

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

ПИРФАСПЕК[®], капсулы 267 мг.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пирфенидон

Каждая капсула содержит 267 мг пирфенидона.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Твердые желатиновые капсулы, размер №1, корпус и крышечка белого или почти белого цвета, непрозрачные.

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

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

Препарат ПИРФАСПЕК[®] показан к применению у взрослых с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом ПИРФАСПЕК[®] должен начинать и контролировать квалифицированный врач, имеющий опыт диагностики и лечения ИЛФ.

Режим дозирования

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

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

Рекомендованная поддерживающая суточная доза препарата ПИРФАСПЕК[®]: 3 капсулы по 267 мг 3 раза в день с пищей (всего 2403 мг/сутки).

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

Задержка приема или пропуск дозы

Пациенты, пропустившие подряд 14 или более дней терапии препаратом ПИРФАСПЕК[®], 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**Желудочно-кишечные нарушения**

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 пирфенидона можно снизить до 267 мг – 534 мг 2-3 раза в день с пищей с повторным повышением до рекомендованной суточной

дозы с учетом переносимости. В случае если данные симптомы сохраняются, пациентов следует проинформировать о необходимости прервать лечение на 1-2 недели до разрешения симптомов.

Реакции фоточувствительности или сыпь

Пациентам с реакциями фоточувствительности либо с сыпью легкой или средней степени тяжести следует напомнить о необходимости использовать солнцезащитные средства днем и избегать пребывания на солнце (см. раздел 4.4). Дозу пирфенидона можно снизить до 801 мг/сутки (267 мг, 3 раза в день). Если сыпь сохраняется более 7 дней, терапию препаратом ПИРФАСПЕК® следует прервать на 15 дней с повторным повышением дозы до рекомендованной суточной, руководствуясь указанными выше рекомендациями.

Пациентов с реакциями фоточувствительности или сыпью тяжелой степени тяжести следует проинструктировать о необходимости прервать прием препарата и обратиться за медицинской помощью (см. раздел 4.4). После разрешения сыпи препарат ПИРФАСПЕК® можно применять снова с повторным повышением дозы до рекомендованной суточной по решению врача.

Нарушения со стороны печени

При значительном повышении активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) с или без сопутствующего повышения показателя билирубина дозу пирфенидона следует скорректировать или прекратить терапию, как указано в разделе 4.4.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы у пациентов в возрасте ≥ 65 лет не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью легкой степени тяжести коррекции дозы не требуется. Терапию препаратом ПИРФАСПЕК® следует проводить с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина (КК) 30-50 мл/мин). Не следует проводить терапию препаратом ПИРФАСПЕК® пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (КК <30 мл/мин) или с терминальной стадией болезни почек, требующей диализа (см. разделы 4.3 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (т.е. класс А и В по шкале Чайлд-Пью) коррекции 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 лечении препаратом ПИРФАСПЕК® в данной популяции. Не следует применять препарат ПИРФАСПЕК® у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести или терминальной печеночной недостаточностью (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата ПИРФАСПЕК® у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

Капсулы препарата ПИРФАСПЕК® 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.;
- Ангioneвротический отек после применения пирфенидона в анамнезе (см. раздел 4.4);
- Одновременное применение флувоксамина (см. раздел 4.5);
- Печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести или терминальная стадия печеночной недостаточности (см. разделы 4.2 и 4.4);
- Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (КК <30 мл/мин) или терминальная стадия болезни почек, требующая диализа (см. разделы 4.2 и 5.2).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Функция печени

У пациентов, получающих терапию препаратом ПИРФАСПЕК[®], часто отмечалось повышение активности аминотрансфераз. Функциональные «печеночные» тесты (АЛТ, АСТ и билирубин) следует проводить до начала терапии препаратом ПИРФАСПЕК[®], затем с интервалами один раз в месяц в первые 6 месяцев и далее с интервалами один раз в три месяца (см. раздел 4.8). В случае повышения активности аминотрансфераз от >3 до <5×ВГН (верхняя граница нормы) без повышения билирубина и без симптомов или признаков лекарственного поражения печени после начала терапии препаратом ПИРФАСПЕК[®] следует исключить другие причины и тщательно наблюдать за пациентом. Следует рассмотреть возможность отмены других препаратов, ассоциированных с токсическим воздействием на печень. В случае клинической целесообразности необходимо скорректировать дозу препарата ПИРФАСПЕК[®] или прервать лечение. Как только показатели функции печени нормализуются, дозу препарата ПИРФАСПЕК[®] можно повторно повышать до рекомендованной суточной дозы с учетом переносимости.

