

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Эсбриет® (Esbriet®)

Регистрационный номер

ЛП-005061

Торговое наименование

Эсбриет®

Международное непатентованное наименование

Пирфенидон

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 267 мг содержит:

действующее вещество: пирфенидон – 267 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 19.7 мг, кремния диоксид коллоидный (безводный) – 8.0 мг, повидон К30 – 14.7 мг, кроскармеллоза натрия – 6.0 мг, магния стеарат – 1.6 мг;

оболочка – 12.0 мг (поливиниловый спирт – 4.800 мг, титана диоксид (E171, С.І. 77891) – 2.920 мг, макрогол 3350 (полиэтиленгликоль 3350) – 2.424 мг, тальк – 1.776 мг, краситель железа оксид желтый (E172, С.І. 77492) – 0.080 мг); может использоваться коммерчески доступная смесь Opadry II Yellow 85F220022 идентичного состава.

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 801 мг содержит:

действующее вещество: пирфенидон – 801 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 59.1 мг, кремния диоксид коллоидный (безводный) – 24.0 мг, повидон К30 – 44.1 мг, кроскармеллоза натрия – 18.0 мг, магния стеарат – 4.8 мг;

оболочка – 36.0 мг (поливиниловый спирт – 14.400 мг, титана диоксид (E171, С.І. 77891) – 7.560 мг, макрогол 3350 (полиэтиленгликоль 3350) – 7.272 мг, тальк – 5.328 мг, краситель железа оксид красный (E172, С.І. 77491) – 0.720 мг, краситель железа оксид черный (E172,

С.І. 77499) – 0.720 мг); может использоваться коммерчески доступная смесь Opadry II Purple 85F200005 идентичного состава.

Описание

Дозировка 267 мг: овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от желтовато-белого до светло-желтого цвета; на одной стороне таблетки имеется гравировка «PFD».

Дозировка 801 мг: овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от серовато-коричневого до коричневатого-красного цвета; на одной стороне таблетки имеется гравировка «PFD».

Фармакотерапевтическая группа

Иммунодепрессивное средство

Код АТХ

L04AX05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Механизм действия пирфенидона до конца не установлен. Однако существующие данные указывают на то, что пирфенидон проявляет антифиброзирующие и противовоспалительные свойства во множестве систем *in vitro* и в животных моделях легочного фиброза (фиброз, индуцированный блеомицином и трансплантацией).

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – это хроническое фиброзирующее и воспалительное заболевание легких, вызванное синтезом и высвобождением провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкин-1-бета (ИЛ-1 β). Доказано, что препарат Эсбриет[®] способен снижать накопление воспалительных клеток в ответ на различные стимулы.

Препарат Эсбриет[®] 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 (ТФР β) и фактор роста тромбоцитов (ФРТ).

Эффективность

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

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

В первом исследовании (PIPF 004) процентное снижение расчетной форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (порог, показательный для риска смертности при ИЛФ) от исходного уровня до 72-й недели лечения было значимо меньше у пациентов, получающих Эсбриет® (N=174) по сравнению с пациентами, получающими плацебо (N=174; p=0.001).

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

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

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

В третьем исследовании (PIPF 016) препарат Эсбриет® применялся в режиме 3 раза в день в течение 52-х недель (первичная конечная точка). Снижение в процентах расчетной ФЖЕЛ от исходного уровня до 52-й недели терапии было значительно меньше у пациентов, получающих препарат Эсбриет® (N=278), по сравнению с пациентами, получающими плацебо (N=277; p=0.000001). На 52-й неделе уменьшение от исходного уровня расчетной ФЖЕЛ в процентах $\geq 10\%$ или фатальный исход наблюдались у 17% пациентов, получающих препарат Эсбриет®, по сравнению с 32% пациентов, получающих

плацебо. Уменьшение пройденного расстояния в тесте с 6-минутной ходьбой от исходного уровня до 52-й недели было значительно меньше у пациентов, получающих препарат Эсбриет[®], по сравнению с пациентами, получающими плацебо (26% пациентов, получающих препарат Эсбриет[®], продемонстрировали уменьшение ≥ 50 м по сравнению с 36% пациентов, получающих плацебо).

