

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті Төрағасының
2018 жылғы 02 наурызда
№ N013919 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

▼ Осы дәрілік препарат қосымша мониторинг өткізу нысаны болып табылады, бұл қауіпсіздігі туралы жаңа ақпаратты жылдам анықтауға мүмкіндік береді. Біз денсаулық сақтау жүйесі қызметкерлерінен күдік болған кез келген жағымсыз реакциялар туралы хабарлауын өтінеміз.

Дәрілік затты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық

Эсбриет

Саудалық атауы
Эсбриет

Халықаралық патенттелмеген атауы
Пирфенидон

Дәрілік түрі
Капсулалар 267 мг

Құрамы

Бір капсуланың ішінде

белсенді зат: 267 мг пирфенидон,

қосымша заттар: натрий кроскармеллозасы, микрокристалды целлюлоза, повидон, магний стеараты

капсула қабығы: титанның қостотығы (E171), желатин, Opacode Brown баспа сиясы (жылтыратылған шеллак, н-бутил спирті, изопропил спирті, темірдің қара тотығы (E172), темірдің қызыл тотығы (E172), пропиленгликоль, темірдің сары тотығы (E172), аммоний гидроксиді)

Сипаттамасы

Қоңыр түсті баспа сиясымен орындалған «PFD 267 mg» таңбалануы және күңгірт корпусы мен ақтан ақ дерлік түске дейінгі қақпағы бар №1 өлшемді капсулалар.

Капсуланың ішіндегісі – ақтан бозғылт-сары түске дейінгі ұнтақ.

Фармакотерапиялық тобы

Ісікке қарсы препараттар және имуномодуляторлар. Иммунодепрессанттар. Басқа имунодепрессанттар. Пирфенидон.
АТХ коды L04AX05

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңуі

Пирфенидон капсулаларын тамақпен бір мезгілде қабылдау препаратты ашқарынға қабылдаумен салыстырғанда C_{max} елеулі (50 %-ға) және аз дәрежеде АUC төмендетеді. Егде жастағы (50-66 жас) дені сау еріктілерде тамақтан кейін бір дозаны (801 мг) бір рет қабылдағаннан кейін пирфенидонның сіңу жылдамдығы баяулады, ал тамақ ішкеннен кейін АUC препаратты ашқарынға қабылдағаннан кейін байқалатын АUC-пен салыстырғанда шамамен 80-85 % құраған. Препаратты тамақпен бірге қабылдаған субъектілерде пирфенидонды ашқарынға қабылдағандармен салыстырғанда жағымсыз құбылыстардың (жүрек айнуы және бас айналу) даму жиілігі төмендеді. Осы себеппен жүрек айнуы мен бас айнарудың даму жиіліктерін төмендету үшін пирфенидонды тамақпен бір мезгілде қабылдау ұсынылады.

Адамдарда пирфенидонның абсолютті биожетімділігі анықталмаған.

Таралуы

Пирфенидон адамның плазма ақуыздарымен, негізінен сарысулық альбуминмен байланысады. Жалпы орташа байланысу мәні клиникалық зерттеулерде (1-100 мкг/мл) бақыланған концентрацияларда 50 % -дан 58 %-ға дейін құбылып отырды. Пероральді қабылдағаннан кейін тепе-тең жағдайда орташа болжамды таралу көлемі шамамен 70 л құрайды, бұл организмнің тіндерінде пирфенидонның елеусіз таралу дәрежесін көрсетеді.

Метаболизмі

Бауыр микросомалары бар *in vitro* метаболизм зерттеулері барысында пирфенидонның көбіне CYP1A2 изоферментінің қатысуымен, CYP2C9, 2C19, 2D6 және 2E1 қоса, CYP басқа изоферменттерінің аздап қатысуымен метаболизденетіні анықталды. Осы уақытқа дейін жүргізілген *in vitro* және *in vivo* зерттеулер тіпті, пирфенидонның өзін пайдаланғанда орын алған доза мен концентрациядан айтарлықтай асатын концентрацияларда немесе дозаларда негізгі метаболит (5-карбоксо-пирфенидон) тарапынан қандай да бір белсенділікті анықтаған жоқ.

