

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
06.04.2016 № 320
Реєстраційне посвідчення
№ UA/15073/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
01.08.2018 № 1422

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЕСБРІЄТ®
(ESBRIET®)

Склад:

діюча речовина: pirfenidone;

1 капсула містить пірфенідону 267 мг;

допоміжні речовини: натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна, повідон K29/32, магнію стеарат; *склад капсули:* титану діоксид (E 171), желатин, друкарська фарба (Opacode Brown): шелак глазурований, спирт н-бутиловий, спирт ізопропіловий, заліза оксид чорний (E 172), заліза оксид червоний (E 172), пропіленгліколь, заліза оксид жовтий (E 172), амонію гідроксид.

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули, розміром № 1, з непрозорою кришечкою від білого до майже білого кольору та непрозорим корпусом від білого до майже білого кольору. На капсулі коричневим кольором нанесено напис PFD 267 mg. Капсула містить порошок від білого до блідо-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Імуносупресанти. Інші імуносупресанти.
Код АТХ L04A X05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії пірфенідону повністю не вивчений. Однак, існуючі дані свідчать про те, що пірфенідон має антифібротичні і протизапальні властивості в різних системах *in vitro* і тваринних моделях фіброзу легень (фіброз, індукований блеоміцином, і фіброз, індукований трансплантатом).

Ідіопатичний легеневий фіброз є хронічним фіброзним і запальним захворюванням легень, що залежить від синтезу і вивільнення прозапальних цитокінів, включаючи фактор некрозу пухлини альфа і інтерлейкін-1-бета. Було продемонстровано, що пірфенідон зменшує накопичення запальних клітин у відповідь на різні стимули.

Пірфенідон зменшує проліферацію фіброblastів, вироблення фіброзоасоційованих білків і цитокінів і збільшує біосинтез та накопичення екстрацелюлярного матриксу у відповідь на фактори росту цитокінів, таких як трансформуючий фактор росту бета і тромбоцитарний фактор росту.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Застосування капсул препарату Есбрієт® з їжею призводило до значного зменшення максимальної концентрації (C_{max}) (до 50 %) і меншого впливу на площу під кривою залежності концентрації від часу (AUC) у порівнянні із застосуванням препарату натще. Після перорального прийому однократної дози 801 мг здоровими добровольцями віком 50-66 років після їжі швидкість всмоктування пірфенідону зменшилася, в той час як AUC після прийому після їжі становила 80-85 % від AUC після прийому препарату натще. При прийомі препарату натще була продемонстрована біоеквівалентність таблетки 801 мг та трьох капсул по 267 мг. При застосуванні препарату після прийому їжі таблетка 801 мг досягала критерію біоеквівалентності за показником AUC у порівнянні з капсулами, тоді як 90% довірчий інтервал для C_{max} (108,26–125,60%) дещо перевищував верхню межу стандартного ліміту біоеквівалентності (90% ДІ: 80,00–125,00%). Вплив їжі на AUC при пероральному прийомі пірфенідону був однаковим для лікарських форм у вигляді таблеток і капсул. Порівняно із застосування натще застосування будь-якої лікарської форми з їжею призводило до зниження C_{max} пірфенідону. Це зниження було менш вираженим при прийомі таблеток препарату Есбрієт® (на 40%), ніж при прийомі капсул (на 50%).

Зменшення частоти побічних реакцій (нудоти і запаморочення) спостерігалось у осіб, які приймали препарат після прийому їжі, при порівнянні з групою прийому препарату натще. У зв'язку з цим рекомендується приймати препарат Есбрієт® з їжею з метою зменшення частоти виникнення нудоти і запаморочення. Абсолютна біодоступність пірфенідону у людини не визначена.

Розподіл

Пірфенідон зв'язується з білками плазми крові людини, переважно із сироватковим альбуміном. Загальне середнє зв'язування коливалося від 50 % до 58 % при концентраціях, що спостерігалися в клінічних дослідженнях (від 1 до 100 мкг/мл). Уявний об'єм розподілу при пероральному прийомі препарату в рівноважному стані становить близько 70 л, що вказує на обмежене розповсюдження пірфенідону в тканинах.

