МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004030-221216
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ЭСБРИЕТ

Регистрационный номер

Торговое наименование

Эсбриет (Esbriet®)

Международное непатентованное название

Пирфенидон (Pirfenidone)

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

Твердые желатиновые 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 препарата Эсбриет 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 препарат Эсбриет способен снижать накопление воспалительных клеток в ответ на различные стимулы.

Препарат Эсбриет ослабляет пролиферацию фибропластов, 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).

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 (ОР) 0.77 [95%-й ДИ, 0.47-1.28]).

В третьем исследовании (PIPF 016) препарат Эсбриет применялся в режиме 3 раза в день в течение 52-х недель (первичная конечная точка). Снижение в процентах расчетной ФЖЕЛ от исходного уровня до 52-й недели терапии 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 фатальный 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 (ОР 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 препарата Эсбриет 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. После приема пищи наблюдалось снижение частоты возникновения нежелательных явлений (тошнота и голо-

вокружение) по сравнению с применением препарата натощак. Таким образом, препарат Эсбриет рекомендуется принимать с пищей для снижения частоты тошноты и головокружения.

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 пирфенидон 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 функций печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) и без нарушения функций печени было отмечено среднее повышение экспозиции пирфенидона на 60% после применения однократной дозы 801 мг пирфенидона (3х267 мг) у пациентов с умеренным нарушением функций печени. Пирфенидон следует использовать с

осторожностью у пациентов с легким и умеренным нарушением функций 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 функций 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, и фармакокинетика этого метаболита изменялась у пациентов с нарушением функции почек средней тяжести или тяжелым нарушением функции почек. Однако расчетное количество накопленного метаболита в равновесном состоянии не влияло на фармакодинамику, поскольку терминальный период полувыведения у этих пациентов составляет только 1-2 часа. У пациентов с нарушением функций почек от легкой до тяжелой степени тяжести, получающих пирфенидон, коррекция дозы не требуется. Пирфенидон не следует применять у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) <30 мл/мин) или с терминальной стадией болезни почек, требующей диализа.

Популяционный фармакокинетический анализ у здоровых добровольцев, пациентов с почечной недостаточностью и пациентов с ИЛФ показал отсутствие клинически значимого эффекта возраста, пола или площади поверхности тела на фармакокинетику пирфенидона.

Показания к применению

Идиопатический легочный фиброз у взрослых.

Противопоказания

Гиперчувствительность к пирфенидону или любому компоненту препарата.

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

Тяжелая почечная недостаточность (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.

С осторожностью

Легкое или умеренное нарушение функций 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.

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

В начале терапии дозу препарата следует постепенно увеличивать до рекомендованной суточной дозы 9 капсул в день в течение 14 дней следующим образом:

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

Рекомендованная суточная доза препарата Эсбриет для пациентов с ИЛФ составляет три капсулы по 267 мг 3 раза в день с пищей, всего 2403 мг/сутки.

Не рекомендуется применять препарат в дозе более 2403 мг/сутки.

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 1-2 капсул (267 мг – 534 мг) 2-3 раза в день с пищей с повторным повышением до рекомендованной суточной дозы в зависимости от 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 3 капсул/сутки (1 капсула 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. В случае значительного повышения активности аланинаминотрансферазы и/или аспартатаминотрансферазы (АЛТ/АСТ) с повышением концентрации билирубина или без него дозу препарата Эсбриет следует скорректировать или отменить лечение.

Рекомендации в случае повышения активности АЛТ, АСТ и концентрации билирубина в сыворотке. При повышении активности аминотрансфераз от >3 до ≤5×ВГН (верхняя граница нормы) после начала терапии препаратом Эсбриет следует отменить сопутствующие препараты, которые могли стать причиной развития данного нарушения, исключить другие причины и тщательно наблюдать за пациентом. 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 при переносимости.