Шығарылуы

Пероральді қабылдағанда клиренсі орташа қаныққан болып табылады. Бірнеше дозада тағайындалған дозалар ауқымын анықтау бойынша зерттеулерде препаратты (тәулігіне үш рет 267 мг-ден 1335 мг-ге дейінгі дозада) қабылдаған егде жастағы дені сау еріктілердегі орташа клиренсі күніне үш рет 801 мг-ден жоғары дозада қабылдаған адамдарда шамамен 25 %-ға төмендеді. Егде жастағы дені сау еріктілер пирфенидонды бір рет қабылдағаннан кейін орташа болжамды ақырғы жартылай шығарылу кезеңі шамамен 2.4 сағатты құрады. Пероральді қабылданған пирфенидон

дозасының шамамен 80 %-ы қабылдағаннан кейін 24 сағат ішінде несеппен шығарылады. Пирфенидонның көп бөлігі оның метаболиті 5-карбоксихидропирфенидон (> 95 % қалпына келтірілген түрде) түрінде шығарылады және 1 %-дан аз пирфенидон өзгермеген күйде несеппен шығарылады.

Пациенттердің ерекше санаты

Бауыр функциясының бұзылуы

Пирфенидон фармакокинетикасы және 5-карбоксихидропирфенидон метаболитін бауыр функциясының орташа бұзылуы бар пациенттерде (Чайлд-Пью бойынша В класы) және бауыр функциясы бұзылуы жоқ адамдарда зерттеу барысында бауыр функциясының орташа бұзылуы бар пациенттерде 801 мг бір реттік дозасынан (267 мг-ден 3 капсула) кейін пирфенидон экспозициясының 60 %-ға орташа жоғарылауы анықталды. Пирфенидонды бауыр функциясының жеңіл және орташа бұзылуы бар пациенттерде сақтықпен пайдалану керек және пациенттердегі уыттылық белгілерін, әсіресе егер олар бір мезгілде CYP1A2 изофермент тежегіштерін қабылдаса, мұқият бақылануы тиіс.

Эсбриетті бауырдың ауыр жеткіліксіздігі бар және бауыр ауруының терминальді сатысындағы пациенттерге қолдануға болмайды.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Ауырлығы жеңілден ауыр дәрежеге дейінгі бүйрек функциясы бұзылуы бар пациенттерде пирфенидон фармакокинетикасында (бүйрек функциясы қалыпты пациенттермен салыстырғанда) клиникалық елеулі айырмашылықтар анықталмады.

Бастапқы препарат көбіне 5-карбоксихидропирфенидонға дейін метаболизденді, және бұл метаболиттің фармакокинетикасы ауырлығы орташа бүйрек функциясы бұзылуы бар немесе бүйрек функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерде өзгерген. Алайда тепе-тең жағдайда метаболиттің есептік жинақталу көлемі фармакодинамикасына әсер етпеген, себебі мұндай пациенттерде терминальді жартылай шығарылу кезеңі небары 1-2 сағатты құрайды. Пирфенидон алатын, ауырлығы жеңілден ауыр дәрежеге дейінгі бүйрек функциясы бұзылуы бар пациенттерде доза түзету талап етілмейді.

Ауыр бүйрек жеткіліксіздігі (креатинин клиренсі (КК) < 30 мл/мин) бар немесе диализ жүргізуді қажет ететін бүйрек жеткіліксіздігінің терминальді сатысындағы пациенттерге пирфенидонды тағайындауға болмайды.

Дені сау еріктілерде, бүйрек жеткіліксіздігі бар және идиопатиялық өкпе фиброзы (ИӨФ) бар пациенттердегі популяциялық фармакокинетикалық талдаулар пирфенидон фармакокинетикасына жасы, жынысы немесе дене беткейінің ауданы клиникалық маңызды әсерінің жоқтығын көрсетті.

Фармакодинамикасы

Пирфенидонның әсер ету механизмі ақырына дейін анықталмаған. Дегенмен, қолда бар деректер пирфенидонның көптеген *in vitro* жүйелерде және өкпе фиброзының жануарлар моделінде (блеомицин және трансплантатты көшіріп салудан туындаған) фиброзға қарсы, қабынуға қарсы қасиет көрсететінін болжауға мүмкіндік береді.

ИӨФ – ісік некрозы факторы альфа (ИНФ-альфа) және интерлейкин-1-бета (ИЛ-1-бета) қоса, қосалқы қабыну цитокиндерінің синтезі мен босап шығуы нәтижесінде туындайтын өкпенің созылмалы фиброздық-қабыну ауруы. Пирфенидонның түрлі ынталандыруға жауап ретінде қабыну факторларының жинақталуын төмендететіні дәлелденген.