Метаболізм

Близько 70-80 % пірфенідону метаболізується за допомогою CYP1A2 із незначним залученням інших ізоферментів CYP, включаючи CYP2C9, 2C19, 2D6 і 2E1. Дані досліджень *in vitro* показують певну фармакологічно значущу активність основного метаболіту (5-карбоксі-пірфенідону) у концентрації, яка перевищує пікові концентрації в плазмі крові у пацієнтів із ідіопатичним легеневим фіброзом. Це може бути клінічно значущим для пацієнтів із помірним порушенням функції нирок, у яких підвищується експозиція 5-карбоксі-пірфенідону в плазмі крові.

Виведення

Кліренс пірфенідону при пероральному застосуванні є помірно насиченим. В дослідженні багатократного прийому з метою визначення оптимальної дози здоровим добровольцям літнього віку препарат застосовували у дозах від 267 мг до 1335 мг 3 рази на добу і середній кліренс зменшився приблизно на 25 % при застосуванні дози вище 801 мг 3 рази на добу. Після прийому одноразової дози пірфенідону у здорових добровольців літнього віку середній уявний термінальний період напіввиведення становив близько 2,4 години. Близько 80 % прийнятої пероральної дози пірфенідону виводиться з сечею протягом 24 годин після прийому. Більша частина пірфенідону екскретується у вигляді метаболіту 5-карбоксі-пірфенідону (>95 % від того, що відновився), і менше 1 % пірфенідону виділяється з сечею у незміненому вигляді.

Фармакокінетика в особливих випадках

Порушення функції печінки

Фармакокінетика пірфенідону і його метаболіту 5-карбоксі-пірфенідону була порівнюваною у осіб з помірним порушенням функції печінки (клас В за Чайлдом-П'ю) і в осіб з нормальною функцією печінки. Результати показали, що у пацієнтів з помірним порушенням функції печінки спостерігалось середнє підвищення на 60 % експозиції пірфенідону після прийому одноразової дози препарату 801 мг (3 капсули по 267 мг). Пірфенідон слід

застосовувати з обережністю пацієнтам з легким чи помірним порушенням функції печінки, і за пацієнтами слід уважно спостерігати щодо ознак токсичності, особливо при одночасному прийомі відомого інгібітору CYP1A2 (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»). Препарат Есбрієт® протипоказаний при тяжкому порушенні функції печінки і термінальній стадії захворювання печінки (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання»).

Порушення функції нирок

Не спостерігалось клінічно значимої різниці в фармакокінетиці пірфенідону в осіб з порушенням функції нирок від легкого до тяжкого ступеня тяжкості у порівнянні з особами з нормальною функцією нирок. Вихідна субстанція в основному метаболізується до 5-карбокси-пірфенідону. Середнє значення (SD) $AUC_{0-\infty}$ 5-карбокси-пірфенідону було значно вищим у групах осіб із порушенням функції нирок помірного ($p=0,009$) та тяжкого ($p < 0,0001$) ступеня тяжкості порівняно з групами осіб з нормальною функцією нирок: 100 (26,3) мг·год/л та 168 (67,4) мг·год/л порівняно з 28,7 (4,99) мг·год/л відповідно.

Функція нирок	Статистичні дані	$AUC_{0-\infty}$ мг·год./л	
		Пірфенідон	5-карбокси-пірфенідон
Нормальна n=6	Середнє значення (SD) Медіана (25 ^{-й} -75 ^{-й})	42,6 (17,9) 42,0 (33,1-55,6)	28,7 (4,99) 30,8 (24,1-32,1)
Легкий ступінь тяжкості порушення функції нирок n=6	Середнє значення (SD) Медіана (25 ^{-й} -75 ^{-й})	59,1 (21,5) 51,6 (43,7-80,3)	49,3 ^a (14,6) 43,0 (38,8-56,8)
Помірний ступінь тяжкості порушення функції нирок n=6	Середнє значення (SD) Медіана (25 ^{-й} -75 ^{-й})	63,5 (19,5) 66,7 (47,7-76,7)	100 ^b (26,3) 96,3 (75,2-123)
Тяжкий ступінь тяжкості порушення функції нирок n=6	Середнє значення (SD) Медіана (25 ^{-й} -75 ^{-й})	46,7 (10,9) 49,4 (40,7-55,8)	168 ^c (67,4) 150 (123-248)

$AUC_{0-\infty}$ = площа під кривою концентрація-час від нуля до безкінечності.

