинетика

Всасывание

Прием пирфенидона в капсулах с пищей приводит к большему снижению максимальной концентрации в плазме (C_{max}) (на 50%) и меньшему влиянию на площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) по сравнению с приемом препарата натощак. При применении однократной дозы 801 мг у здоровых добровольцев старшего возраста (50-66

лет) скорость всасывания пирфенидона замедлялась после приема пищи, тогда как значение AUC после приема пищи составило примерно 80-85% от AUC натощак. Биоэквивалентность капсул и таблеток была подтверждена при применении трех капсул 267 мг (суммарная доза 801 мг) и одной таблетки 801 мг натощак. После приема пищи таблетка 801 мг соответствовала критериям биоэквивалентности, основанным на измерении площади под кривой «концентрация-время» (AUC), по сравнению с капсулами. 90% доверительный интервал для максимальной концентрации C_{max} (108.26% - 125.60%) был немного выше стандартной верхней границы биоэквивалентности. Эффект от приема пищи был сопоставим при применении капсул и таблеток. После приема пищи наблюдалось снижение частоты возникновения нежелательных явлений (тошнота и головокружение) по сравнению с применением препарата натощак. Таким образом, пирфенидон рекомендуется принимать с пищей для снижения частоты тошноты и головокружения.

Абсолютная биодоступность пирфенидона у людей не определялась.

Распределение

Пирфенидон связывается с белками плазмы человека, преимущественно с альбумином сыворотки. Общий средний уровень связывания варьировал от 50% до 58% при концентрациях, наблюдаемых в клинических исследованиях (1-100 мкг/мл). Средний кажущийся объем распределения в равновесном состоянии после перорального применения составлял примерно 70 л, что указывает на умеренное распределение пирфенидона в тканях.

Метаболизм

В ходе исследования метаболизма *in vitro* с печеночными микросомами было выявлено, что примерно 70-80% пирфенидона метаболизируется преимущественно посредством изофермента CYP1A2 с меньшим участием других изоферментов CYP, включая изоферменты CYP2C9, 2C19, 2D6 и 2E1. Исследования *in vitro* и *in vivo* к настоящему времени не выявили какой-либо активности основного метаболита (5-карбокси-пирфенидон) даже при применении доз и концентраций, превышавших таковые, связанные с активностью самого пирфенидона.

Выведение

Клиренс пирфенидона при пероральном применении умеренно насыщаемый. В исследовании по подбору диапазона многократных доз у здоровых добровольцев старшего возраста (дозы от 267 мг до 1335 мг 3 раза в день) средний клиренс снижался примерно на 25% при использовании дозы выше 801 мг 3 раза в день. После применения однократной дозы пирфенидона здоровым добровольцам старшего возраста средний

кажущийся терминальный период полувыведения составлял примерно 2.4 часа. Примерно 80% пирфенидона, применяемого перорально, выделяется почками в течение последующих 24 часов. Наибольшее количество пирфенидона выделяется в виде метаболита 5-карбокси-пирфенидона (>95% от выделенного), менее 1% пирфенидона выделяется почками в неизмененном виде.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Нарушение функции печени

В ходе изучения фармакокинетики пирфенидона и метаболита 5-карбокси-пирфенидона у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) и без нарушения функции печени было отмечено среднее повышение экспозиции пирфенидона на 60% после применения однократной дозы 801 мг пирфенидона (3х267 мг) у пациентов с умеренным нарушением функции печени. Пирфенидон следует использовать с осторожностью у пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени и тщательно наблюдать за признаками токсичности у пациентов, особенно, при одновременном приеме ингибиторов изофермента CYP1A2 (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек от легкой до тяжелой степени тяжести не обнаружено клинически значимых различий фармакокинетики пирфенидона (по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек). Исходный препарат преимущественно метаболизировался до 5-карбокси-пирфенидона. $AUC_{0-\infty}$ 5-карбокси-пирфенидона была значительно выше у пациентов с умеренным нарушением функции почек ($p=0.009$) и тяжелым нарушением функции почек ($p<0.0001$) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

Воздействие 5-карбокси-пирфенидона увеличивается в 3.5 и более раза у пациентов с умеренными нарушениями функции почек.