Лекарственное поражение печени

Нечасто повышение АСТ и АЛТ было связано с сопутствующим повышением показателя билирубина. При пострегистрационном применении препарата ПИРФАСПЕК[®] были зарегистрированы сообщения о случаях тяжелого лекарственного поражения печени, в том числе отдельные случаи с летальным исходом (см. раздел 4.8).

В дополнение к рекомендуемому регулярному контролю показателей функции печени следует провести немедленную клиническую оценку и анализ показателей функции печени у пациентов, которые сообщают о симптомах, которые могут указывать на поражение печени, таких как утомляемость, анорексия, дискомфорт в правой верхней части живота, потемнение мочи или желтуха.

При повышении активности аминотрансфераз от >3 до <5×ВГН в сочетании с гипербилирубинемией или клиническими признаками или симптомами, характерными для поражения печени, терапию препаратом ПИРФАСПЕК[®] следует полностью прекратить и не возобновлять в дальнейшем.

При повышении активности аминотрансфераз до $\geq 5 \times \text{ВГН}$ терапию препаратом ПИРФАСПЕК[®] следует полностью прекратить и не возобновлять в дальнейшем.

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) экспозиция пирфенидона повышалась на 60%. Учитывая возможность увеличения экспозиции пирфенидона, следует соблюдать осторожность при применении препарата ПИРФАСПЕК[®] у пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (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 (см. разделы 4.5 и 5.2). Применение препарата ПИРФАСПЕК[®] не изучали у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени

тяжести. Не следует применять препарат ПИРФАСПЕК® у данной группы пациентов (см. раздел 4.3).

Реакции фоточувствительности и сыпь

Следует избегать или минимизировать воздействие прямого солнечного света (включая лампы солнечного света) во время терапии препаратом ПИРФАСПЕК®. Следует проинформировать пациентов о необходимости применения солнцезащитных средств днем, использования одежды, защищающей от солнечного воздействия и избегать применения других лекарственных средств, вызывающих фоточувствительность. Следует проинформировать пациентов о необходимости сообщать лечащему врачу о симптомах реакций фоточувствительности или сыпи. Тяжелые реакции фоточувствительности отмечались нечасто. При возникновении реакций фоточувствительности или сыпи от легкой до тяжелой степени тяжести может потребоваться коррекция дозы или прерывание терапии (см. раздел 4.2).

Тяжелые реакции со стороны кожи

При пострегистрационном применении препарата ПИРФАСПЕК® были зарегистрированы: Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) – состояния, которые могут быть жизнеугрожающими или привести к летальному исходу. При появлении признаков и симптомов, указывающих на данные реакции, терапию препаратом ПИРФАСПЕК® следует немедленно прекратить. Если у пациента развился синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз или DRESS-синдром на фоне применения препарата, терапию препаратом ПИРФАСПЕК® нельзя возобновлять и следует полностью прекратить.

Ангioneвротический отек/Анафилаксия

По данным пострегистрационного наблюдения у ряда пациентов в ходе лечения препаратом ПИРФАСПЕК® наблюдались случаи ангионевротического отека (в некоторых случаях серьезные), симптомы которого включали отеки лица, губ и/или языка, которые могли сопровождаться затруднением дыхания и хрипами. Также были получены сообщения об анафилактических реакциях. Таким образом, необходимо немедленно прекратить терапию у пациентов с признаками или симптомами ангионевротического отека или тяжелыми аллергическими реакциями на фоне применения препарата ПИРФАСПЕК®.

Лечение пациентов с ангионевротическим отеком и тяжелыми аллергическими реакциями осуществляется в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи. Препарат ПИРФАСПЕК® не следует применять у пациентов с ангионевротическим отеком или гиперчувствительностью, вызванными применением препарата ПИРФАСПЕК® в анамнезе (см. раздел 4.3).

Головокружение

Имеются сообщения о развитии головокружения в ходе лечения препаратом ПИРФАСПЕК®. Пациент должен оценить свою индивидуальную реакцию на препарат до выполнения работ, требующих концентрации внимания или хорошей координации движений (см. раздел 4.7). В ходе клинических исследований у большинства пациентов были отмечены эпизоды однократных головокружений, большинство явлений разрешилось, медиана продолжительности составила 22 дня. 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 об утомляемости в ходе применения препарата ПИРФАСПЕК® (см. раздел 4.8). Пациент должен оценить свою индивидуальную реакцию на препарат до

выполнения работ, требующих концентрации внимания или хорошей координации движений (см. раздел 4.7).

