

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Пирфенидон МИРФАРМ, 267 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пирфенидон.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы № 0, корпус и крышечка непрозрачные, белого цвета.

Содержимое капсул – порошок от белого до светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Пирфенидон МИРФАРМ показан к применению у взрослых (старше 18 лет).

Лечение идиопатического легочного фиброза (ИЛФ).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Пирфенидон МИРФАРМ должно быть начато и контролироваться врачом-специалистом, имеющим опыт диагностики и лечения ИЛФ.

Режим дозирования*Взрослые*

После начала лечения дозу следует титровать до рекомендуемой суточной дозы – 9 капсул (2403 мг/сут).

Дозу препарата следует увеличивать постепенно до рекомендуемой суточной дозы, согласно следующей схемы:

- Дни 1-7: по 1 капсуле (267 мг) 3 раза в день (801 мг/сут);
- Дни 8-14: по 2 капсулы (534 мг) 3 раза в день (1602 мг/сут);
- День 15 и далее: по 3 капсулы (801 мг) 3 раза в день (2403 мг/сут) – рекомендуемая поддерживающая доза.

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

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

Не рекомендуется применять препарат в дозе более 9 капсул в день (2403 мг/сут) (см. раздел 4.9.).

Коррекция дозы для безопасного применения препарата Пирфенидон МИРФАРМ при осложнениях:

Со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

Пациентам с плохой переносимостью терапии вследствие развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ следует напомнить о необходимости приема препарата с пищей.

При сохранении данных симптомов дозу препарата Пирфенидон МИРФАРМ можно

снизить до 1-2 капсулы (267-534 мг) 2-3 раза в день с повторным повышением до рекомендуемой суточной дозы в зависимости от переносимости.

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

При развитии реакции фоточувствительности и появлении кожной сыпи

Пациентам с легкими или умеренными реакциями фоточувствительности либо с возникшими кожными высыпаниями следует напомнить о необходимости использовать солнцезащитные средства и избегать пребывания на солнце (см. раздел 4.4.). Дозу препарата Пирфенидон МИРФАРМ можно снизить до 1 капсулы 3 раза в день (801 мг/сут). Если сыпь сохраняется более 7 дней, терапию препаратом Пирфенидон МИРФАРМ следует прервать на 15 дней с повторным повышением дозы до рекомендуемой суточной, руководствуясь рекомендациями, указанными выше.

Пациентам с тяжелыми реакциями фоточувствительности или сыпью необходимо прервать прием препарата и обратиться за медицинской помощью (см. раздел 4.4.). После разрешения сыпи препарат Пирфенидон МИРФАРМ можно применять снова с повторным повышением дозы до рекомендуемой суточной по решению врача.

Со стороны печени

При повышении активности «печеночных» аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) от >3 до $<5 \times \text{ВГН}$ (верхняя граница нормы) без повышения уровня билирубина после начала терапии препаратом Пирфенидон МИРФАРМ 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 Пирфенидон МИРФАРМ следует снизить или прервать терапию. Как только «печеночные» тесты нормализуются, дозу препарата Пирфенидон МИРФАРМ можно повторно повышать до рекомендуемой суточной дозы с учетом переносимости.

При повышении активности аминотрансфераз от >3 до $<5 \times \text{ВГН}$ в сочетании с гипербилирубинемией или клиническими признаками или симптомами поражения печени, а также при повышении активности аминотрансфераз $\geq 5 \times \text{ВГН}$ терапию препаратом Пирфенидон МИРФАРМ следует отменить и повторно не возобновлять.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Пациентам в возрасте 65 лет и старше коррекции дозы не требуется (см. раздел 5).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести коррекция дозы не требуется.

Терапию препаратом Пирфенидон МИРФАРМ следует проводить с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина (КК) 30-50 мл/мин). Не следует проводить терапию препаратом Пирфенидон МИРФАРМ пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (КК менее 30 мл/мин) и терминальной стадией болезни почек, требующей диализа (см. раздел 5.2.).

Нарушения функции печени

Пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (т.е. класс А и В по шкале Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Однако, поскольку у некоторых пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести

концентрация пирфенидона в плазме может повышаться, следует соблюдать осторожность при его назначении в данной популяции. За пациентами следует тщательно наблюдать на предмет проявления признаков токсичности, особенно, при совместном приеме ингибиторов изофермента CYP1A2 (см. разделы 4.5. и 5.).