^a р-значення порівняно з нормальним значенням = 1,00 (попарне порівняння з поправкою за методом Бонферонні).

^b р-значення порівняно з нормальним значенням = 0,009 (попарне порівняння з поправкою за методом Бонферонні).

^c р-значення порівняно з нормальним значенням = 0,0001 (попарне порівняння з поправкою за методом Бонферонні).

Експозиція 5-карбокси-пірфенідону підвищується в 3,5 рази або більше у пацієнтів з порушенням функції нирок помірного ступеня тяжкості. Клінічно значуща фармакодинамічна активність цього метаболіту у пацієнтів з порушенням функції нирок помірного ступеня тяжкості не може бути виключена.

Для пацієнтів з порушенням функції нирок легкого ступеня тяжкості корекція дози пірфенідону не потрібна. Слід з обережністю застосовувати пірфенідон пацієнтам з порушенням функції нирок помірного ступеня тяжкості. Лікування пірфенідоном протипоказане пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) або пацієнтам з термінальним порушенням функції нирок, яким потрібен гемодіаліз (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання»).

Результати популяційного аналізу фармакокінетики 4 досліджень за участю здорових осіб або осіб із порушенням функції нирок і одного дослідження за участю пацієнтів з ідіопатичним легеневою фіброзом не показали клінічно значимого впливу віку, статі чи маси тіла на фармакокінетику пірфенідону.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування ідіопатичного легеневого фіброзу легкого чи помірного ступеня тяжкості.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої допоміжної речовини (див. розділ «Склад»).

Ангіоневротичний набряк на застосування пірфенідону в анамнезі (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування флувоксаміну (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Тяжке порушення функції печінки або термінальна стадія захворювання печінки (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) або термінальна стадія порушення функції нирок, яка потребує діалізу (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Близько 70-80 % пірфенідону метаболізується за допомогою CYP1A2 із незначним залученням інших ізоферментів CYP, у тому числі CYP2C9, 2C19, 2D6 і 2E1.

Споживання грейпфрутового соку супроводжується інгібуванням CYP1A2 і тому слід уникати його вживання під час лікування пірфенідоном.

Флувоксамін та інгібітори CYP1A2

В дослідженні 1 фази одночасне застосування препарату Есбрієт® і флувоксаміну (сильного інгібітору CYP1A2 з інгібуючим впливом на інші ізоферменти CYP [CYP2C9, 2C19, і 2D6]) призводило до 4-кратного збільшення експозиції пірфенідону у пацієнтів, які не палять.

Препарат Есбрієт® протипоказаний пацієнтам, які одночасно приймають флувоксамін (див. розділ «Протипоказання»). Прийом флувоксаміну слід припинити до початку терапії препаратом Есбрієт®, а також слід уникати застосування флувоксаміну протягом терапії препаратом Есбрієт® у зв'язку із зниженням кліренсу пірфенідону. Також під час лікування препаратом Есбрієт® слід уникати застосування лікарських засобів, які є інгібіторами CYP1A2 і одного чи більше інших ізоферментів CYP, що беруть участь у метаболізмі пірфенідону (наприклад, CYP2C9, 2C19 і 2D6).

Екстраполяції *in vitro* та *in vivo* показують, що сильні і селективні інгібітори CYP1A2 (наприклад, еноксацин) мають потенціал для збільшення експозиції пірфенідону приблизно в 2-4 рази. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування препарату Есбрієт® та сильного і селективного інгібітору CYP1A2 дозу препарату Есбрієт® слід зменшити до 801 мг на добу (по одній капсулі тричі на добу). За пацієнтами слід ретельно спостерігати щодо появи побічних реакцій, асоційованих з терапією препаратом Есбрієт®. При необхідності, лікування препаратом Есбрієт® слід припинити (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Одночасне застосування препарату Есбрієт® і ципрофлоксацину у дозі 750 мг (помірного інгібітору CYP1A2) супроводжувалося збільшенням експозиції пірфенідону на 81 %. Якщо неможливо уникнути прийому ципрофлоксацину у дозі 750 мг два рази на добу, дозу пірфенідону слід зменшити до 1602 мг на добу (по дві капсули тричі на добу). Препарат Есбрієт® слід застосовувати з обережністю, коли ципрофлоксацин застосовується у дозі 250 мг або 500 мг один або два рази на добу.