Снижение массы тела

Имеются сообщения о снижении массы тела в ходе терапии препаратом ПИРФАСПЕК® (см. раздел 4.8). Необходимо контролировать массу тела пациентов и рекомендовать увеличение калорийности рациона в случае, если снижение массы тела приобретает клиническое значение.

Гипонатриемия

Имеются сообщения о гипонатриемии в ходе применения препарата ПИРФАСПЕК® (см. раздел 4.8). Поскольку симптомы гипонатриемии могут быть скрытыми и маскироваться под симптомы сопутствующих заболеваний, рекомендуется регулярный контроль соответствующих лабораторных параметров, особенно при наличии характерных признаков и симптомов, таких как тошнота, головная боль или головокружение.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

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 пирфенидона 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 ПИРФАСПЕК® противопоказан пациентам при сопутствующем применении флувоксамина (см. раздел 4.3). Лечение флувоксамином необходимо прекратить до начала терапии препаратом ПИРФАСПЕК® и не принимать флувоксамин во время терапии препаратом ПИРФАСПЕК® 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 ПИРФАСПЕК® с мощными и селективными ингибиторами изофермента CYP1A2, дозу препарата ПИРФАСПЕК® следует снизить до 801 мг/сутки (одна капсула 267 мг три раза в день). Следует проводить тщательное наблюдение за пациентами для выявления нежелательных реакций, связанных с терапией препаратом ПИРФАСПЕК®. При необходимости следует отменить терапию препаратом ПИРФАСПЕК® (см. разделы 4.2 и 4.4). Одновременное применение препарата ПИРФАСПЕК® 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 ПИРФАСПЕК® должна быть снижена до 1602 мг в сутки (две капсулы по 267 мг (всего 534 мг) три раза в день). Следует проявлять осторожность при одновременном применении препарата ПИРФАСПЕК® и

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

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

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

Курение и индукторы изофермента CYP1A2

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

Курение способно усиливать выработку «печеночных» ферментов, тем самым повышая клиренс и снижая экспозицию 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

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. 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 5.3).

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 метаболитов в молоке (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.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями в ходе клинических исследований пирфенидона в дозе 2403 мг/сутки по сравнению с плацебо были соответственно: тошнота (32,4% и 12,2%), сыпь (26,2% и 7,7%), диарея (18,8% и 14,4%), утомляемость (18,5% и 10,4%), диспепсия (16,1% и 5,0%), снижение аппетита (20,7% и 8,0%), головная боль (10,1% и 7,7%) и реакции фоточувствительности (9,3% и 1,1%).

Табличный перечень нежелательных реакций

В Таблице 1 представлены нежелательные лекарственные реакции с частотой возникновения $\geq 2\%$, 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 ($\geq 1/100$ и $< 1/10$);
- нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$);
- редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$);
- очень редко ($< 1/10000$, включая отдельные случаи), частота неизвестна (невозможно оценить на основе имеющихся данных). Нежелательные реакции представлены в порядке убывания их серьезности.

Таблица 1

Системно-органный класс	Частота
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Инфекции верхних отделов дыхательных путей	Очень часто
Инфекции мочевыводящих путей	Часто
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Агранулоцитоз ¹	Нечасто
DRESS-синдром ¹	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Ангioneвротический отек ¹	Нечасто
Анафилаксия	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны метаболизма и питания</i>	
Снижение массы тела, снижение аппетита	Очень часто
Гипонатриемия ¹	Нечасто
<i>Психические нарушения</i>	
Бессонница	Очень часто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Головная боль, головокружение	Очень часто
Сонливость, дисгевзия (нарушение вкуса), летаргия	Часто
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Приливы	Часто

<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Одышка, кашель	Очень часто
Продуктивный кашель	Часто
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Диспепсия, тошнота, диарея, рвота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, запор	Очень часто
Вздутие живота, ощущение дискомфорта в животе, боль в животе (в том числе боль в верхних отделах живота), дискомфорт в желудке, гастрит, метеоризм	Часто
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутаминотрансферазы (ГГТ)	Часто
Повышение уровня билирубина в сыворотке совместно с повышением активности АЛТ и АСТ ¹ , лекарственное поражение печени, включая отдельные случаи с летальным исходом ²	Нечасто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Сыпь	Очень часто
Реакции фоточувствительности, зуд, эритема, сухость кожи, эритематозная сыпь, макулярная сыпь, зудящая сыпь.	Часто
Синдром Стивенса-Джонсона ¹	Частота неизвестна
Токсический эпидермальный некролиз ¹	Нечасто
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Артралгия	Очень часто
Миалгия	Часто
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Утомляемость	Очень часто
Астения, экстракардиальная боль в груди	Часто
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>	
Солнечный ожог	Часто

¹ Нежелательные явления, выявленные в ходе пострегистрационного наблюдения.