Пирфенидон трансформацияланатын өсу факторы-бета (ТӨФ-бета) және тромбоциттік өсу факторын (ТцӨФ) қоса, цитокиндердің өсу факторына жауап ретінде фибропласттар пролиферациясын, фиброзбен астасқан ақуыздар мен цитокиндердің өнімін, ұлғайған биосинтез және жасушадан тыс матрикстің жинақталуын баяулатады.

Қолданылуы

- ересек пациенттердегі жеңіл және орташа дәрежедегі идиопатиялық өкпе фиброзында

Қолдану тәсілі және дозалары

Эсбриет препаратымен емдеу ИӨФ диагностикасы мен емдеуде тәжірибесі бар дәрігердің бақылауымен жүргізілуі тиіс.

Жүрек айнуы мен бас айнарудың пайда болу ықтималдығын төмендету үшін су мен тамақты бірге іше отырып, капсулаларды тұтастай жұту керек.

Дозалау

Емдеуді бастағаннан кейін дозаны 14 күн бойы тәулігіне тоғыз капсула ұсынылған деңгейге дейін біртіндеп арттыру керек:

- 1-7 күндері: күніне үш рет бір капсуладан (801 мг/тәул.)
- 8-14 күндері: күніне үш рет екі капсуладан (1602 мг/ тәул.)
- 15-күннен бастап: күніне үш рет үш капсуладан (2403 мг/ тәул.)

ИӨФ бар пациенттерде Эсбриет препаратының ұсынылатын демеуші тәуліктік дозасы: ас ішумен бірге тәулігіне үш рет үш капсуладан (267 мг), яғни тәулігіне 2403 мг жиынтығында.

Тәуліктік дозаны тәулігіне 2403 мг асыру ұсынылмайды.

Эсбриет препаратының емін 14 күн немесе одан да көп қатарынан өткізіп алған пациенттер емді қайта бастаулары тиіс, яғни тәуліктік ұсынылатын дозаға дейін бастапқы 2 апталық дозаны титрлеу емін қайта бастауы тиіс.

Егер препаратты қабылдау үзілісі қатарынан 14 күннен азды құраса, препаратты жоғарыда көрсетілген ұсынылатын тәуліктік дозада қабылдай отырып, дозаларды қабылдауды титрлеусіз қайта жаңғыртуға болады.

Дозаны түзету және қауіпсіз қолданудың басқа да аспектілері

Асқазан-ішек жолы (АІЖ) тарапынан болатын бұзылулар: АІЖ тарапынан жағымсыз әсерлер болуы себепті емдеуді көтере алмайтын пациенттерге препаратты аспен бірге қабылдау қажеттігі туралы еске салу керек. Егер симптомдар сақталса, Эсбриет препаратының дозасын тамақпен бірге тәулігіне 2-3 рет 1-2 капсулаға дейін (267 мг – 534 мг)

төмендетуге болады, кейін көтере алмаушылық басылғанда дозаны ұсынылған деңгейге дейін біртіндеп арттыруға болады. Егер симптомдар бұдан кейін де сақталса, пациенттерге симптомдар қайту үшін емді 1-2 аптаға үзіліс жасауға кеңес беруге болады.

Фотосенсибилизация реакциясы немесе бөртпе: жеңіл немесе орташа ауырлықтағы фотосенсибилизация реакциялары немесе бөртпесі бар пациенттерге күннен қорғайтын заттарды пайдалану және күнде болудан аулақ болу қажеттігі туралы еске салып қою керек. Эсбриет препаратының дозасын тәулігіне 3 капсулаға дейін қысқартуға болады (күніне үш рет 1 капсуладан). Егер бөртпе 7 күннен кейін кетпесе, препаратты қабылдауды 15 күнге тоқтату керек, содан соң пациент емнің басындағы ұсынылған деңгейге дейін дозаны біртіндеп арттыру курсынан өтуі қажет. Фотосенсибилизация реакциялары немесе бөртпе туындайтын пациенттерге препаратты қабылдауды тоқтату және медициналық көмекке жүгіну керектігін ұсыну қажет. Бөртпе кеткеннен кейін Эсбриетті қабылдауды жаңғыртуға және емдеуші дәрігердің қарауымен дозаны ұсынылған деңгейге дейін арттыруға болады.