Клинически фармакодинамическая активность метаболита у пациентов с умеренными нарушениями функции почек не может быть исключена.

У пациентов с легким нарушением функции почек, получающих пирфенидон, коррекция дозы не требуется. Пирфенидон не следует применять у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) <30 мл/мин) и с терминальной стадией болезни почек, требующей диализа.

Показания к применению

Идиопатический легочный фиброз у взрослых.

Противопоказания

Гиперчувствительность к пирфенидону или любому компоненту препарата.

Ангионевротический отек после применения пирфенидона в анамнезе.

Одновременное применение флувоксамина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Тяжелое нарушение функции почек (КК <30 мл/мин).

Терминальная стадия болезни почек, требующая диализа.

Тяжелые нарушения функции печени.

Терминальная стадия болезни печени.

Курение.

Одновременное применение мощных индукторов изофермента CYP1A2.

Беременность и период грудного вскармливания.

Детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

Легкое или умеренное нарушение функции печени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью).

Одновременное применение ципрофлоксацина в дозе 250 мг или 500 мг 1 или 2 раза в день.

Одновременное применение умеренных ингибиторов изофермента CYP1A2.

Умеренное нарушение функции почек (КК 30-50 мл/мин).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Отсутствуют данные о применении препарата Эсбриет® у беременных женщин.

У животных происходит передача пирфенидона и/или его метаболитов через плаценту с возможным накоплением пирфенидона и/или его метаболитов в амниотической жидкости. При введении высоких доз препарата (≥1000 мг/кг/сутки) у крыс продлевается гестация и снижается жизнеспособность плода. Необходимо избегать применения препарата во время беременности.

Фертильность

В ходе доклинических исследований нежелательных эффектов на фертильность не наблюдалось (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли пирфенидон или его метаболиты с грудным молоком.

Доступные фармакокинетические данные у животных показали экскрецию пирфенидона и/или его метаболитов с грудным молоком и возможность накопления пирфенидона и/или метаболитов в молоке (см. раздел «Фармакологические свойства»). Нельзя исключить риск для грудных детей.

Решение о прекращении грудного вскармливания или назначении препарата Эсбриет® должно приниматься с учетом преимущества грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии препаратом для матери.

Способ применения и дозы

Капсулы препарата Эсбриет® следует принимать во время еды (для уменьшения чувства тошноты и головокружения), проглатывая целиком и запивая водой (см. разделы «Побочное действие» и «Фармакологические свойства»).

Стандартный режим дозирования

Взрослые

Рекомендованная суточная доза препарата Эсбриет® для пациентов с ИЛФ: 3 капсулы по 267 мг (всего 801 мг) 3 раза в день с пищей (всего 2403 мг/сутки).

В начале терапии дозу препарата следует постепенно увеличивать до рекомендованной суточной дозы 2403 мг/сутки (9 капсул) в течение 14 дней следующим образом:

- Дни 1-7: одна капсула (267 мг) 3 раза в день (801 мг/сутки)
- Дни 8-14: две капсулы (всего 534 мг) 3 раза в день (1602 мг/сутки)
- День 15 и далее: три капсулы (всего 801 мг) 3 раза в день (2403 мг/сутки)

Не рекомендуется применять препарат в дозе более 2403 мг/сутки (см. раздел «Передозировка)».

Пациенты, пропустившие подряд 14 или более дней терапии препаратом Эсбриет®, должны повторно начинать терапию с исходной 2-недельной титрации до рекомендованной суточной дозы.

При прерывании менее чем на 14 дней подряд терапию можно возобновить в предыдущей рекомендованной суточной дозе.

Коррекция дозы

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Пациентам с непереносимостью терапии вследствие нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта необходимо напомнить о необходимости принимать препарат с пищей.

При сохранении данных симптомов дозу препарата Эсбриет® можно снизить до 267 мг – 534 мг (1-2 капсулы) 2-3 раза в день с пищей с повторным повышением до рекомендованной суточной дозы с учетом переносимости.

В случае если данные симптомы сохраняются, рекомендуется прервать лечение на 1-2 недели до разрешения симптомов.