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

Доклинические данные по безопасности

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

Канцерогенность

Значимых для пациентов изменений не выявлено.

Мутагенность

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

Нарушение фертильности

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

Тератогенность

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

Прочее

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

Фармакокинетика

Всасывание

Прием препарата Эсбриет® в капсулах с пищей приводит к большему снижению максимальной концентрации в плазме (C_{max}) (на 50%) и меньшему влиянию на площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) по сравнению с приемом препарата натощак. При применении однократной дозы 801 мг у здоровых добровольцев старшего возраста (50-66 лет) скорость всасывания пирфенидона замедлялась после приема пищи, тогда как значение AUC после приема пищи составило примерно 80-85% от AUC натощак. Биоэквивалентность капсул и таблеток была подтверждена при применении трех капсул 267 мг (суммарная доза 801 мг) и одной таблетки 801 мг натощак. После приема пищи таблетка 801 мг соответствовала критериям биоэквивалентности, основанным на измерении площади под кривой «концентрация-время» (AUC), по сравнению с капсулами. 90% доверительный интервал для максимальной концентрации C_{max} (108.26% - 125.60%) был немного выше стандартной верхней границы биоэквивалентности. Эффект от приема пищи был сопоставим при применении капсул и таблеток. После приема пищи наблюдалось снижение частоты возникновения нежелательных явлений (тошнота и головокружение) по сравнению с применением препарата натощак. Таким образом, препарат Эсбриет® рекомендуется принимать с пищей для снижения частоты тошноты и головокружения.

Абсолютная биодоступность пирфенидона у людей не определялась.

Распределение

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

Метаболизм

В ходе исследования метаболизма *in vitro* с печеночными микросомами было выявлено, что пирфенидон метаболизируется преимущественно посредством изофермента CYP1A2 с

меньшим участием других изоферментов CYP, включая изоферменты CYP2C9, 2C19, 2D6 и 2E1. Исследования *in vitro* и *in vivo* к настоящему времени не выявили какой-либо активности основного метаболита (5-карбокси-пирфенидон) даже при применении доз и концентраций, превышавших таковые, связанные с активностью самого пирфенидона.

Выведение

Клиренс пирфенидона при пероральном применении умеренно насыщаемый. В исследовании по подбору диапазона многократных доз у здоровых добровольцев старшего возраста (дозы от 267 мг до 1335 мг 3 раза в день) средний клиренс снижался примерно на 25% при использовании дозы выше 801 мг 3 раза в день. После применения однократной дозы пирфенидона здоровым добровольцам старшего возраста средний кажущийся терминальный период полувыведения составлял примерно 2.4 часа. Примерно 80% пирфенидона, применяемого перорально, выделяется почками в течение последующих 24 часов. Наибольшее количество пирфенидона выделяется в виде метаболита 5-карбокси-пирфенидона (>95% от выделенного), менее 1% пирфенидона выделяется почками в неизменном виде.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Нарушение функции печени

В ходе изучения фармакокинетики пирфенидона и метаболита 5-карбокси-пирфенидона у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) и без нарушения функции печени было отмечено среднее повышение экспозиции пирфенидона на 60% после применения однократной дозы 801 мг пирфенидона (3x267 мг) у пациентов с умеренным нарушением функции печени. Пирфенидон следует использовать с осторожностью у пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени и тщательно наблюдать за признаками токсичности у пациентов, особенно, при одновременном приеме ингибиторов изофермента CYP1A2 (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Нарушение функции почек

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

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 (клиренс креатинина (КК) <30 мл/мин) и с терминальной стадией болезни почек, требующей диализа.

Показания к применению

Идиопатический легочный фиброз у взрослых.

