

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

НОРСПРИЛАН, 267 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

НОРСПРИЛАН, 801 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пирфенидон

НОРСПРИЛАН, 267 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 267 мг пирфенидона.

НОРСПРИЛАН, 801 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 801 мг пирфенидона.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

НОРСПРИЛАН, 267 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от серовато-коричневого до коричневатого-красного цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

НОРСПРИЛАН, 801 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от серовато-коричневого до коричневатого-красного цвета с риской. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Линия разлома (риска) не предназначена для разламывания таблетки.

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

Препарат НОРСПРИЛАН показан к применению у взрослых пациентов (старше 18 лет) для лечения идиопатического легочного фиброза (ИЛФ).

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования*Взрослые*

Рекомендованная суточная доза препарата НОРСПРИЛАН для пациентов с ИЛФ: 1 таблетка по 801 мг 3 раза в сутки с пищей (всего 2403 мг/сутки).

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

- Дни 1–7: 1 таблетка 267 мг 3 раза в сутки (801 мг/сутки);
- Дни 8–14: 2 таблетки 267 мг 3 раза в сутки (1602 мг/сутки);
- День 15 и далее: 1 таблетка 801 мг (3 таблетки 267 мг) 3 раза в сутки (2403 мг/сутки).

Не рекомендуется применять препарат в дозе более 2403 мг/сутки (см. раздел 4.9).

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

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

Коррекция дозы

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

Пациентам с непереносимостью терапии вследствие нежелательных явлений со стороны ЖКТ необходимо напомнить о необходимости принимать препарат вместе с пищей.

При сохранении данных симптомов дозу пирфенидона можно снизить до 267 мг–534 мг 2–3 раза в сутки 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.

Реакция 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 4.4). Дозу пирфенидона можно снизить до 801 мг/сутки (267 мг 3 раза в сутки). Если сыпь сохраняется более 7 дней, терапию препаратом следует прервать на 15 дней с повторным повышением до рекомендованной суточной дозы, руководствуясь указанными выше рекомендациями.

Пациентам с тяжелой реакцией фоточувствительности или сыпью необходимо прервать прием препарата и обратиться за медицинской помощью (см. раздел 4.4). После разрешения сыпи пирфенидон можно применять снова с повторным повышением до рекомендованной суточной дозы по решению врача.

Нарушения со стороны печени

При повышении активности aminотрансфераз от >3 до <5 ВГН (верхняя граница нормы) без повышения уровня билирубина после начала терапии пирфенидоном 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 пирфенидона следует снизить или прервать терапию. Как только «печеночные» тесты нормализуются, дозу пирфенидона можно повторно повышать до рекомендованной суточной дозы с учетом переносимости.

При повышении активности aminотрансфераз от >3 до <5 ВГН в сочетании с гипербилирубинемией или клиническими признаками или симптомами поражения печени, а также при повышении активности aminотрансфераз ≥ 5 ВГН терапию пирфенидоном следует отменить и повторно не возобновлять.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого и старческого возраста

Пациентам в возрасте 65 лет и старше коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с легкой степенью почечной недостаточности коррекция дозы не требуется. Терапию пирфенидоном следует проводить с осторожностью у пациентов с умеренным (клиренс креатинина (КК) 30–50 мл/мин) нарушением функции почек. Не следует проводить терапию пирфенидоном пациентам с тяжелым (КК<30 мл/мин) нарушением функции почек и с терминальной стадией болезни почек, требующей диализа (см. разделы 4.3 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с легкой и умеренной степенью нарушения функции печени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Однако, поскольку у некоторых пациентов с легкой и умеренной степенью нарушения функции печени концентрация пирфенидона в плазме может повышаться, следует соблюдать осторожность при лечении пирфенидоном в данной популяции. За пациентами следует тщательно наблюдать на предмет появления признаков токсичности, особенно, при совместном приеме ингибиторов изофермента CYP1A2 (см. разделы 4.5 и 5.2). Применение пирфенидона у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции печени или терминальной печеночной недостаточностью не изучалось, и препарат не рекомендуется использовать при таких состояниях (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2). В ходе лечения необходимо мониторировать функцию печени, при повышении активности «печеночных» ферментов может потребоваться коррекция дозы (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети

Эффективность и безопасность применения пирфенидона у детей не установлены.