Реакции фоточувствительности или сыпь. Пациентам с легкими или умеренными реакциями фоточувствительности либо с сыпью следует напомнить о необходимости использовать солнцезащитные средства и избегать пребывания на солнце (см. раздел «Особые указания»). Дозу препарата Эсбриет® можно снизить до 801 мг/сут (1 капсула 267 мг 3 раза в день). Если сыпь сохраняется более 7 дней, терапию препаратом Эсбриет® следует прервать на 15 дней с повторным повышением дозы до рекомендованной суточной, руководствуясь указанными выше рекомендациями.

Пациентам с тяжелыми реакциями фоточувствительности или сыпью необходимо прервать прием препарата и обратиться за медицинской помощью (см. раздел «Особые указания»). После разрешения сыпи препарат Эсбриет® можно применять снова с повторным повышением дозы до рекомендованной суточной по решению врача.

Нарушения со стороны печени. При повышении активности «печеночных» аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) от >3 до <5×ВГН (верхняя граница нормы) без повышения уровня билирубина после начала терапии препаратом Эсбриет® следует исключить другие причины и тщательно наблюдать за пациентом. Следует рассмотреть возможность отмены сопутствующих препаратов, которые могли стать причиной развития токсичности со стороны печени. В случае клинической необходимости дозу препарата Эсбриет® следует снизить или прервать терапию. Как только «печеночные» тесты нормализуются, дозу препарата Эсбриет® можно повторно повышать до рекомендованной суточной дозы с учетом переносимости.

При повышении активности аминотрансфераз от >3 до <5×ВГН (верхняя граница нормы) в сочетании с гипербилирубинемией или клиническими признаками или симптомами поражения печени, а также при повышении активности аминотрансфераз ≥5×ВГН терапию препаратом Эсбриет® следует отменить и повторно не возобновлять.

Дозирование в особых случаях

Дети

Эффективность и безопасность применения препарата Эсбриет® у детей не установлены.

Пациенты пожилого и старческого возраста

Пациентам в возрасте 65 лет и старше коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Нарушение функции печени

Пациентам с легким и умеренным нарушением функции печени (т.е. класс А и В по шкале Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется. Однако, поскольку у некоторых пациентов с

легким и умеренным нарушением функции печени концентрация пирфенидона в плазме может повышаться, следует соблюдать осторожность при лечении препаратом Эсбриет® в данной популяции. За пациентами следует тщательно наблюдать на предмет появления признаков токсичности, особенно, при совместном приеме ингибиторов изофермента CYP1A2 (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Фармакологические свойства»). Применение препарата Эсбриет® у пациентов с тяжелым нарушением функции печени или терминальной печеночной недостаточностью не изучалось, и препарат не рекомендуется использовать при таких состояниях (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»). В ходе лечения необходимо мониторировать функцию печени, при повышении активности «печеночных» ферментов может потребоваться коррекция дозы (см. разделы «Особые указания», «Способ применения и дозы» и «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов»).

Нарушение функции почек

Пациентам с легким нарушением функции почек коррекция дозы не требуется. Терапию препаратом Эсбриет® следует проводить с осторожностью у пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30-50 мл/мин). Не следует проводить терапию препаратом Эсбриет® пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) и с терминальной стадией болезни почек, требующей диализа (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов»).

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями в ходе клинических исследований препарата Эсбриет® в дозе 2403 мг/сутки по сравнению с плацебо были соответственно: тошнота (32.4% и 12.2%), сыпь (26.2% и 7.7%), диарея (18.8% и 14.4%), утомляемость (18.5% и 10.4%), диспепсия (16.1% и 5.0%), снижение аппетита (20.7% и 8.0%), головная боль (10.1% и 7.7%) и реакции фоточувствительности (9.3% и 1.1%).

Табличный перечень нежелательных реакций

В Таблице 1 представлены нежелательные лекарственные реакции с частотой возникновения ≥2%, отмеченные в ходе клинических исследований препарата Эсбриет® в дозе 2403 мг/сутки и в ходе пострегистрационного наблюдения.

Для описания частоты нежелательных реакций используются следующие категории: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10000 и

<1/1000), очень редко (<1/10000, включая отдельные случаи), частота неизвестна (невозможно оценить на основе имеющихся данных). Нежелательные реакции представлены в порядке убывания их серьезности.