Бауыр функциясы: билирубин деңгейінің жоғарылауымен қатар жүретін немесе қатар жүрмейтін аланин- және/немесе аспартатаминотрансфераза (АЛТ/АСТ) деңгейлері елеулі жоғарылаған жағдайда препарат дозасын төмендету немесе емді тоқтату керек («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).

Пациенттердің ерекше санаты

Егде адамдар

65 жастағы және одан асқан пациенттер үшін дозасын түзету қажет емес.

Бауыр жеткіліксіздігі

Жеңіл және орташа ауырлық дәрежесіндегі бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер үшін (Чайлд-Пью жіктелуі бойынша А және В класы) препараттың дозасын түзету қажет емес. Алайда, жеңіл/орташа ауырлық дәрежесіндегі бауыр жеткіліксіздігі бар кейбір пациенттерде плазмада пирфенидон деңгейі артуы мүмкіндігін ескеретін болсақ, ондай пациенттерді емдеуге сақтықпен қарау керек.

Препарат бауырдың ауыр жеткіліксіздігі бар және бауыр ауруының терминальді сатысындағы пациенттерде тағайындалмайды.

Бүйрек жеткіліксіздігі

Жеңіл және орташа ауырлық дәрежесіндегі бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер үшін препараттың дозасын түзету қажет емес. Эсбриетті ауыр бүйрек жеткіліксіздігі (креатинин клиренсі < 30 мл/мин) бар немесе диализ алуды талап ететін бүйрек ауруының терминальді сатысындағы пациенттерге тағайындауға болмайды.

Жағымсыз әсерлері

Қауіпсіздік бейінінің қысқаша шолуы

Эсбриет препаратын 2,403 мг/тәулік дозада (плацебомен салыстырғанда) қабылдағанда бақыланған жағымсыздығының жиілігі көбірек реакциялары жүрек айнуы (12.2 % қарсы 32.4 %), бөртпе (7.7 % қарсы 26.2 %), диарея (14.4 % қарсы 18.8 %), қажығыштық (10.4 % қарсы 18.5 %), ас қорыту бұзылыстары (5.0 % қарсы 16.1 %), анорексия (3.5 % қарсы 11.4 %), бас ауыруы (7.7 % қарсы 10.1 %), фотосенсибилизация реакциялары (1.1 % қарсы 9.3 %) болып табылады.

Препарат қауіпсіздігі 1650 еріктілерде және пациенттерде бағаланды.

170 пациенттен астамдағы бақылау бес жылдан астам уақыт бойы, кейбір жағдайларда – 10 жылға дейін жалғасты.

4-кестеде Эсбриетті тәулігіне 2,403 мг ұсынылған дозада қабылдаған 623 пациентте $\geq 2\%$ жиілікпен тіркелген жағымсыз реакциялар көрсетілген. Бұдан басқа, 4-кестеде тіркеуден кейінгі кезеңде хабарланған жағымсыз реакциялар атап көрсетілген. Жағымсыз реакциялар ағзалар жүйесі класының (АЖК) бөлігінде атап көрсетілген. Туындау жиілігінің әр сатысы шеңберінде [өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100 - < 1/10$), кейде ($\geq 1/1,000 - < 1/100$), сирек ($\geq 1/10,000 - < 1/1,000$)] жағымсыз реакциялар ауырлық дәрежесінің төмендеу тәртібімен көрсетілген.

4-кесте. Жағымсыз реакциялар (АЖК және жиілігі бойынша [MedDRA])