Способ применения

Внутрь.

Таблетки препарата НОРСПРИЛАН следует принимать во время еды (для уменьшения чувства тошноты и головокружения), проглатывая целиком и запивая водой (см. разделы 4.8 и 5.2).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к пирфенидону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- ангионевротический отек после применения пирфенидона в анамнезе (см. раздел 4.4 и 4.8);
- совместное применение с флувоксамином (см. раздел 4.5);
- тяжелая (КК<30 мл/мин) почечная недостаточность или терминальная стадия заболевания почек, требующая диализа (см. разделы 4.2 и 5.2);
- тяжелая степень нарушения функции печени или терминальная стадия заболевания печени (см. разделы 4.2 и 4.4);
- курение (см. раздел 4.5);
- одновременное применение мощных индукторов изофермента CYP1A2 (см. раздел 4.5);
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6);
- детский возраст до 18 лет (см. раздел 4.2).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

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

Одновременное применение умеренных ингибиторов изофермента CYP1A2.

Умеренная (КК 30–50 мл/мин) почечная недостаточность.

Функция печени

Лекарственное поражение печени в виде транзиторных и бессимптомных повышений активности аминотрансфераз часто отмечалось у пациентов, получающих терапию пирфенидоном. При пострегистрационном наблюдении данные повышения нечасто сопровождались одновременным повышением уровня билирубина и тяжелыми клиническими последствиями, включая отдельные случаи с летальным исходом.

Функциональные «печеночные» тесты (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ) и билирубин) следует проводить до начала терапии пирфенидоном, затем с интервалами 1 раз в месяц в течение первых 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 и желтуху. В случае значительного повышения активности аминотрансфераз или клинических признаков и симптомов поражения печени дозу пирфенидона 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 у пациентов с печеночной недостаточностью легкой или умеренной степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) в анамнезе. Следует тщательно мониторировать пациентов на предмет наличия признаков токсичности, особенно, если они одновременно принимают ингибитор изофермента CYP1A2. Данные о применении пирфенидона у пациентов с тяжелыми нарушениями 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 пирфенидоном. Следует проинформировать пациентов о необходимости применения эффективных солнцезащитных средств днем, использования одежды, защищающей от солнечного воздействия и избегать использования других лекарственных препаратов, вызывающих фоточувствительность. Следует проинформировать пациентов о необходимости сообщать своему 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 пирфенидоном. Купирование отека Квинке и терапия тяжелых аллергических состояний осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями. Препарат не должен применяться пациентами со сведениями об отеке Квинке или явлениях гиперчувствительности при применении пирфенидона в анамнезе.

Тяжелые кожные реакции

Сообщения о синдроме Стивенса-Джонсона (ССД), токсическом эпидермальном некролизе (ТЭН) и лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которые могут быть опасными для жизни или фатальными, были получены при применении пирфенидона в постмаркетинговом периоде. При появлении признаков и симптомов, указывающих на эти реакции, пирфенидон следует немедленно отменить. Если у пациента развился ССД, ТЭН или DRESS при использовании препарата, лечение пирфенидоном нельзя возобновлять и его следует окончательно отменить.

Головокружение

Имеются сообщения о развитии головокружения в ходе лечения пирфенидоном. Следовательно, пациент должен быть осведомлен о том, что отмечается ли у него 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 пирфенидона. Пациент должен быть осведомлен о том, что отмечается ли у него 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 пирфенидоном. 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

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

Флувоксамин и ингибиторы CYP1A2

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

Пирфенидон противопоказан пациентам при сопутствующем применении флувоксамина (см. раздел 4.3). Лечение флувоксамином необходимо прекратить до начала терапии пирфенидоном и не принимать флувоксамин во время терапии пирфенидоном, вследствие снижения клиренса пирфенидона.