Препарат Есбрієт® слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують лікування іншими помірними інгібіторами CYP1A2 (наприклад, аміодарон, пропафенон).

Особливу увагу також слід проявляти, якщо інгібітори CYP1A2 використовують одночасно з сильними інгібіторами одного або більше ізоферментів CYP, що беруть участь у метаболізмі пірфенідону, таких як CYP2C9 (наприклад, аміодарон, флуконазол), 2C19 (наприклад, хлорамфенікол) та 2D6 (наприклад, флуоксетин, пароксетин).

Паління і індуктори CYP1A2

В дослідженні взаємодії 1 фази вивчався вплив паління (індуктор CYP1A2) на фармакокінетику пірфенідону. Експозиція пірфенідону у курців становила 50 % від такої, що спостерігалася у осіб, що не курять. Паління має потенціал індукувати вироблення печінкових ферментів і, таким чином, збільшувати кліренс і зменшувати експозицію лікарського засобу. Під час лікування препаратом Есбрієт® слід уникати одночасно застосування сильних індукторів CYP1A2, у тому числі паління, зважаючи на взаємодію між палінням і його потенціалом індукувати CYP1A2. Пацієнтів слід заохочувати припинити використання сильних індукторів CYP1A2 і припинити палити до і під час лікування пірфенідоном.

У разі одночасного застосування помірних індукторів CYP1A2 (наприклад, омепразолу) теоретично можливе зниження рівня пірфенідону у плазмі крові. Одночасне застосування лікарських засобів, які діють як потенційні індуктори CYP1A2 та інших ізоферментів, залучених в метаболізм пірфенідону (наприклад, рифампіцин), може призвести до суттєвого зниження рівня пірфенідону в плазмі крові. Наскільки це можливо, слід уникати одночасного застосування цих лікарських засобів з препаратом Есбрієт®.

Особливості застосування.

Функція печінки

Підвищення рівня АЛТ і АСТ більше ніж в три рази від верхньої межі норми спостерігалось у пацієнтів, які отримували терапію препаратом Есбрієт®. Це рідко асоціювалося з одночасним підвищенням загального рівня білірубину в плазмі крові. Функціональні проби печінки (АЛТ, АСТ і білірубін) слід визначати до початку лікування препаратом Есбрієт®, і в подальшому – щомісячно протягом перших 6 місяців, а далі кожні 3 місяці (див. розділ «Побічні реакції»). У разі суттєвого підвищення рівня печінкових амінотрансфераз дозу препарату Есбрієт® слід відкоригувати або припинити лікування згідно з рекомендаціями, вказаними нижче. Пацієнтам з підтвердженим підвищенням рівня АЛТ, АСТ чи білірубину під час лікування може бути потрібна наступна корекція дози.

Рекомендації у разі збільшення рівня АЛТ/АСТ

У разі збільшення рівня амінотрансфераз у 3-5 разів вище верхньої межі норми після початку терапії препаратом Есбрієт®, підозрювані лікарські засоби слід відмінити. Необхідно виключити інші причини підвищення амінотрансфераз, а стан пацієнтів слід ретельно контролювати. Якщо клінічно доцільно, дозу препарату Есбрієт® слід зменшити або перервати лікування. При нормалізації результатів функціональних проб печінки, доза препарату може бути підвищена до рекомендованої добової дози за умови переносимості.

Якщо підвищення рівня амінотрансфераз у 5 разів вище верхньої межі норми супроводжується симптомами або гіпербілірубінемією, лікування препаратом Есбрієт® слід припинити і повторно не призначати.

Якщо у пацієнта спостерігається підвищення рівня амінотрансфераз більш ніж у 5 разів від верхньої межі норми, лікування препаратом Есбрієт® слід припинити і повторно не призначати.

Порушення функції печінки

У пацієнтів з помірним порушенням функції печінки (клас В за Чайлдом-П'ю) експозиція пірфенідону збільшувалась на 60 %. Препарат Есбрієт® слід застосовувати з обережністю пацієнтам з існуючим легким або помірним порушенням функції печінки (тобто клас А і В за Чайлдом-П'ю), враховуючи потенціальну можливість збільшення експозиції пірфенідону. Пацієнтів слід ретельно моніторувати щодо ознак токсичності, особливо якщо вони одночасно приймають відомий інгібітор CYP1A2 (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакокінетика»). Препарат Есбрієт® не

вивчався у пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки, і препарат не можна застосовувати таким пацієнтам (див. розділ «Протипоказання»).