Инфекциялық және паразиттік аурулар	
Жиі	Жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциялары; несеп жолдарының инфекциялары
Қан және лимфа жүйесі тарапынан болатын бұзылулар	
Сирек	Агранулоцитоз ¹
Иммундық жүйе тарапынан болатын бұзылулар	
Кейде	Ангионевроздық ісіну ¹
Зат алмасу және тамақтану тарапынан болатын бұзылулар	
Өте жиі	Анорексия
Жиі	Салмақтың төмендеуі; тәбеттің төмендеуі
Психиканың бұзылуы	
Жиі	Ұйқысыздық
Жүйке жүйесі тарапынан болатын бұзылулар	
Өте жиі	Бас ауыруы
Жиі	Бас айналу; ұйқышылдық; дисгевзия; летаргия
Тамырлар тарапынан болатын бұзылулар	
Жиі	Қан кернеулер
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек ортасы ағзалары тарапынан болатын бұзылулар	
Жиі	Ентігу; жөтел; өнімді жөтел
Асқазан-ішек жолы тарапынан болатын бұзылулар	
Өте жиі	Ас қорыту бұзылыстары; жүрек айну; диарея
Жиі	Гастроэзофагеальді рефлюкстік ауру; құсу; іштің кебуі; іштегі жағымсыз сезімдер; іштің ауыруы; іштің жоғарғы жағының ауыруы; іштегі жайсыздық сезімі; гастрит; іш қату; метеоризм

Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан болатын бұзылулар	
Жиі	АЛТ, гамма-глутамилтрансфераза деңгейлерінің жоғарылауы
Сирек	АЛТ және АСТ деңгейлерінің жоғарылауымен бірге жалпы сарысулық билирубин деңгейінің жоғарылауы ¹
Тері және теріасты тіндері тарапынан болатын бұзылулар	
Өте жиі	Фотосенсибилизация реакциясы; бөртпе
Жиі	Қышыну; эритема; терінің құрғауы; эритема тәрізді бөртпе; макулездік бөртпе; қыштын бөртпе
Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан болатын бұзылулар	
Жиі	Миалгия; артралгия
Жалпы бұзылыстар және енгізген орындағы бұзылулар	
Өте жиі	Қажу
Жиі	Астения; шығу тегі кардиальді емес кеуденің ауыруы
Жарақаттар, улану және емшаралардың асқынуы	
Жиі	Күн сәулесінен күйік шалу

¹ Реакция тіркеуден кейінгі бақылау нәтижесінде анықталды

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- белсенді затқа немесе кез келген қосымша затқа жоғары сезімталдық
- анамнезінде пирфенидон қабылдау нәтижесінде ангионевроздық ісіну
- флувоксаминмен бірге қолдану
- бауырдың ауыр жеткіліксіздігі немесе бауыр ауруының терминальді сатысы
- ауыр бүйрек жеткіліксіздігі (креатинин клиренсі < 30 мл/мин) немесе диализден өтуді қажет ететін бүйрек жеткіліксіздігінің терминальді сатысы
- 18 жасқа дейінгі балалар және жасөспірімдік жас

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Пирфенидонның шамамен 70–80 %-ы СYP2C9, 2C19, 2D6 және 2E1 қоса, СYP цитохромы жүйесінің басқа да изоферменттерінің елеусіз қатысуымен СYP1A2 цитохромы әсерімен метаболизмге ұшырайды.

Грейпфрут шырынын ішу СYP1A2 белсенділігін тежеуі мүмкін. Сондықтан грейпфрут шырынын пирфенидонмен емдеген кезде қолдануға болмайды.

Флувоксамин және СYP1A2 тежегіштері

Эсбриет препараты мен флувоксаминді (СYP [СYP2C9, 2C19 және 2D6] басқа изоферменттеріне тежегіш әсері бар СYP1A2 күшті тежегішін) бірге қабылдау шылым шекпейтін пациенттерде пирфенидонның жүйелік әсерінің 4 есеге жоғарылауына әкелді.

Эсбриет препаратын флувоксаминмен бірге қабылдауға болмайды. Емдеуді бастамас бұрын флувоксаминді қабылдауды тоқтату қажет және емдеу курсы барысында флувоксаминді пайдалануға болмайды. Сонымен қатар, емдеу барысында СYP1A2 тежейтін, пирфенидон метаболизміне қатысатын бір немесе бірнеше СYP басқа изоферменттерін (мысалы, СYP2C9, 2C19 және 2D6) тежейтін басқа препараттарды қабылдауға болмайды.

In vitro - *in vivo* экстраполяциялау CYP1A2 күшті және селективті тежегіштері (мысалы, эноксацин) пирфенидонның жүйелік әсерін шамамен 2-4 есеге арттыруға қабілетті екенін көрсетті.