Мощные и селективные ингибиторы изофермента CYP1A2 (например, эноксацин) способны увеличивать экспозицию пирфенидона примерно в 2–4 раза (данные получены при экстраполяции результатов *in vitro* в условия *in vivo*). При невозможности избежать совместного применения пирфенидона с мощными и селективными ингибиторами изофермента CYP1A2, дозу препарата следует снизить до 801 мг/сутки (1 таблетка 267 мг 3 раза в сутки). Следует проводить тщательное наблюдение за пациентами для выявления нежелательных реакций, связанных с терапией пирфенидоном. При необходимости следует отменить терапию пирфенидоном (см. разделы 4.2 и 4.4).

Одновременное применение пирфенидона и цiproфлоксацина (умеренного и селективного ингибитора CYP1A2) в дозе 750 мг приводило к повышению экспозиции пирфенидона на 81 %. При невозможности избежать применения цiproфлоксацина в дозе 750 мг 2 раза в сутки, доза пирфенидона должна быть снижена до 1602 мг/сутки (2 таблетки 267 мг 3 раза в сутки). Следует проявлять осторожность при одновременном применении пирфенидона и цiproфлоксацина в дозе 250 мг или 500 мг 1 или 2 раза в сутки, а также при одновременном применении пирфенидона и умеренных ингибиторов изофермента CYP1A2 (например, амиодарон, пропафенон).

Не следует применять пирфенидон с препаратами/комбинациями препаратов, являющихся умеренными или мощными ингибиторами как изофермента CYP1A2, так и одного или нескольких других изоферментов CYP, участвующих в метаболизме пирфенидона (то есть CYP2C9 (например, амиодарон, флуконазол), 2C19 (например, хлорамфеникол), 2D6 (например, флуоксетин, пароксетин) и 2E1).

Курение и индукторы изофермента CYP1A2

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

Курение способно усиливать выработку «печеночных» ферментов, тем самым повышая клиренс и снижая экспозицию пирфенидона. Следует избегать сопутствующего применения мощных индукторов изофермента CYP1A2, в том числе курения, в ходе терапии пирфенидоном, 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 происходит передача пирфенидона и/или его метаболитов через плаценту с возможным накоплением пирфенидона и/или его метаболитов в амниотической жидкости. Введение высоких доз препарата (≥ 1000 мг/кг/сутки) у крыс приводило к удлинению гестационного периода и снижению жизнеспособности плода.

Применение пирфенидона во время беременности противопоказано (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 с потенциальной кумуляцией в нем (см. раздел 5.3). Нельзя исключить риск для грудных детей.

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

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 может вызвать головокружение и утомляемость, что может повлиять на способность к вождению транспорта и работу с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными явлениями в ходе клинических исследований пирфенидона 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 %), головная боль (10,1 % и 7,7 %), реакции фоточувствительности (9,3 % и 1,1 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

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

Для описания частоты нежелательных реакций используются следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно оценить на основе имеющихся данных)). Нежелательные реакции представлены в порядке снижения степени тяжести.

Таблица 1.

Инфекции и инвазии	
<i>Часто</i>	инфекции верхних отделов дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
<i>Нечасто</i>	агранулоцитоз ^{*1}
Нарушения со стороны иммунной системы	
<i>Очень часто</i>	реакции гиперчувствительности
<i>Нечасто</i>	ангионевротический отек ^{*1}
<i>Частота неизвестна</i>	анафилактический шок [*]
Нарушения метаболизма и питания	
<i>Очень часто</i>	снижение аппетита
<i>Часто</i>	снижение массы тела
Психические нарушения	
<i>Очень часто</i>	бессонница
Нарушения со стороны нервной системы	
<i>Очень часто</i>	головная боль
<i>Часто</i>	головокружение, сонливость, дисгевзия (нарушение вкусовых ощущений), апатия
Нарушения со стороны сосудов	
<i>Часто</i>	приливы
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
<i>Часто</i>	одышка, кашель, продуктивный кашель
Желудочно-кишечные нарушения	
<i>Очень часто</i>	диспепсия, тошнота, диарея
<i>Часто</i>	рвота, гастроэзофагеальная 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	
<i>Часто</i>	повышение активности АСТ, АЛТ, гаммаглутамилтрансферазы
<i>Нечасто</i>	повышение уровня общего билирубина в сыворотке совместно с повышением активности АЛТ и АСТ [*] ; лекарственное поражение печени, включая отдельные случаи с летальным исходом ^{*1,2}
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
<i>Очень часто</i>	сыпь
<i>Часто</i>	реакция фоточувствительности, эритема, зуд, сухость кожи, эритематозная сыпь, макулярная сыпь, зудящая сыпь
<i>Частота неизвестна</i>	синдром Стивенса-Джонсона ¹ , токсический эпидермальный некролиз ¹ , лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) ¹
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
<i>Очень часто</i>	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

* Нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационного наблюдения.

¹ Категория частоты нежелательных реакций, которые наблюдались только при пострегистрационном применении, определяются как верхний лимит 95 % доверительного интервала, рассчитанного на основе общего числа пациентов, получавших пирфенидон в опорных исследованиях при ИЛФ.

² Клинически значимое лекарственное поражение печени.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата НОРСПРИЛАН 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)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Клинический опыт, связанный с передозировкой препарата, ограничен.

Симптомы

При применении многократных доз пирфенидона у здоровых взрослых добровольцев (12-дневный период увеличения дозы в виде 6 капсул по 267 мг 3 раза в сутки до максимальной суммарной дозы 4806 мг/сутки), наблюдавшиеся нежелательные реакции были легкой степени тяжести, носили транзиторный характер и соответствовали наиболее частым нежелательным реакциям на пирфенидон.

Лечение

В случае предполагаемой передозировки следует назначить соответствующее симптоматическое лечение, включая наблюдение за показателями жизненно важных функций, и тщательное наблюдение за состоянием пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; другие иммунодепрессанты

Код АТХ: L04AX05

Механизм действия

Механизм действия пирфенидона до конца не установлен. Однако существующие данные указывают на то, что пирфенидон проявляет как противофиброзные, так и противовоспалительные свойства во множестве систем *in vitro* и на животных моделях легочного фиброза (блеомицин- и трансплант-индуцированный 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 снижает накопление воспалительных клеток в ответ на различные стимулы.

Пирфенидон ослабляет пролиферацию фибробластов, продукцию ассоциированных с фиброзом белков и цитокинов, повышает биосинтез и кумуляцию внеклеточного матрикса в ответ на цитокиновые факторы роста, такие как трансформирующий фактор роста бета (ТФР-β) и фактор роста тромбоцитов (ФРТ).

Клиническая эффективность

Клиническая эффективность пирфенидона изучалась в четырех многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях 3 фазы у пациентов с ИЛФ. Из них, три исследования (PIPF-004, PIPF-006 и PIPF-016) являлись международными и одно (SP3) было проведено в Японии.

В исследованиях PIPF-004 и PIPF-006 проводилось сравнение терапии пирфенидоном в дозе 2403 мг/сутки с плацебо. Исследования были почти идентичными по дизайну, за несколькими исключениями, включая группу, получавшую промежуточную дозу (1197 мг/сутки) в исследовании PIPF-004. В обоих исследованиях препарат назначался 3 раза в сутки в течение, по меньшей мере, 72-х недель. Первичной конечной точкой в обоих исследованиях было изменение в процентах относительной расчетной форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) на 72-й неделе терапии, по сравнению с исходным уровнем.

В исследовании PIPF-004 снижение относительной расчетной ФЖЕЛ на 72-й неделе лечения, по сравнению с исходным уровнем, было значительно меньше у пациентов, получавших пирфенидон (N=174), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (N=174; $p=0,001$, ранговый ковариационный анализ). Прием пирфенидона также позволил значительно уменьшить снижение относительной расчетной ФЖЕЛ на 24-й неделе лечения, по сравнению с исходным уровнем ($p=0,014$), 36-й неделе ($p<0,001$), 48-й неделе ($p<0,001$) и 60-й неделе ($p<0,001$). На 72-й неделе лечения снижение относительной расчетной ФЖЕЛ на $\geq 10\%$ (пороговое значение, указывающее на риск смертности у больных ИЛФ), по сравнению с исходным уровнем, наблюдалось у 20 % пациентов, получавших пирфенидон, по сравнению с 35 % пациентов, получавших плацебо (Таблица 2).