Применение препарата Пирфенидон МИРФАРМ у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести или терминальной печеночной недостаточностью не изучалось, и препарат не рекомендуется использовать при таких состояниях (см. разделы 4.4. и 5.).

В ходе лечения необходимо мониторировать функцию печени, при повышении активности «печеночных» ферментов может потребоваться коррекция дозы (см. разделы 4.4., 4.2. и 5.2.).

Дети

Эффективность и безопасность применения препарата Пирфенидон МИРФАРМ у детей не установлены.

Способ применения

Внутрь. Препарат следует принимать во время еды (для уменьшения чувства тошноты и головокружения), проглатывая целиком и запивая водой (см. разделы 4.8. и 5.).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к пирфенидону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- Ангioneвротический отек в анамнезе на прием пирфенидона (см. раздел 4.4.);
- Одновременное применение флувоксамина (см. раздел 4.5.);
- Одновременное применение мощных индукторов изофермента CYP1A2;
- Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (КК < 30 мл/мин), а также терминальная стадия почечной недостаточности, требующая проведения диализа;
- Нарушения функции печени тяжелой степени тяжести, а также терминальная стадия печеночной недостаточности;
- Курение;
- Беременность, период грудного вскармливания;
- Возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Пирфенидон МИРФАРМ следует применять с осторожностью при:

- нарушении функции печени легкой и средней степени тяжести (класс А и В по шкале Чайлд-Пью);
- одновременном применении ципрофлоксацина в дозе 250 мг или 500 мг 1 или 2 раза в день;
- одновременном применении умеренных ингибиторов изофермента CYP1A2;
- почечной недостаточности средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин).

Функция печени

Лекарственное поражение печени в виде транзиторных и бессимптомных повышений активности aminotransferаз часто отмечалось у пациентов, получающих терапию пирфенидоном. При пострегистрационном наблюдении данные повышения нечасто сопровождалось 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 Пирфенидон МИРФАРМ, затем с интервалами 1 раз в месяц в первые 6 месяцев и далее с интервалами 1 раз в 3 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 Пирфенидон МИРФАРМ 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 4.2.).

Учитывая возможность увеличения экспозиции пирфенидона, следует соблюдать осторожность при применении препарата Пирфенидон МИРФАРМ 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 Пирфенидон МИРФАРМ 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 Пирфенидон МИРФАРМ. Следует проинформировать пациентов о необходимости применения эффективных солнцезащитных средств днем, использования одежды, защищающей от солнечного воздействия и избегать приема 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 4.2.).

Ангионевротический отек (отек Квинке)/Анафилактический шок

По данным пострегистрационного наблюдения у ряда пациентов в ходе лечения пирфенидоном 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 Пирфенидон МИРФАРМ. Купирование отека Квинке и терапия тяжелых аллергических состояний осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями.

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

Головокружение

Имеются сообщения о развитии головокружения в ходе лечения препаратом Пирфенидон МИРФАРМ. 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 Пирфенидон МИРФАРМ. 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 Пирфенидон МИРФАРМ. Необходимо тщательно контролировать массу тела пациентов, проходящих терапию пирфенидоном, и увеличивать калорийность рациона в случае, если снижение массы тела приобретает клиническое значение.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 Пирфенидон МИРФАРМ 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 Пирфенидон МИРФАРМ противопоказан пациентам при сопутствующем применении флувоксамина (см. раздел 4.3.). Лечение флувоксамином необходимо прекратить до начала терапии препаратом Пирфенидон МИРФАРМ и не принимать флувоксамин во время терапии препаратом Пирфенидон МИРФАРМ 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 условиях *in vivo*). При невозможности избежать совместного применения препарата Пирфенидон МИРФАРМ с мощными и селективными ингибиторами изофермента CYP1A2, дозу препарата Пирфенидон МИРФАРМ следует снизить до 801 мг/сут (1 капсула 267 мг 3 раза в день). Следует проводить тщательное наблюдение за пациентами для выявления нежелательных реакций, связанных с терапией препаратом Пирфенидон МИРФАРМ. При необходимости следует отменить терапию препаратом Пирфенидон МИРФАРМ (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Одновременное применение препарата Пирфенидон МИРФАРМ 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 Пирфенидон МИРФАРМ

должна быть снижена до 1602 мг/сут (2 капсулы по 267 мг (всего 534 мг) 3 раза в день).

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

Не следует применять препарат Пирфенидон МИРФАРМ 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, 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 Пирфенидон МИРФАРМ. Следует избегать сопутствующего применения мощных индукторов изофермента CYP1A2, в том числе курения в ходе терапии препаратом Пирфенидон МИРФАРМ, 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Отсутствуют данные о применении пирфенидона у беременных женщин.