Егер пирфенидонді CYP1A2 күшті және селективті тежегішпен бірге қабылдауды болдырмау мүмкін болмаса, Эсбриет препаратының дозасын тәулігіне 810 мг-ге дейін (күніне үш рет бір капсуладан) төмендету керек. Пирфенидонмен емдеумен байланысты жағымсыз реакциялардың дамуына қатысты пациенттерді мұқият бақылау қажет. Қажет болғанда препаратты қабылдауды тоқтату керек.

Эсбриет препараты мен ципрофлоксацинді (CYP1A2 орташа тежегіші) бірге қабылдау пирфенидонның жүйелік әсерін 81 %-ға арттырды. Егер тәулігіне екі рет 750 мг дозада ципрофлоксацинді қабылдау қажет болса, пирфенидон дозасын тәулігіне 1602 мг-ге дейін (күніне үш рет екі капсуладан) азайту керек. Егер бір мезгілде тәулігіне бір-екі рет 250 мг немесе 500 мг дозада ципрофлоксацин қабылданса, Эсбриет препаратын тағайындауға сақтықпен қарау керек.

Эсбриет препаратын CYP1A2 басқа да орташа тежегіштерін (мысалы, амиодарон, пропафенон) қабылдайтын пациенттерде сақтықпен пайдалану керек.

Сондай-ақ, егер CYP1A2 тежегіштері CYP2C9 (мысалы, амиодарон, флуконазол), 2C19 (мысалы, хлорамфеникол) және 2D6 (мысалы, флуоксетин, пароксетин) қоса, пирфенидон метаболизміне қатысатын бір немесе бірнеше басқа CYP изоферменті тежегіштерімен бірге пайдаланылса, аса сақтық таныту керек.

Шылым шегу және CYP1A2 индукторлары

Дәрілермен өзара әрекеттесу зерттеулерінде пирфенидон фармакокинетикасына темекі шегудің әсері бағаланды (CYP1A2 индукциясы факторы). Шылым шегетіндерде пирфенидонның жүйелік экспозициясы шылым шекпейтіндерде байқалған деңгейден 50 % құрады. Шылым шегу бауыр ферменттерінің синтезін индукциялауға ықпалды, осы арқылы препарат клиренсін арттырады және оның жүйелік экспозициясын төмендетеді. Шылым шегу мен CYP1A2 әлеуетті индукциясы арасындағы бақыланатын өзара байланысты назарға ала отырып, емдеу барысында шылым шегуді қоса, CYP1A2 күшті индукторларын бірге қолдануға болмайды. Пациенттерге CYP1A2 күшті индукторларын пайдалануды тоқтатуға және емдеуді бастағанға дейін, сондай-ақ емдеу барысында шылым шегуді тастауға табанды түрде кеңес беру қажет.

CYP1A2 орташа индукторларын (мысалы, омепразол) бірге қабылдау теориялық тұрғыдан плазмада пирфенидон деңгейлерінің төмендеуіне әкелуі мүмкін.

Эсбриет препаратын пирфенидон метаболизміне қатысатын CYP1A2 және басқа да CYP изоферменттерінің күшті индукторлары ретінде жүретін дәрілік препараттармен (мысалы, рифампицин) бірге қабылдау плазмада пирфенидон деңгейлерінің елеулі төмендеуіне әкелуі мүмкін. Мүмкіндігінше

мұндай препараттарды Эсбриет препаратымен бірге пайдалануды болдырмау керек.

Айрықша нұсқаулар

Бауыр функциясы

Эсбриет қабылдаған пациенттерде қалыптың жоғарғы шегінен (ҚЖШ) 3 есеге артатын АЛТ және АСТ деңгейлерінің жоғарылауы тіркелген. Сирек жағдайларда мұндай жоғарылаулар жалпы сарысулық билирубин деңгейінің бір мезгілде артуымен байланысты болды. Бауырдың функционалдық сынамаларын (АЛТ, АСТ және билирубин) емдеуді бастағанға дейін, содан соң алғашқы 6 ай емдеу бойы ай сайын және әрі қарай әр 3 ай сайын жүргізу керек. Бауыр аминотрансферазалары деңгейі елеулі жоғарылаған жағдайда төменде көрсетілген нұсқаулыққа сәйкес препарат дозасын төмендету немесе емді түпкілікті тоқтату керек. АСТ, АЛТ немесе билирубин деңгейлерінің жоғарылауы расталған пациенттер үшін емдеу барысында дозаны түзету қажет болуы мүмкін.