Реакція світлочутливості і висипання

Під час лікування препаратом Есбрієт® слід уникати або звести до мінімуму вплив прямих сонячних променів (у тому числі ламп сонячного світла). Пацієнтів слід проінструктувати про необхідність застосовувати сонцезахисний крем щоденно, носити одяг, який захищає від впливу сонця, а також уникати прийому лікарських засобів, які, як відомо, спричиняють світлочутливість. Пацієнтів слід проінструктувати про необхідність повідомляти лікарю про симптоми реакції світлочутливості або висипання. Тяжкі реакції світлочутливості є непоширеними. Корекція дози або тимчасове припинення лікування може бути необхідним при виникненні реакції світлочутливості або висипання від легкого до важкого ступеня тяжкості (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Ангіоневротичний набряк

В постмаркетинговий період на фоні застосування препарату Есбрієт® були отримані повідомлення про ангіоневротичний набряк (в деяких випадках серйозний), який проявлявся набряком обличчя, губ і/або язика і міг супроводжуватися утрудненим або свистячим диханням. Тому у пацієнтів, у яких розвинулися ознаки і симптоми ангіоневротичного набряку після застосування препарату Есбрієт®, слід негайно припинити лікування. Вести пацієнтів з ангіоневротичним набряком слід відповідно до стандартів медичної допомоги. Препарат Есбрієт® не можна застосовувати пацієнтам з ангіоневротичним набряком як реакцією на пірфенідон в анамнезі (див. розділ «Протипоказання»).

Запаморочення

Про запаморочення повідомлялося у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Есбрієт®. Тому пацієнти повинні знати, як вони реагують на пірфенідон, перш ніж вони будуть брати участь у діяльності, що вимагає розумової активності або координації (див. розділ «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами»). В клінічних дослідженнях у більшості пацієнтів спостерігався один епізод запаморочення, яке в більшості випадків зникло в середньому через 22 дні. Якщо запаморочення не зменшується або навіть посилюється, може бути виправдана корекція дози або навіть припинення лікування препаратом Есбрієт®.

Стомлюваність

Про стомлюваність повідомлялося у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Есбрієт®. Тому пацієнти повинні знати, як вони реагують на препарат Есбрієт® перш ніж вони будуть брати участь у діяльності, що вимагає розумової активності або координації (див. розділ «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами»).

Втрата маси тіла

Про втрату маси тіла повідомлялося у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Есбрієт® (див. розділ «Побічні реакції»). Лікарям слід моніторувати масу тіла пацієнтів і у разі необхідності заохочувати пацієнтів до збільшення споживання калорій, якщо втрата маси тіла набуває клінічного значення.

Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності: надходження лікарського засобу у зовнішнє середовище необхідно звести до мінімуму. Лікарський засіб не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану «систему збору відходів» при наявності такої.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Немає даних щодо застосування препарату Есбрієт® вагітним жінкам. Як запобіжний захід, бажано уникати застосування препарату Есбрієт® під час вагітності.

Годування груддю

Невідомо, чи пірфенідон чи його метаболіти виділяються в грудне молоко. Ризик для дитини, яка знаходиться на грудному вигодовуванні, не може бути виключений.

Рішення про припинення грудного вигодовування або припинення терапії препаратом Есбрієт® слід приймати, беручи до уваги користь грудного вигодовування для дитини і користь лікування препаратом Есбрієт® для матері.

Фертильність

В доклінічних дослідженнях не спостерігалось несприятливого впливу на фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Препарат Есбрієт® може спричиняти запаморочення і втомлюваність, що може помірно впливати на здатність керувати автотранспортом або на роботу з іншими механізмами, тому при наявності цих симптомів пацієнти повинні виявляти обережність при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікування препаратом Есбрієт® слід розпочинати та проводити під наглядом лікаря, який має досвід у діагностуванні та лікуванні ідіопатичного легеневого фіброзу.

Препарат Есбрієт® призначений для перорального застосування. Капсули препарату слід ковтати цілими, запиваючи водою, і приймати з їжею з метою зменшення вірогідності виникнення блювання та запаморочення (див. розділи «Побічні реакції», «Фармакокінетика»).