У животных выявлено прохождение 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/сут) у крыс продлевается гестация и снижается жизнеспособность плода. Необходимо избегать применения препарата во время беременности (см. раздел 4.3.).

Лактация

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 его метаболитов в молоке (см. раздел 5.3.). Нельзя исключить риск для грудных детей.

Решение о прекращении грудного вскармливания или назначении препарата Пирфенидон МИРФАРМ должно приниматься с учетом преимущества грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для матери (см. раздел 4.3.).

Фертильность

В ходе доклинических исследований нежелательных эффектов на фертильность не наблюдалось (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Пирфенидон МИРФАРМ может оказывать негативное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, поскольку препарат может вызывать головокружение и повышенную утомляемость.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями в ходе клинических исследований пирфенидона в дозе 2403 мг/сут 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 %).

Перечень нежелательных реакций

Далее представлены нежелательные лекарственные реакции с частотой возникновения $\geq 2,0$ %, отмеченные в ходе клинических исследований пирфенидона в дозе 2403 мг/сут и в ходе пострегистрационного наблюдения.

Для описания частоты нежелательных реакций используются следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции представлены в порядке убывания их серьезности.

Инфекции и инвазии: очень часто – инфекции верхних отделов дыхательных путей; часто – инфекции мочевыводящих путей.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – агранулоцитоз¹.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – ангионевротический отек¹; частота неизвестна – анафилаксия.

Нарушения метаболизма и питания: очень часто – снижение массы тела, снижение аппетита; нечасто – гипонатриемия¹.

Психические нарушения: очень часто – бессонница.

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

Нарушения со стороны сердца и сосудов: часто – приливы.

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

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – диспепсия, тошнота, диарея, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, запор; часто – вздутие живота, ощущение дискомфорта в животе, боль в животе (в том числе боль в верхних отделах живота), дискомфорт в желудке, гастрит, метеоризм.

¹ Нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационного наблюдения.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутаминтрансферазы (ГГТ); нечасто – повышение уровня билирубина в сыворотке совместно с повышением активности АЛТ и АСТ¹, лекарственное поражение печени, включая отдельные случаи с летальным исходом².

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – сыпь; часто – реакции фоточувствительности, зуд, эритема, сухость кожи, эритематозная сыпь, макулярная сыпь, зудящая сыпь; частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: очень часто – артралгия; часто – миалгия.

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

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

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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Клинический опыт, связанный с передозировкой, ограничен.

При применении многократных доз пирфенидона у здоровых взрослых добровольцев (12-дневный период увеличения дозы, максимальная суммарная доза 4806 мг/сут) наблюдавшиеся нежелательные реакции были легкой степени тяжести, носили транзиторный характер и соответствовали наиболее частым нежелательным реакциям на

² Случаи тяжелого лекарственного поражения печени, включая случаи с летальным исходом были идентифицированы при пострегистрационном наблюдении (см. раздел 4.3. и 4.4.)

пирфенидон.

Лечение

Специфического антидота для пирфенидона не существует. В случае предполагаемой передозировки следует оказать симптоматическую помощь, включая наблюдение за показателями жизненно важных функций, и тщательное наблюдение за клиническим состоянием пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакологическая группа: иммунодепрессанты; другие иммунодепрессанты

Код АТХ: L04AX05

Механизм действия

Механизм действия пирфенидона до конца не установлен. Пирфенидон проявляет антифиброзирующие и противовоспалительные свойства во множестве систем *in vitro* и в животных моделях легочного фиброза (фиброз, индуцированный блеомицином и трансплантацией).

Фармакодинамические эффекты

Идиопатический легочный фиброз – это хроническое фиброзирующее и воспалительное заболевание легких, вызванное повышенным синтезом и высвобождением провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкин-1-бета (ИЛ-1 β). 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 экстрацеллюлярного матрикса в ответ на цитокиновые факторы роста, такие как трансформирующий фактор роста бета (ТФР β) и фактор роста тромбоцитов (ФРТ).

Клиническая эффективность и безопасность

Клиническая эффективность пирфенидона изучалась в международных многоцентровых, рандомизированных, двойных «слепых», плацебо-контролируемых исследованиях 3-й фазы у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом.