Таблица 1.

Класс систем органов	**Частота**
Инфекционные и паразитарные заболевания	
Инфекции верхних отделов дыхательных путей	Очень часто
Инфекции мочевыводящих путей	Часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Агранулоцитоз[1]	Нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы	
Ангионевротический отек[1]	Нечасто
Анафилаксия	Частота неизвестна
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Снижение массы тела, снижение аппетита	Очень часто
Гипонатриемия[1]	Нечасто
Нарушения психики	
Бессонница	Очень часто
Нарушения со стороны нервной системы	
Головная боль, головокружение	Очень часто
Сонливость; дисгевзия (нарушение вкуса); летаргия	Часто
Нарушения со стороны сосудов	
Приливы	Часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Одышка; кашель	Очень часто
Продуктивный кашель	Часто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Диспепсия; тошнота; диарея; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; рвота; запор	Очень часто
Вздутие живота; ощущение дискомфорта в животе; боль в животе (в том числе боль в верхних отделах живота); дискомфорт в желудке; гастрит; метеоризм	Часто

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутаминтрансферазы (ГГТ)	Часто
Повышение уровня билирубина в сыворотке совместно с повышением активности АЛТ и АСТ[1], лекарственное поражение печени, включая отдельные случаи с летальным исходом[2]	Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Сыпь	Очень часто
Реакции фоточувствительности; зуд; эритема; сухость кожи; эритематозная сыпь; макулярная сыпь; зудящая сыпь	Часто
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
Артралгия	Очень часто
Миалгия	Часто
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Утомляемость	Очень часто
Астения; экстракардиальная боль в груди	Часто
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций	
Солнечный ожог	Часто

[1] Нежелательные явления, выявленные в ходе пострегистрационного наблюдения.

[2] Случаи тяжелого лекарственного поражения печени, включая случаи с летальным исходом были идентифицированы при пострегистрационном наблюдении (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Описание отдельных нежелательных реакций

Снижение аппетита

В ходе опорных клинических исследований, случаи снижения аппетита легко поддавались контролю и в целом не приводили к значительным последствиям. Нечасто случаи снижения аппетита сопровождались значительным снижением массы тела и требовали медицинского вмешательства.

Передозировка

Клинический опыт, связанный с передозировкой, ограничен.

При применении многократных доз препарата Эсбриет® у здоровых взрослых добровольцев (12-дневный период увеличения дозы, максимальная суммарная доза 4806 мг/сутки) наблюдавшиеся нежелательные реакции были легкой степени тяжести, носили

транзиторный характер и соответствовали наиболее частым нежелательным реакциям на препарат Эсбриет®.

В случае предполагаемой передозировки следует оказать симптоматическую помощь, включая наблюдение за показателями жизненно важных функций, и тщательное наблюдение за клиническим состоянием пациента.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Примерно 70-80% пирфенидона первично метаболизируется посредством изофермента CYP1A2 с небольшим участием других изоферментов CYP, включая CYP2C9, 2C19, 2D6 и 2E1.

Следует избегать употребления грейпфрутового сока во время терапии пирфенидоном, так как он является ингибитором CYP1A2.

Флувоксамин и ингибиторы изофермента CYP1A2

Совместное применение препарата Эсбриет® и флувоксамина (мощный ингибитор изофермента CYP1A2 с угнетающим влиянием на другие изоферменты CYP [CYP2C9, 2C19 и 2D6]) приводило к 4-кратному увеличению экспозиции пирфенидона у некурящих пациентов.

Препарат Эсбриет® противопоказан пациентам при сопутствующем применении флувоксамина (см. раздел «Противопоказания»). Лечение флувоксамином необходимо прекратить до начала терапии препаратом Эсбриет® и не принимать флувоксамин во время терапии препаратом Эсбриет® вследствие снижения клиренса пирфенидона.