АЛТ/АСТ деңгейлері жоғарылаған жағдайдағы нұсқаулар

Емді қабылдауды бастағаннан кейін аминотрансферазалар деңгейлерінің жоғарылауы байқалса > 3 және ≤ 5 x ҚЖШ, осындай жоғарылауға ықпал ететін препараттарды бірге қабылдауды тоқтату, басқа да болуы мүмкін себептерді жоққа шығару және пациентті мұқият бақылауды бастау қажет. Клиникалық көрсетілімдер болса, препарат дозасын төмендетуге немесе емді тоқтатуға болады. Бауыр ферменттерінің деңгейлері қалыпты мәнге келген соң көтерімсіздігі болмаған жағдайда препарат дозасын ұсынылатын тәуліктік деңгейге дейін біртіндеп арттыруға болады.

Гипербилирубинемия симптомдарымен қатар жүретін аминотрансферазалар деңгейлерінің жоғарыласа ≤ 5 x ҚЖШ, препарат қабылдауды тоқтату керек. Егер пациентте аминотрансферазалар деңгейлерінің жоғарылауы байқалса > 5 x ҚЖШ, препарат қабылдауды тоқтату керек.

Бауыр жеткіліксіздігі

Орташа ауырлық дәрежесіндегі бауыр жеткіліксіздігі бар (Чайлд-Пью бойынша В класы) пациенттерде пирфенидонның жүйелік әсер етуі 60 %-ға артқан. Препаратты бұрыннан бар орташа ауырлық дәрежесіндегі бауыр жеткіліксіздігі (Чайлд-Пью бойынша А және В класы) бар пациенттерде сақтықпен қолдану керек. Әсіресе егер пациенттер бір мезгілде СYP1A2 белгілі тежегішін қабылдап жүрсе, уытты реакциялар дамуы үшін мұндай пациенттерге мұқият бақылау жүргізу қажет. Бауырдың ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде препараттың қауіпсіздігіне зерттеу жүргізілген жоқ, сондықтан мұндай пациенттерге Эсбриет препаратын тағайындауға болмайды.

Фотосенсибилизация реакциясы және бөртпе

Эсбриет препаратымен емдеген кезде тікелей күн сәулесінің әсерін болдырмау керек (күн сәулесі шамдарын қоса). Пациенттерге күнделікті күннен қорғайтын көзілдірік, күннің әсерінен қорғайтын киім киюге және фотосенсибилизация реакциясын туғызуға қабілетті басқа дәрілік

препараттарды қабылдамауға кеңес беру керек. Пациенттер өздерінің емдеуші дәрігерлеріне фотосенсибилизация реакциялары немесе бөртпе симптомдары туралы хабарлау қажеттігін білулері тиіс. Ауыр фотосенсибилизация реакциялары жиі байқалмайды. Жеңіл немесе орташа дәрежедегі фотосенсибилизация реакциялары немесе бөртпе дамыған жағдайда дозаны төмендету немесе емді уақытша тоқтату қажеттілігі туындауы мүмкін.

Ангионевроздық ісіну

Эсбриет препаратын тіркеуден кейінгі кезеңде қолдануды бақылау нәтижелері жөніндегі есептерде тыныс алудың қиындауы немесе бронх-өкпе обструкциясы аясында беттің, еріннің және/немесе тілдің ісінуін қоса, препаратты қолдану мен ангионевроздық ісінудің (кейде ауыр дәрежедегі) дамуы арасында байланыс туралы хабарланған. Сондықтан препарат қабылдағаннан кейін ангионевроздық ісіну белгілері немесе симптомдары пайда болған пациенттер емді дереу тоқтатулары тиіс. Ангионевроздық ісінулерінің симптомдарын басуды медициналық көмек көрсету стандарттарына сәйкес жүргізіледі. Эсбриетті анамнезінде пирфенидон қабылдаудан туындаған ангионевроздық ісінуі бар пациенттерге тағайындауға болмайды.

Бас айналу

Эсбриет қабылдаған пациенттерде бас айналу жағдайлары туралы хабарланған. Пациенттер зейін қоюды немесе қимыл үйлесімін талап ететін іс-әрекетке кірісу алдында препаратқа өз реакциясының болуы туралы есте сақтауы тиіс. Көп жағдайларда бас айналу орташа 22 күннен кейін жойылады. Егер бас айналу басылмаса немесе оның симптомдары ушығып кетсе, емдеуді тоқтатуға дейін дозаны төмендету қажет болуы мүмкін.