Таблица 2. Категориальная оценка изменения относительной расчетной ФЖЕЛ на 72-й неделе по сравнению с исходным уровнем (исследование PIPF-004)

	Пирфенидон в дозе 2403 мг/сутки (N=174)	Плацебо (N=174)
Снижение на $\geq 10\%$ или летальный исход, либо трансплантация легкого	35 (20 %)	60 (34 %)
Снижение менее, чем на 10 %	97 (56 %)	90 (52 %)

Нет снижения (изменение ФЖЕЛ >0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)
------------------------------------	-----------	-----------

Несмотря на отсутствие различий между пациентами, принимавшими пирфенидон и плацебо, специальный анализ с заранее определенным ранговым ковариационным анализом в исследовании R1PF-004 показал уменьшение дистанции ≥ 50 метров, проходимой в течение 6 минут (тест на шестиминутную ходьбу) на 72-й неделе лечения, (по сравнению с исходным уровнем), у 37 % пациентов, получавших пирфенидон, по сравнению с 47 % пациентами, получавшими плацебо.

В исследовании R1PF-006 терапия пирфенидоном (N=171) не привела к замедлению снижения относительной расчетной ФЖЕЛ на 72-й неделе лечения (по сравнению с исходным уровнем), по сравнению с плацебо (N=173; $p=0,501$). Однако, лечение пирфенидоном позволило уменьшить снижение относительной расчетной ФЖЕЛ на 24-й неделе лечения (по сравнению с исходным уровнем), по сравнению с плацебо ($p<0,001$), 36-й неделе ($p=0,011$) и 48-й неделе ($p=0,005$). На 72-й неделе лечения снижение относительной расчетной ФЖЕЛ на ≥ 10 % наблюдалось у 23 % пациентов, получавших пирфенидон и у 27 % пациентов, получавших плацебо (Таблица 3).

Таблица 3. Категориальная оценка изменения относительной расчетной ФЖЕЛ на 72-й неделе по сравнению с исходным уровнем (исследование R1PF-006)

	Пирфенидон в дозе 2403 мг/сутки (N=171)	Плацебо (N=173)
Снижение на ≥ 10 % или летальный исход, либо трансплантация легкого	39 (23 %)	46 (27 %)
Снижение менее чем на 10 %	88 (52 %)	89 (51 %)
Нет снижения (изменение ФЖЕЛ >0 %)	44 (26 %)	38 (22 %)

В исследовании R1PF-006 уменьшение дистанции в тесте на шестиминутную ходьбу на 72-й неделе лечения (по сравнению с исходным уровнем), в группе пирфенидона было значительно меньшим, чем в группе плацебо ($p<0,001$, ранговый ковариационный анализ). Кроме того, специальный анализ в исследовании R1PF-006 показал снижение результата теста на шестиминутную ходьбу ≥ 50 метров у 33 % пациентов, получавших пирфенидон, по сравнению с 47 % пациентами, получавшими плацебо.

В объединенном анализе выживаемости в исследованиях R1PF-004 и R1PF-006 показатель смертности в группе пирфенидона в дозе 2403 мг/сутки составил 7,8 %, по сравнению с 9,8 % в группе плацебо (ОР 0,77 [95 % ДИ 0,47–1,28]).