Противопоказания

Гиперчувствительность к пирфенидону или любому компоненту препарата.
Одновременное применение флувоксамина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Тяжелая (КК <30 мл/мин) почечная недостаточность.
Терминальная стадия болезни почек, требующая диализа.
Тяжелые нарушения функции печени.
Терминальная стадия болезни печени.
Курение.
Одновременное применение мощных индукторов изофермента CYP1A2.
Беременность и период грудного вскармливания.
Детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

Легкое или умеренное нарушение функции печени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью).
Одновременное применение ципрофлоксацина в дозе 250 мг или 500 мг 1 или 2 раза в день.
Одновременное применение умеренных ингибиторов изофермента CYP1A2.
Умеренная (КК 30-50 мл/мин) почечная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Отсутствуют данные о применении препарата Эсбриет® у беременных женщин.
У животных происходит передача пирфенидона и/или его метаболитов через плаценту с возможным накоплением пирфенидона и/или его метаболитов в амниотической жидкости.

При введении высоких доз препарата (≥ 1000 мг/кг/сутки) у крыс продлевается гестация и снижается жизнеспособность плода. Необходимо избегать применения препарата во время беременности.

Фертильность

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

Период грудного вскармливания

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

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

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

Способ применения и дозы

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

Стандартный режим дозирования

Взрослые

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

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

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

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

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

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

Коррекция дозы

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

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

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

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

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

Нарушения со стороны печени. В случае значительного повышения активности аланинаминотрансферазы и/или аспартатаминотрансферазы (АЛТ/АСТ) с повышением концентрации билирубина или без него дозу препарата Эсбриет® следует скорректировать или отменить лечение.

Рекомендации в случае повышения активности АЛТ, АСТ и концентрации билирубина в сыворотке. При повышении активности аминотрансфераз от >3 до $\leq 5 \times$ ВГН (верхняя граница нормы) после начала терапии препаратом Эсбриет® следует отменить сопутствующие препараты, которые могли стать причиной развития данного нарушения, исключить другие причины и тщательно наблюдать за пациентом. В случае клинической необходимости дозу препарата Эсбриет® следует снизить или прервать терапию. Как только «печеночные» тесты нормализуются, дозу препарата Эсбриет® можно повторно повышать до рекомендованной суточной дозы при переносимости.

При повышении активности аминотрансфераз до $\leq 5 \times \text{ВГН}$ (верхняя граница нормы) в сочетании с клиническими симптомами или гипербилирубинемией, а также при повышении активности аминотрансфераз $> 5 \times \text{ВГН}$ терапию препаратом Эсбриет[®] следует отменить и повторно не возобновлять.

Дозирование в особых случаях

Дети

Эффективность и безопасность применения препарата Эсбриет[®] у детей не установлена.

Пациенты пожилого и старческого возраста

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

Нарушение функции печени

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

Нарушение функции почек

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

Побочное действие

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

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

Для описания частоты нежелательных реакций используются следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), 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).

Таблица 1.

Класс систем органов	Частота
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>	
Инфекции верхнего дыхательного тракта; инфекции мочевыводящего тракта	Часто
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Агранулоцитоз*	Редко
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Ангионевротический отек*	Нечасто
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	
Анорексия, снижение массы тела	Очень часто
Снижение аппетита	Часто
<i>Нарушения психики</i>	
Бессонница	Очень часто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Головная боль, головокружение	Очень часто
Сонливость; дисгевзия (нарушение вкуса), апатичность	Часто
<i>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы</i>	
Приливы	Часто
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Одышка; кашель; продуктивный кашель	Часто

<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Диспепсия; тошнота; диарея, рвота, гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь	Очень часто
Боль в животе (в том числе боль в верхних отделах живота); абдоминальные боли; вздутие живота; метеоризм; ощущение дискомфорта; гастрит; запор	Часто
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Повышение активности АСТ, АЛТ, гаммаглутаминтрансферазы	Часто
Повышение концентрации билирубина в сыворотке совместно с повышением концентрации активности АЛТ и АСТ*	Редко
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Сыпь	Очень часто
Реакции фоточувствительности, эритема; зуд; сухость кожи; эритематозная сыпь; макулярная сыпь; зудящая сыпь	Часто
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	
Артралгия	Очень часто
Миалгия	Часто
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	
Утомляемость	Очень часто
Астения; экстракардиальная боль в груди	Часто
<i>Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций</i>	
Солнечный ожог	Часто

* Нежелательные явления, выявленные в ходе пострегистрационного наблюдения.