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

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 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.

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Клинический опыт, связанный с передозировкой, ограничен.

Симптомы

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

Лечение

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

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 антифиброзирующие и противовоспалительные свойства во множестве систем *in vitro* и в животных моделях легочного фиброза (фиброз, индуцированный блеомицином и трансплантацией).

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) — это хроническое фиброзирующее и воспалительное заболевание легких, вызванное синтезом и высвобождением провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) и интерлейкин-1-бета (ИЛ-1β).

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

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

Клиническая эффективность

Клиническая эффективность пирфенидона 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) пирфенидон 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 пирфенидон (N=174) по сравнению с пациентами, получающими плацебо (N=174; $p = 0,001$).

Во втором исследовании (PIPF 006) у пациентов, получавших терапию пирфенидоном, 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 $\geq 10\%$ 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 исследования)).

В объединенном анализе выживаемости в двух исследованиях (PIPF 004 и PIPF 006) показатель смертности в группе терапии пирфенидоном в дозе 2403 мг/сутки составил 7,8% по сравнению с 9,8% в группе плацебо (отношение рисков (HR) 0,77 [95%-й доверительный интервал (ДИ), 0,47-1,28]).

В третьем исследовании (PIPF 016) пирфенидон в дозе 2403 мг/сутки сравнивали с плацебо в режиме 3 раза в день в течение 52-х недель. Снижение в процентах расчетной ФЖЕЛ от исходного уровня до 52-й недели терапии (первичная конечная точка) было значительно меньше у пациентов, получающих 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 $\geq 10\%$ 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/сутки (3,5%, 22 из 623 пациентов) по сравнению с плацебо (6,7%, 42 из 624 пациентов), т.е. риск смертности от всех причин снизился на 48% в течение первых 12 месяцев (HR 0,52 [95%-й ДИ, 0,31-0,87], $p = 0,0107$, логарифмический ранговый критерий).

Доклинические данные по безопасности

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

Канцерогенность

Значимых для пациентов изменений не выявлено.

Мутагенность

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

Нарушение фертильности

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

Тератогенность

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

Прочее

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Прием препарата ПИРФАСПЕК® 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 приеме внутрь 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 была подтверждена при применении трех капсул 267 мг (суммарная доза 801 мг) и одной таблетки 801 мг натощак. Показатели биоэквивалентности капсул по сравнению с таблетками составляли 90% ДИ для $C_{\max}$ (108.26% - 125.60%) и были немного выше стандартной верхней границы биоэквивалентности (90% ДИ, 80.00% - 125.00%). Эффект приема пищи на значение AUC пирфенидона после приема капсул внутрь был сопоставим с таблетками. Прием капсул препарата во время еды снижал $C_{\max}$ пирфенидона. Снижение частоты возникновения нежелательных явлений (тошнота и головокружение) наблюдалось у пациентов, получавших препарат во время приема пищи, по сравнению с группой, применявшей препарат натощак. Таким образом, препарат ПИРФАСПЕК® 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 приема внутрь составлял примерно 70 л, что указывает на умеренное распределение пирфенидона в тканях.

Биотрансформация

Приблизительно 70-80% пирфенидона метаболизируется посредством изофермента CYP1A2 с меньшим участием других изоферментов CYP, включая изоферменты CYP2C9, 2C19, 2D6 и 2E1. Исследования *in vitro* указывают на некоторую фармакологически значимую активность

основного метаболита (5-карбоксии-пирфенидон) в концентрациях, превышающих максимальные концентрации в плазме у пациентов с ИЛФ. Это может быть клинически значимым у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести, у которых концентрация 5-карбоксии-пирфенидона в плазме крови повышена.

Элиминация

Клиренс пирфенидона при приеме внутрь умеренно насыщаемый. В исследовании многократных доз по подбору дозы 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 здоровыми добровольцами старшего возраста средний кажущийся терминальный период полувыведения составлял примерно 2.4 часа. Примерно 80% пирфенидона после приема внутрь выделяется почками в течение последующих 24 часов. Наибольшее количество пирфенидона выводится в виде метаболита 5-карбоксии-пирфенидона (>95% от выделенного), менее 1% пирфенидона выводится с мочой в неизменном виде.