В исследовании R1PF-016 проводилось сравнение применения пирфенидон в дозе 2403 мг/сутки и плацебо. Лечение назначалось 3 раза в сутки в течение 52 недель. Первичной конечной точкой исследования было изменение относительной расчетной ФЖЕЛ на 52-й неделе лечения, по сравнению с исходным уровнем. В общей сложности, у 555 пациентов, медиана исходного относительного значения расчетной ФЖЕЛ и относительной диффузионной способности легких по монооксиду углерода (% DLCO) составила 68 % (диапазон: 48–91 %) и 42 % (диапазон: 27–170 %), соответственно. В начале исследования у 2 % пациентов относительная расчетная ФЖЕЛ была ниже 50 %, и у 21 % пациентов расчетный % DLCO был ниже 35 %.

В исследовании PIPF-016 снижение относительной расчетной ФЖЕЛ на 52-й неделе лечения, по сравнению с исходным уровнем, было значительно меньше у пациентов, получавших пирфенидон (N=278), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (N=277; $p<0,000001$, ранговый ковариационный анализ). Прием пирфенидона также позволил значительно уменьшить снижение относительной расчетной ФЖЕЛ на 13-й неделе лечения, по сравнению с исходным уровнем ($p<0,000001$), 26-й неделе ($p<0,000001$) и 39-й неделе ($p=0,000002$). На 52-й неделе лечения (по сравнению с исходным уровнем), снижение относительной расчетной ФЖЕЛ на $\geq 10\%$ или летальный исход наблюдались у 17 % пациентов, получавших пирфенидон, по сравнению с 32 % пациентов, получавших плацебо (Таблица 4).

Таблица 4. Категориальная оценка изменения относительной расчетной ФЖЕЛ на 72-й неделе по сравнению с исходным уровнем (исследование PIPF-016)

	Пирфенидон в дозе 2403 мг/сутки (N=278)	Плацебо (N=277)
Снижение на $\geq 10\%$ или летальный исход	46 (17 %)	88 (32 %)
Снижение менее чем на 10 %	169 (61 %)	162 (58 %)
Нет снижения (изменение ФЖЕЛ $>0\%$)	63 (23 %)	27 (10 %)

В исследовании PIPF-016 уменьшение дистанции в тесте на шестиминутную ходьбу на 52-й неделе лечения, по сравнению с исходным уровнем, в группе пирфенидона было значительно меньшим, чем в группе плацебо ($p=0,036$, ранговый ковариационный анализ); снижение результата теста на шестиминутную ходьбу ≥ 50 метров наблюдалось у 26 % пациентов, получавших пирфенидон, по сравнению с 36 % пациентами, получавшими плацебо.

В заранее определенном объединенном анализе исследований PIPF-016, PIPF-004 и PIPF-006, на 12-м месяце смертность по всем причинам была значительно ниже в группе терапии пирфенидоном в дозе 2403 мг/сутки (3,5 %, 22 из 623 пациентов), по сравнению с плацебо (6,7 %, 42 из 624 пациентов), что привело к снижению риска смертности по всем причинам в течение первых 12 месяцев на 48 % (ОР 0,52 [95 % ДИ 0,31–0,87], $p=0,0107$, логарифмический ранговый критерий).

В исследовании SP3, проведенном среди японских пациентов, сравнивалось использование пирфенидона в дозе 1800 мг/сутки (эквивалентно дозе 2403 мг/сутки, которую применяли у американских и европейских пациентов в исследованиях PIPF-004/006 с учетом поправки на массу тела) и плацебо (N=110, N=109, соответственно). Прием пирфенидона позволил значительно сократить среднее снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) на 52-й неделе (первая конечная первичная точка), по сравнению с плацебо ($-0,09 \pm 0,02$ л против $-0,16 \pm 0,02$ л, соответственно, $p=0,042$).

Дети

Европейское агентство по лекарственным средствам отменило требование обязательного предоставления результатов исследований применения пирфенидона во всех подгруппах пациентов детского возраста при ИЛФ (информация о применении препарата у детей приведена в разделе 4.2).