Қажу

Эсбриет қабылдаған пациенттерде қажу жағдайлары туралы хабарланған. Пациенттер зейін қоюды немесе қимыл үйлесімін талап ететін іс-әрекетке кірісу алдында препаратқа өз реакциясының болуы туралы есте сақтауы тиіс.

Салмақ жоғалту

Эсбриет қабылдаған пациенттерде салмақ жоғалту туралы хабарланған. Егер салмақ жоғалту елеулі болса, пациенттің салмағын бақылау керек және қажет болғанда, рацион калориялылығын ұлғайтады.

Балалар

Эсбриет препаратын балалар жасындағы пациенттерде ИӨФ емдеу үшін қолдану қарсы көрсетілімде.

Жүктілік

Эсбриет препаратын жүкті әйелдерде қолдану туралы деректер жоқ. Жануарларда шарана маңындағы сұйықтықта пирфенидон және/немесе оның метаболиттерінің әлеуетті жинақталуымен пирфенидон және/немесе оның метаболиттерінің плаценталық тасымалдануы байқалды.

Пирфенидонды егеуқұйрықтарда жоғары дозада ($\geq 1,000$ мг/кг/тәул.) пайдалану гестациялық кезеңнің ұзаруына және шарананың тіршілікке

қабілеттілігінің төмендеуіне әкелді. Сақтандыру шаралары ретінде жүктілік кезінде Эсбриет қабылдау ұсынылмайды.

Бала емізу

Пирфенидон немесе оның метаболиттерінің адамның емшек сүтіне түсетін-түспейтіні белгісіз. Жануарлардағы фармакокинетикалық қолжетімді деректер пирфенидон және/немесе оның метаболиттерінің емшек сүтімен шығарылатынын және пирфенидон және/немесе оның метаболиттерінің сүтте жинақталу мүмкіндігін көрсетті. Емшек еметін бала үшін қаупін жоққа шығаруға болмайды.

Емшек емізуді тоқтату немесе Эсбриет препаратын тағайындау туралы шешім баланы емшекпен емізудің артықшылығын және анасы үшін препарат емінің пайдасын ескерумен қабылдануы тиіс.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Эсбриет бас айналуын және қажуды туындатуы мүмкін, бұл жүргізу және механизмдерді пайдалану қабілетіне әсер етуі мүмкін. Аталған симптомдар дамыған жағдайда пациенттерге сақ болу керек және көлік құралдарын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқарудан бас тарту керек.

Артық дозалануы

Препараттың артық дозалануымен байланысты клиникалық тәжірибе шектеулі. Эсбриет препаратының көп реттік дозасын ересек дені сау еріктілерге қолданғанда (доза ұлғайтудың 12 күндік кезеңі, ең жоғары дозасы 4806 мг/тәулік) бақыланған жағымсыз реакциялардың ауырлық дәрежесі жеңіл болды, өтпелі сипатта және сәйкесінше Эсбриет препаратына жағымсыз реакциялардың жиілігі көбірек болды.

Артық дозалануы болжанған жағдайда тіршіліктің маңызды функциясы көрсеткіштерін бақылауды қоса, симптоматикалық көмек көрсету және пациенттің клиникалық жай-күйіне мұқият бақылау керек.

Шығарылу түрі және қаптамасы

270 капсуладан балалардың ашып алуынан қорғалған полипропилен қақпақпен тығындалған және қапталған, тығыздығы жоғары полиэтиленнен (HDPE) жасалған құтыларға салынған.

1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Сақтау шарттары

30 °C-ден аспайтын температурада.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Каталент Фарма Солюшнз ЛЛС, АҚШ

Catalent Pharma Solutions LLC, 1100 Enterprise Drive Winchester, KY 40391
USA

Тіркеу куәлігінің иесі

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария

Қаптаушы

АндерсонБрекон (УК) Лимитед (AndersonBrecon (UK) Limited),
Ұлыбритания

Қазақстан Республикасының аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың қауіпсіздігін тіркеуден кейінгі қадағалуға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері

«Рош Қазақстан» ЖШС

A26A3D8, Алматы қ., Луганский к-сі, 137, «Керуен» бизнес орталығы

Тел.: +7 (727) 321 24 24

e-mail: kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com