Передозировка

Клинический опыт, связанный с передозировкой, ограничен.

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

Флувоксамин и ингибиторы изофермента CYP1A2

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

Препарат Эсбриет® противопоказан пациентам при сопутствующем применении флувоксамина (см. раздел «Противопоказания»). Лечение флувоксамином необходимо прекратить до начала терапии препаратом Эсбриет® и не принимать флувоксамин во время терапии препаратом Эсбриет® вследствие снижения клиренса пирфенидона. Мощные и селективные ингибиторы изофермента CYP1A2 способны увеличивать экспозицию пирфенидона примерно в 2-4 раза (данные получены при экстраполяции результатов исследования *in vitro* в условия *in vivo*). При невозможности избежать совместного применения препарата Эсбриет® с мощными и селективными ингибиторами изофермента CYP1A2, дозу препарата Эсбриет® следует снизить до 801 мг/сутки (1 таблетка 267 мг три раза в день). Следует проводить тщательное наблюдение за пациентами для выявления нежелательных реакций, связанных с терапией препаратом Эсбриет®. При необходимости следует отменить терапию препаратом Эсбриет® (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

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

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

Курение и индукторы изофермента CYP1A2

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

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

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

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

Особые указания

Функция печени

У пациентов, получающих терапию препаратом Эсбриет®, отмечалось повышение активности АЛТ и АСТ >3хВГН, редко сопровождающееся повышением концентрации билирубина. Функциональные «печеночные» тесты (АЛТ, АСТ и билирубин) следует проводить до начала терапии препаратом Эсбриет®, затем с интервалами один раз в месяц в первые 6 месяцев и далее с интервалами один раз в три месяца. В случае значительного повышения активности «печеночных» трансаминаз дозу препарата Эсбриет® следует скорректировать или отменить лечение. У пациентов с подтвержденным повышением активности АЛТ, АСТ или билирубина в ходе лечения может потребоваться изменение дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Реакции фоточувствительности и сыпь

Следует избегать или минимизировать воздействие прямого солнечного света (включая лампы солнечного света) во время терапии препаратом Эсбриет®. Следует проинформировать пациентов о необходимости применения эффективных солнцезащитных средств днем, использования одежды, защищающей от солнечного воздействия и избегать других лекарственных средств, вызывающих фоточувствительность. Следует проинформировать пациентов о необходимости сообщать

лечащему врачу о симптомах реакций фоточувствительности или сыпи. При возникновении реакций фоточувствительности или сыпи может потребоваться коррекция дозы или временная отмена терапии (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Инструкции по уничтожению неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследования влияния препарата на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами не проводились. При применении препарата Эсбриет® возможно развитие головокружения и утомляемости, что может повлиять на способность к вождению транспорта и работу с механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 267 мг, 801 мг

По 90 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности (HDPE) белого цвета с завинчивающейся крышкой из полиэтилена/полипропилена с защитой от вскрытия детьми и контролем первого вскрытия. Способ открывания флакона приведен на крышке в виде пиктограмм.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. С целью контроля первого вскрытия на упаковку наносится защитная голографическая наклейка.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

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

Производитель

Делфарм Милано С.р.Л., Италия

Delpharm Milano S.r.l., Via Carnevale 1, 20090 Segrate, Milano, Italy

Фасовщик (первичная упаковка)

Делфарм Милано С.р.Л., Италия

Delpharm Milano S.r.l., Via Carnevale 1, 20090 Segrate, Milano, Italy

Упаковщик (вторичная/потребительская упаковка)

Делфарм Милано С.р.Л., Италия

Delpharm Milano S.r.l., Via Carnevale 1, 20090 Segrate, Milano, Italy

Выпускающий контроль качества

Делфарм Милано С.р.Л., Италия

Delpharm Milano S.r.l., Via Carnevale 1, 20090 Segrate, Milano, Italy

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Viaduktstrasse 33, 4051 Basel, Switzerland

Претензии потребителей направлять в компанию ЗАО «Рош-Москва» по адресу:

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

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

или через форму обратной связи на сайте:

www.roche.ru