В 2-х исследованиях пирфенидон применялся в режиме 3 раза в день (2403 мг/сут) в течение 72 недель. Исследования были почти идентичны по дизайну за несколькими исключениями, включая группу, получающую промежуточную дозу (1197 мг/сут). Первичной конечной точкой в обоих исследованиях было изменение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) от исходного уровня до 72-й недели в процентах (снижение ФЖЕЛ ≥ 10 % от исходного уровня представляет порог, показательный для риска смертности при идиопатическом легочном фиброзе). В первом исследовании процентное снижение расчетной ФЖЕЛ от исходного уровня до 72-й недели лечения было значительно меньше у пациентов, получающих пирфенидон (N = 174) по сравнению с пациентами, получающими плацебо (N = 174; p = 0,001).

Во втором исследовании у пациентов, получавших терапию пирфенидоном, снижалось процентное уменьшение расчетной ФЖЕЛ от исходного уровня до 24-й недели (p < 0,001), до 36 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 пирфенидон, 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 пирфенидон (первое и второе исследование, соответственно), по сравнению с 47 % пациентов, получающих плацебо (первое и второе исследование)).

В объединенном анализе выживаемости в двух исследованиях показатель смертности в группе терапии пирфенидоном в дозе 2403 мг/сут составил 7,8 % по сравнению с 9,8 % в группе плацебо (отношение рисков 0,77 [95 %-й ДИ, 0,47-1,28]).

В третьем исследовании пирфенидон применялся в режиме 3 раза в день в течение 52-х недель. Снижение в процентах расчетной ФЖЕЛ от исходного уровня до 52-й недели терапии было значительно меньше у пациентов, получающих пирфенидон ($N = 278$), 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 пирфенидон, 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 пирфенидон, по сравнению с пациентами, получающими плацебо (26 % пациентов, получающих пирфенидон, 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 пирфенидоном 2403 мг/сут (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 (отношение рисков 0,52 [95 %-й ДИ, 0,31-0,87], $p = 0,0107$, логарифмический ранговый критерий).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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 3 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.

Биотрансформация

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.

Элиминация

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 неизменном виде.

Нарушения функции печени

В ходе изучения фармакокинетики пирфенидона и метаболита 5-карбокси-пирфенидона у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (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 (3 × 267 мг) у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести. Пирфенидон следует использовать с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести и тщательно наблюдать за признаками токсичности у пациентов, особенно, при одновременном приеме ингибиторов изофермента CYP1A2 (см. раздел 4.2. и 4.4.).

Почечная недостаточность

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-∞} 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 умеренным нарушением 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 ($КК < 30$ мл/мин) и с терминальной стадией болезни почек, требующей диализа.

5.3. Данные доклинической 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. При тестировании под действием ультрафиолета пирфенидон оказывал фотокластогенный эффект в клетках легких китайского хомячка.

Нарушение фертильности

У животных передача пирфенидона и/или метаболитов осуществляется через плаценту с возможностью накопления в амниотической жидкости. При высоких дозах (≥ 450 мг/кг/сут) у крыс удлинялся эстральный цикл, отмечалась высокая частота нерегулярных циклов; при высоких дозах (≥ 1000 мг/кг/сут) 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/сут) или кроликов (300 мг/кг/сут) отсутствуют.

Прочее

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кроскармеллоза натрия

Микрокристаллическая целлюлоза

Повидон К29/32

Магния стеарат

Твердая желатиновая капсула № 0:

Желатин

Титана диоксид (E171)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Не храните при температуре выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 90 или 270 капсул в банку полимерную из полиэтилена высокой плотности (HDPE) для лекарственных средств с завинчивающейся крышкой с контролем первого вскрытия. Допускается использование крышки с контролем первого вскрытия и с защитой от вскрытия детьми.

По 1 банке вместе листком-вкладышем в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Попадание лекарственного препарата Пирфенидон МИРФАРМ 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.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «ФАРМАКЛАБ» (ООО «ФАРМАКЛАБ»)

249033, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Горького, д. 4

Тел./факс: (495) 984-28-40/41

E-mail: obninsk@mirpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «ФАРМАКЛАБ» (ООО «ФАРМАКЛАБ»)

249033, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Горького, д. 4

Тел./факс: (495) 984-28-40/41

E-mail: obninsk@mirpharm.ru

Контакты для сбора сообщений о нежелательных реакциях:

Телефон круглосуточной линии с автоответчиком: (495) 984-28-47

E-mail: pv@mirpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001057)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 20.07.2022

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.05.2025 № 13240
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Пирфенидон МИРФАРМ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org>.