При повышении активности аминотрансфераз до ≤5×ВГН (верхняя граница нормы) в сочетании с клиническими симптомами или гипербилирубинемией, а также при повышении активности аминотрансфераз >5×ВГН терапию препаратом Эсбриет следует отменить и повторно не возобновлять.

Дозирование в особых случаях

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 функций печени (т.е. класс А и В по шкале Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется. Однако, поскольку у некоторых пациентов с легким или умеренным нарушением функций 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 следует использовать при таких состояниях (см. раздел «Особые указания» и «Фармакологические свойства»). В ходе лечения необходимо мониторировать функцию печени, при повышении активности «печеночных» ферментов может потребоваться коррекция дозы (см. раздел «Особые указания» и подраздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов»).

Нарушение функции почек

Пациентам с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности коррекция дозы не требуется. Терапию препаратом Эсбриет не следует проводить пациентам с тяжелым нарушением функций почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) или с терминальной стади-

ей болезни почек, требующей диализа (см. подраздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов»).

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными явлениями в ходе клинических исследований препарата Эсбриет в дозе 2403 мг/сутки по сравнению с плацебо были: тошнота (32.4% и 12.2%, соответственно), сыпь (26.2% и 7.7%), диарея (18.8% и 14.4%), усталость (18.5% и 10.4%), диспепсия (16.1% и 5.0%), анорексия (11.4% и 3.5%), головная боль (10.1% и 7.7%) и реакции фоточувствительности (9.3% и 1.1%).

В ходе клинических исследований серьезные нежелательные явления регистрировались с одинаковой частотой у пациентов, получающих препарат Эсбриет в дозе 2403 мг/сутки, и пациентов в группе плацебо.

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).

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – инфекции верхнего дыхательного тракта; инфекции мочевыводящего тракта.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко – агранулоцитоз*.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – ангионевротический отек*.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – анорексия; часто – снижение массы тела, снижение аппетита.

Нарушения психики: часто – бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение, сонливость, дисгевзия (нарушение вкуса), апатичность.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – приливы.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – одышка, кашель, продуктивный кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диспепсия, тошнота, диарея; часто – рвота, гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь, боль в животе (в том числе боль в верхних отделах живота), абдоминальные боли, вздутие живота, метеоризм, ощущение дискомфорта, гастрит, запор.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение активности АЛТ, АСТ, гаммаглутаминтрансферазы; редко – повышение концентрации билирубина совместно с повышением концентрации активности АЛТ и АСТ*.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – сыпь, реакции фоточувствительности; часто – эритема, зуд, сухость кожи, эритематозная сыпь, макулярная сыпь, зудящая сыпь.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – артралгия, миалгия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – утомляемость; часто – экстракардиальная боль в груди, астения.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: часто – солнечный ожог.

* Нежелательные явления, выявленные в ходе постмаркетингового наблюдения.

Передозировка

Клинический опыт, связанный с передозировкой, ограничен.

При применении многократных доз препарата Эсбриет у здоровых взрослых добровольцев (12-дневный период увеличения дозы, максимальная 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

Пирфенидон первично метаболизируется посредством изофермента CYP1A2 с небольшим участием других изоферментов CYP, включая CYP2C9, 2C19, 2D6 и 2E1.

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 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 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.

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).

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

У пациентов, получающих терапию препаратом Эсбриет, отмечалось повышение активности АЛТ и АСТ >3хВГН, редко сопровождающееся повышением концентрации билирубина. 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. В случае значительного повышения активности «печеночных» трансаминаз дозу препарата Эсбриет следует скорректировать или отменить лечение. У пациентов с подтвержденным повышением активности АЛТ, АСТ или билирубина в ходе лечения может потребоваться изменение дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

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»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследования влияния препарата на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами не проводились. Препарат Эсбриет может вызывать головокружение и утомляемость, что может повлиять на способность к вождению транспорта и работу с 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 схемы с пояснительными надписями.

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.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

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 ЭлЭлСи, США

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

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.:

107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2

тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99



Н. Назарова

Руководитель Отдела регистрации и обеспечения качества ЛС