Мощные и селективные ингибиторы изофермента CYP1A2 способны увеличивать экспозицию пирфенидона примерно в 2-4 раза (данные получены при экстраполяции результатов исследования *in vitro* в условия *in vivo*). При невозможности избежать совместного применения препарата Эсбриет® с мощными и селективными ингибиторами изофермента CYP1A2, дозу препарата Эсбриет® следует снизить до 801 мг/сутки (одна капсула 267 мг три раза в день). Следует проводить тщательное наблюдение за пациентами для выявления нежелательных реакций, связанных с терапией препаратом Эсбриет®. При необходимости следует отменить терапию препаратом Эсбриет® (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Одновременное применение препарата Эсбриет® и ципрофлоксацина (умеренного и селективного ингибитора изофермента CYP1A2) в дозе 750 мг приводило к повышению экспозиции пирфенидона на 81%. При невозможности избежать применения ципрофлоксацина в дозе 750 мг 2 раза в день, доза препарата Эсбриет® должна быть снижена до 1602 мг в сутки (две капсулы по 267 мг (всего 534 мг) три раза в день).

Следует проявлять осторожность при одновременном применении препарата Эсбриет® и ципрофлоксацина в дозе 250 мг или 500 мг 1 или 2 раза в день, а также при одновременном применении препарата Эсбриет® и умеренных ингибиторов изофермента CYP1A2 (например, амиодарон, пропафенон).

Не следует применять препарат Эсбриет® с препаратами/комбинациями препаратов, являющихся умеренными или мощными ингибиторами как изофермента CYP1A2, так и одного или нескольких других изоферментов CYP, участвующих в метаболизме пирфенидона (т.е. CYP2C9, 2C19, 2D6 и 2E1).

Следует проявлять особую осторожность при одновременном применении ингибиторов изофермента CYP1A2 в комбинации с ингибиторами одного или более изоферментов CYP, вовлеченных в метаболизм пирфенидона (таких как CYP2C9 (например, амиодарон, флуконазол), 2C19 (например, хлорамфеникол) и 2D6 (например, флуоксетин, пароксетин)).

Курение и индукторы изофермента CYP1A2

Экспозиция пирфенидона у курящих пациентов (индуктор изофермента CYP1A2) составила 50% от таковой у не курящих пациентов.

Курение способно усиливать выработку «печеночных» ферментов, тем самым повышая клиренс и снижая экспозицию препарата Эсбриет®. Следует избегать сопутствующего применения мощных индукторов изофермента CYP1A2, в том числе курения в ходе терапии препаратом Эсбриет®, исходя из зарегистрированного взаимодействия с курением и его потенциала индуцировать изофермент CYP1A2. Пациентам необходимо рекомендовать прекратить прием мощных индукторов изофермента CYP1A2 и прекратить курение до и во время лечения пирфенидоном.

Сопутствующая терапия умеренными индукторами изофермента CYP1A2 (например, омепразолом) может теоретически привести к снижению концентрации пирфенидона в плазме крови.

Одновременное применение мощных индукторов изофермента CYP1A2 и других изоферментов CYP, участвующих в метаболизме пирфенидона (например, рифампицина), может привести к значительному снижению концентрации пирфенидона в плазме крови. Следует избегать одновременного применения данных лекарственных препаратов.

Особые указания

Функция печени

Лекарственное поражение печени в виде транзиторных и бессимптомных повышений активности аминотрансфераз часто отмечалось у пациентов, получающих терапию

препаратом Эсбриет®. При пострегистрационном наблюдении данные повышения нечасто сопровождались одновременным повышением уровня билирубина и тяжелыми клиническими последствиями, включая отдельные случаи с летальным исходом. Функциональные «печеночные» тесты (АЛТ, АСТ и билирубин) следует проводить до начала терапии препаратом Эсбриет®, затем с интервалами один раз в месяц в первые 6 месяцев и далее с интервалами один раз в три месяца. Следует незамедлительно проводить функциональные «печеночные» тесты у пациентов с симптомами поражения печени, включая утомляемость, анорексию, дискомфорт в правом верхнем сегменте живота, потемнение мочи или желтуху. В случае значительного повышения активности аминотрансфераз или клинических признаков и симптомов поражения печени дозу препарата Эсбриет® следует скорректировать или отменить лечение. У пациентов с подтвержденным повышением активности АЛТ, АСТ или уровня билирубина в ходе лечения может потребоваться изменение дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»). Учитывая возможность увеличения экспозиции пирфенидона, следует соблюдать осторожность при применении препарата Эсбриет® у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени (классы А и В по Чайлд-Пью) в анамнезе.