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью 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-карбоксии-пирфенидона. Площадь под кривой «концентрация-время» от нуля до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$) 5-карбоксии-пирфенидона была значительно выше у пациентов с почечной недостаточностью средней ($p=0.009$) и тяжелой ($p<0.0001$) степени тяжести по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек: 100 (26.3) мг*ч/л и 168 (67.4) мг*ч/л по сравнению с 28.7 (4.99) мг*ч/л, соответственно.

Степень тяжести почечной недостаточности	Статистика	$AUC_{0-\infty}$ (мг*ч/л)	
		Пирфенидон	5-карбоксии-пирфенидон
Нормальная функция почек n=6	Среднее значение (CO) Медиана (25-й – 75-й перцентиль)	42.6 (17.9) 42.0 (33.1–55.6)	28.7 (4.99) 30.8 (24.1–32.1)
Легкая n=6	Среднее значение (CO) Медиана (25-й – 75-й перцентиль)	59.1 (21.5) 51.6 (43.7–80.3)	49.3 ^a (14.6) 43.0 (38.8–56.8)
Средняя n=6	Среднее значение (CO) Медиана (25-й – 75-й перцентиль)	63.5 (19.5) 66.7 (47.7–76.7)	100 ^b (26.3) 96.3 (75.2–123)
Тяжелая n=6	Среднее значение (CO) Медиана (25-й – 75-й перцентиль)	46.7 (10.9) 49.4 (40.7–55.8)	168 ^c (67.4) 150 (123–248)

$AUC_{0-\infty}$ = площадь под кривой «концентрация-время» от нуля до бесконечности.

^a р-значение против нормального значения = 1.00 (попарное сравнение с Бонферрони)

^b р-значение против нормального значения = 0.009 (попарное сравнение с Бонферрони)

^c р-значение против нормального значения < 0.0001 (попарное сравнение с Бонферрони)

Экспозиция 5-карбоксии-пирфенидона увеличивается в 3.5 раза или выше у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. Клинически значимая фармакодинамическая активность метаболита у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести не может быть исключена. Коррекция дозы пирфенидона у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести не требуется. Пирфенидон следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. Применение пирфенидона противопоказано пациентам с почечной

недостаточностью тяжелой степени тяжести (КК <30 мл/мин) или с терминальной стадией болезни почек, требующей диализа (см. разделы 4.2 и 4.3).

Анализ популяционной фармакокинетики, проведенный в рамках четырех исследований у здоровых пациентов или пациентов с почечной недостаточностью и одного исследования у пациентов с ИЛФ, не выявил клинически значимого влияния возраста, пола или размера тела на фармакокинетику пирфенидона.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика пирфенидона и метаболита 5-карбокси-пирфенидона сравнивали у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) и у пациентов с нормальной функцией печени. Результаты показали, что после однократного приема пирфенидона в дозе 801 мг (3x267 мг) у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести отмечалось среднее повышение экспозиции пирфенидона на 60%. Пирфенидон следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести и тщательно наблюдать за признаками токсичности у пациентов, особенно, при одновременном приеме ингибиторов изофермента CYP1A2 (см. разделы 4.2 и 4.4).

Применение препарата ПИРФАСПЕК® противопоказано пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести или с терминальной стадией печеночной недостаточности (см. разделы 4.2 и 4.3).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Кроскармеллоза натрия;
Целлюлоза микрокристаллическая тип 102;
Повидон К30;
Магния стеарат.
Состав желатиновой капсулы № 1:
Титана диоксид (E171);
Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.
Хранить в недоступном для детей месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 270 капсул в банке из полиэтилена высокой плотности (HDPE) белого цвета с завинчивающейся крышкой из полипропилена с защитой от вскрытия детьми и контролем первого вскрытия. На каждую банку наклеивают самоклеящуюся этикетку.

Банку вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают

в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Аспектус фарма»

Юридический адрес: 121357, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Можайский, ул. Вересаева, д.8, этаж 1, помещ. I, ком. 20

Электронная почта: info@aspectus-pharma.ru

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Аспектус фарма»

Фактический адрес: 142717, Московская обл. г.о. Ленинский, п. Развилка, тер. Квартал 1, влд. 9.

тел./факс: +7 (495) 660-94-76, +7 (916) 205-06-04

электронная почта: safety@aspectus-pharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

По рецепту.

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