Після початку лікування дозу препарату слід титрувати таким чином протягом 14 днів до досягнення рекомендованої добової дози, що становить 9 капсул на добу:

- 1-7 день: по 1 капсулі 3 рази на добу (801 мг/ добу);
- 8-14 день: по 2 капсули 3 рази на добу (1602 мг/ добу);
- Починаючи з 15 дня і надалі: по 3 капсули 3 рази на добу (2403 мг/добу).

Рекомендована підтримуюча добова доза препарату Есбрієт® становить 3 капсули по 267 мг 3 рази на добу разом з їжею (загальна добова доза 2403 мг/добу).

Дози, що перевищують 2403 мг/добу, не рекомендуються жодному пацієнту (див. розділ «Передозування»).

Пацієнтам, які пропустили лікування препаратом Есбрієт® протягом 14 днів підряд або більше, слід знову розпочати лікування з початкового 2-тижневого режиму титрування до досягнення рекомендованої добової дози.

При перериванні лікування протягом менше ніж 14 днів підряд, продовжити прийом препарату можна з попередньої рекомендованої добової дози без титрування.

Корекція дози та інші фактори, які слід врахувати для безпечного застосування препарату

Явища з боку шлунково-кишкового тракту: пацієнтам, у яких спостерігалася непереносимість лікування у зв'язку з побічними ефектами з боку шлунково-кишкового тракту, слід нагадати про необхідність прийому препарату разом з їжею. Якщо симптоми зберігаються, дозу пірфенідону можна зменшити до 1-2 капсул (267-534 мг) два-три рази на добу разом з їжею з подальшим підвищенням до рекомендованої добової дози залежно від переносимості. Якщо симптоми зберігаються, пацієнтів слід проінструктувати про необхідність припинення лікування на один-два тижні з метою зникнення симптомів.

Реакція світлочутливості і висипання: пацієнтам, які відчувають реакції світлочутливості або висипання від легкого до важкого ступеня тяжкості, слід нагадати про необхідність щоденного застосовування сонцезахисного крему та уникнення впливу сонця (див. розділ «Особливості застосування»). Доза пірфенідону може бути зменшена до 3 капсул на день (по 1 капсулі три рази на день). Якщо висипання зберігається після 7 днів, препарат Есбрієт® необхідно відмінити на 15 днів із подальшим підвищенням до рекомендованої добової дози таким же чином, як у період підвищення дози.

Пацієнтів, у яких спостерігаються тяжкі реакції світлочутливості або висипання, слід проінструктувати, щодо необхідності припинення лікування і звернутися до лікаря за медичною допомогою (див. розділ «Особливості застосування»). Після того, як висипання

зникне, можна повторно відновити лікування препаратом Есбрієт® з подальшим підвищенням дози до рекомендованої добової дози на розсуд лікаря.

Функція печінки: у разі суттєвого збільшення рівня аланін- та/або аспартатамінотрансферази (АЛТ/АСТ), що супроводжується або не супроводжується підвищенням рівня білірубіну, дозу пірфенідону слід відкоригувати або лікування припинити згідно з рекомендаціями у розділі «Особливості застосування».

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Корекція дози не потрібна пацієнтам віком від 65 років та старше (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції печінки

Корекція дози не потрібна пацієнтам з легким чи помірним порушенням функції печінки (клас А і В за Чайлдом-П'ю). Однак, оскільки у деяких пацієнтів з легким чи помірним порушенням функції печінки може спостерігатися підвищення рівня пірфенідону у плазмі крові, препарат Есбрієт® слід застосовувати з обережністю для цієї категорії пацієнтів. Терапію препаратом Есбрієт® не слід застосовувати пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки або термінальною стадією захворювання печінки (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування», «Фармакокінетика»).

Порушення функції нирок

Корекція дози не потрібна пацієнтам з легким порушенням функції нирок. Слід з обережністю застосовувати препарат Есбрієт® пацієнтам з помірним (кліренс креатиніну 30–50 мл/хв) порушенням функції нирок. Терапію препаратом Есбрієт® не слід застосовувати пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв) або пацієнтам з термінальною стадією порушення функції нирок, які потребують діалізу (див. розділи «Протипоказання», «Фармакокінетика»).

Діти

Немає досвіду застосування препарату Есбрієт® дітям для лікування ідіопатичного легеневого фіброзу.