Следует тщательно мониторировать пациентов на предмет наличия признаков токсичности, особенно, если они одновременно принимают ингибитор изофермента CYP1A2.

Данные о применении препарата Эсбриет® у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствуют. Применение препарата у данной группы пациентов не рекомендуется.

Реакции фоточувствительности и сыпь

Следует избегать или минимизировать воздействие прямого солнечного света (включая лампы солнечного света) во время терапии препаратом Эсбриет®. Следует проинформировать пациентов о необходимости применения эффективных солнцезащитных средств днем, использования одежды, защищающей от солнечного воздействия и избегать других лекарственных средств, вызывающих фоточувствительность. Следует проинформировать пациентов о необходимости сообщать лечащему врачу о симптомах реакций фоточувствительности или сыпи. При возникновении реакций фоточувствительности или сыпи может потребоваться коррекция дозы или временная отмена терапии (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Ангионевротический отек (отек Квинке)/Анафилактический шок

По данным пострегистрационного наблюдения у ряда пациентов в ходе лечения препаратом Эсбриет® наблюдались случаи отека Квинке, симптомы которого включали

отеки лица, губ и/или языка, сопровождающиеся затруднением дыхания и хрипами. Имеются также сообщения об анафилактических реакциях.

Таким образом, пациенты с симптомами отека Квинке или тяжелыми анафилактическими реакциями должны немедленно прекратить лечение препаратом Эсбриет®. Купирование отека Квинке и терапия тяжелых аллергических состояний осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями.

Препарат Эсбриет® не должен применяться пациентами со сведениями об отеке Квинке или явлениях гиперчувствительности при применении препарата Эсбриет® в анамнезе.

Головокружение

Имеются сообщения о развитии головокружения в ходе лечения препаратом Эсбриет®. Следовательно, пациент должен быть осведомлен о том, что у него возможна такая реакция на препарат, до выполнения работ, требующих концентрации внимания и хорошей координации движений.

В ходе клинических исследований у большинства пациентов были отмечены эпизоды головокружений, которые исчезали в среднем к 22 дню терапии. В случае, если эпизоды головокружения не прекращаются или их течение становится более тяжелым, необходимо пересмотреть режим дозирования препарата или прекратить его применение.

Утомляемость

Имеются сообщения о повышенной утомляемости в ходе применения препарата Эсбриет®. Пациент должен быть осведомлен о том, что у него возможна такая реакция на препарат, до выполнения работ, требующих концентрации внимания и хорошей координации движений.

Потеря массы тела

Имеются сообщения о снижении массы тела в ходе терапии препаратом Эсбриет®. Необходимо тщательно контролировать массу тела пациентов, проходящих терапию пирфенидоном, и увеличивать калорийность рациона в случае, если снижение массы тела приобретает клиническое значение.

Инструкции по уничтожению неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности

Попадание лекарственного препарата Эсбриет® в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. Уничтожение неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности должно проводиться в соответствии с локальными требованиями.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Препарат может вызвать головокружение и утомляемость, что может оказать умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами, поэтому при появлении указанных симптомов пациенты должны соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Капсулы 267 мг

По 270 капсул во флакон из полиэтилена высокой плотности (HDPE) белого цвета с завинчивающейся крышкой из полипропилена, открывающейся при нажатии. Способ открывания флакона приведен на крышке в виде пиктограмм. Горловина флакона для обеспечения контроля вскрытия герметично укупорена двухслойной мембраной из полиэфирной пленки и алюминиевой фольги.

Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. С целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель

Каталент Фарма Солюшнз, ЛЛС, США

Catalent Pharma Solutions, LLC, 1100 Enterprise Drive, Winchester, Kentucky (KY) 40391, USA

Организация, принимающая претензии от потребителей

Претензии потребителей направлять в компанию АО «Рош-Москва» по адресу:
107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42
тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99
или через форму обратной связи на сайте:
www.roche.ru

Н.Н. Назарова
Руководитель отдела регистрации и обеспечения качества ЛС