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 пожилого возраста (50–66 лет) скорость всасывания пирфенидона замедлялась после приема пищи, тогда как значение AUC после приема пищи составило примерно 80–85 % от значения AUC натощак. Биоэквивалентность капсул и таблеток была подтверждена при применении 3-х капсул в дозе 267 мг (суммарная доза 801 мг) и 1 таблетки 801 мг натощак. После приема пищи таблетка 801 мг соответствовала критериям биоэквивалентности, основанным на измерении AUC по сравнению с капсулами. 90 % доверительный интервал для $C_{\max}$ (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 (тошноты и головокружения) по сравнению с применением препарата натощак. Таким образом, пирфенидон рекомендуется принимать с пищей для снижения частоты развития тошноты и головокружения.

Абсолютная биодоступность пирфенидона у людей не определялась.

Распределение

Пирфенидон связывается с белками плазмы крови человека, преимущественно с альбумином сыворотки. Общее среднее значение связывания варьировало 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 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.

Элиминация

Клиренс пирфенидона при пероральном применении умеренно насыщаемый. В исследовании по подбору диапазона многократных доз у здоровых добровольцев пожилого возраста (дозы от 267 мг до 1335 мг 3 раза в сутки) средний клиренс снижался примерно на 25 % при применении дозы выше 801 мг 3 раза в сутки. После применения однократной дозы пирфенидона здоровыми добровольцами пожилого возраста средний кажущийся терминальный период полувыведения составил приблизительно 2,4 ч. Примерно 80 % пирфенидона, применяемого перорально, выделяется почками в течение последующих 24 ч. Наибольшее количество пирфенидона выделяется в виде метаболита 5-карбокси-пирфенидона (>95 % от выделенного) и менее 1 % пирфенидона выделяется почками в неизменном виде.

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 метаболизируется до 5-карбокси-пирфенидона. $AUC_{0-\infty}$ 5-карбокси-пирфенидона была значительно выше у пациентов с нарушением функции почек умеренной степени тяжести ($p=0,009$) и тяжелым нарушением функции почек ($p<0,0001$) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Однако расчетное количество накопленного метаболита в равновесном состоянии не влияло на фармакодинамику, поскольку терминальный период полувыведения у этих пациентов составляет только 1–2 ч. У пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести, получающих пирфенидон, коррекция дозы не требуется. Пирфенидон не следует применять у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью ($КК < 30$ мл/мин) и с терминальной стадией болезни почек, требующей диализа.

Печеночная недостаточность

В ходе изучения фармакокинетики пирфенидона и метаболита 5-карбокси-пирфенидона у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) и без нарушения функции печени было отмечено среднее повышение экспозиции пирфенидона на 60 % после применения однократной дозы 801 мг (3 по 267 мг) у пациентов с умеренным нарушением функций 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 4.2 и 4.4).

5.3. Данные доклинической безопасности

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

Канцерогенность

Значимых для пациентов изменений не выявлено.

Мутагенность

Пирфенидон не продемонстрировал признаков мутагенной или генотоксичной 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 УФ лучей спектра А и В (УФА/УФВ). Тяжесть фототоксических повреждений была минимизирована при применении солнцезащитных средств.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

НОРСПРИЛАН, 267 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав ядра таблетки

маннитол
крахмал прежелатинизированный
кроскармеллоза натрия
гипролоза
магния стеарат

Состав пленочной оболочки (Опадрай II 85F200005 пурпурный)

поливиниловый спирт
титана диоксид (E171)
макрогол
тальк
краситель железа оксид черный (E172)
краситель железа оксид красный (E172)

НОРСПРИЛАН, 801 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав ядра таблетки

маннитол
крахмал прежелатинизированный
кроскармеллоза натрия
гипролоза
магния стеарат

Состав пленочной оболочки (Опадрай II 85F200005 пурпурный)

поливиниловый спирт
титана диоксид (E171)
макрогол
тальк
краситель железа оксид черный (E172)
краситель железа оксид красный (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 90 таблеток в полиэтиленовый флакон высокой плотности, укупоренный полипропиленовой крышкой с контролем первого вскрытия и защитой от детей.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «ИИХР», Россия

141401, Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1

Тел./факс: +7 (495) 995-49-41

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «ИИХР», Россия

141401, Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1

Тел.: +7 (495) 995-49-41

Электронная почта: iihr@iihr.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата НОРСПРИЛАН доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.