Передозування.

Існує обмежений клінічний досвід щодо передозування. Багаторазові дози пірфенідону у загальній дозі до 4806 мг/добу призначалися по 6 капсул по 267 мг 3 рази на добу здоровим добровольцям протягом 12-денного періоду ескалації дози. Побічні реакції були легкого ступеня тяжкості, транзиторними і порівнянними з побічними реакціями, про які найбільш часто повідомлялося.

У випадку підозри на передозування слід надати підтримуючу медичну допомогу, включаючи моніторинг основних показників життєдіяльності і уважне спостереження за клінічним станом пацієнта.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Найбільш часто повідомлюваними побічними реакціями під час клінічного дослідження при застосуванні препарату Есбрієт® у дозі 2403 мг/добу порівняно з плацебо, відповідно, були нудота (32,4 % порівняно з 12,2 %), висипання (26,2 % порівняно з 7,7 %), діарея (18,8 % порівняно з 14,4 %), втомлюваність (18,5 % порівняно з 10,4 %), диспепсія (16,1 % порівняно з 5 %), анорексія (11,4 % порівняно з 3,5 %), головний біль (10,1 % порівняно з 7,7 %), реакція світлочутливості (9,3 % порівняно з 1,1 %).

Безпека препарату Есбрієт® вивчалася в клінічних дослідженнях, які включали 1650 добровольців і пацієнтів. Більше 170 пацієнтів брали участь у відкритих дослідженнях тривалістю більше ніж 5 років, а в деяких – тривалістю до 10 років.

В клінічних дослідженнях серйозні побічні реакції були зареєстровані з подібною частотою у пацієнтів, які отримували препарат Есбрієт® у дозі 2403 мг/добу, і у пацієнтів, які отримували плацебо.

Нижче наведена інформація про побічні реакції, про які повідомлялося з частотою $\geq 2\%$ у 623 пацієнтів, які отримували препарат Есбрієт® у рекомендованій дозі 2403 мг/добу, в трьох базових клінічних дослідженнях 3 фази. Також у нижченаведеному переліку вказані побічні реакції, отримані при постмаркетинговому застосуванні. Побічні реакції вказані за класифікацією Клас Системи Органів і в кожній групі за частотою виникнення побічні реакції вказані у порядку зменшення серйозності (дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$)).

Інфекції та інвазії: часто – інфекція верхніх дихальних шляхів, інфекція сечовивідних шляхів.

Розлади з боку крові та лімфатичної системи: рідко – агранулоцитоз¹.

Розлади з боку імунної системи: нечасто – ангіоневротичний набряк¹.

Порушення обміну речовин, метаболізму: дуже часто – анорексія; часто – зменшення маси тіла, зниження апетиту.

Психічні розлади: часто – безсоння.

Розлади з боку нервової системи: дуже часто – головний біль; часто – запаморочення, сонливість, дисгевзія, млявість.

Судинні розлади: часто – приливи.

Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто – задишка, кашель, продуктивний кашель.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто – диспепсія, нудота, діарея; часто – гастроезофагеальна рефлексна хвороба, блювання, здуття живота, неприємні відчуття в животі, біль у животі, біль у верхній частині живота, дискомфорт у шлунку, гастрит, запор, метеоризм.

Розлади гепатобіліарної системи: часто – підвищення рівня АЛТ, підвищення рівня АСТ, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази; рідко – збільшення рівня загального білірубину в плазмі крові разом зі збільшенням рівня АЛТ і АСТ¹.

Розлади з боку шкіри і підшкірної клітковини: дуже часто – реакція світлочутливості, висипання; часто – свербіж, еритема, сухість шкіри, еритематозні висипання, макулярне висипання, сверблячі висипання.

Розлади з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: часто – міалгія, артралгія.

Загальні розлади та реакції у місці введення: дуже часто – втомлюваність; часто – астенія, некардіальний біль у грудній клітці.

Травми, отруєння і ускладнення процедур: часто – сонячний опік.

¹ Ідентифіковані протягом постмаркетингового спостереження.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Пляшка із поліетилену високої щільності, місткістю 250 мл з індукційно-запаяною мембраною та механізмом захисту від відкриття дітьми.

По 270 капсул у пляшці. По 1 пляшці у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцарія

Дата останнього перегляду.

01.08.2018