

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**  
**ЭСБРИЕТ®**

**Регистрационный номер**

ЛП-005061

**Торговое наименование**

Эсбриет®

**Международное непатентованное или группировочное 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- $\alpha$ ) и интерлейкин-1-бета (ИЛ-1 $\beta$ ). Доказано, что препарат Эсбриет<sup>®</sup> способен снижать накопление воспалительных клеток в ответ на различные стимулы.

Препарат Эсбриет<sup>®</sup> 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 $\beta$ ) 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  $\geq 50$  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 летальный 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<sup>®</sup>, продемонстрировали уменьшение  $\geq 50$  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<sup>®</sup> 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 ( $\geq 450$  мг/кг/сутки) у крыс удлинялся эстральный цикл, отмечалась высокая частота нерегулярных циклов; при высоких дозах ( $\geq 1000$  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-карбоксо-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 метаболизируется до 5-карбокси-пирфенидона.  $AUC_{0-\infty}$  5-карбокси-пирфенидона была значительно выше у пациентов с нарушением функции почек умеренной степени тяжести ( $p=0.009$ ) и тяжелым нарушением функции почек ( $p<0.0001$ ) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Однако расчетное количество накопленного метаболита в равновесном состоянии не влияло на фармакодинамику, поскольку терминальный период полувыведения у этих пациентов составляет только 1-2 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.

Ангионевротический отек после применения пирфенидона в анамнезе.

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 ( $\geq 1000$  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 с учетом 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.* При повышении активности aminотрансфераз от  $>3$  до  $<5 \times \text{ВГН}$  (верхняя граница нормы) без повышения уровня билирубина после начала терапии препаратом Эсбриет® следует исключить другие причины и тщательно наблюдать за пациентом. Следует рассмотреть возможность отмены сопутствующих препаратов, которые могли стать причиной развития токсичности со стороны печени. В случае клинической необходимости дозу препарата Эсбриет® следует снизить или прервать терапию. Как только «печеночные» тесты нормализуются, дозу препарата Эсбриет® можно повторно повышать до рекомендованной суточной дозы с учетом переносимости.

При повышении активности aminотрансфераз от  $>3$  до  $<5 \times \text{ВГН}$  (верхняя граница нормы) в сочетании с гипербилирубинемией или клиническими признаками или симптомами поражения печени, а также при повышении активности aminотрансфераз  $\geq 5 \times \text{ВГН}$  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%), 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), частота неизвестна (невозможно оценить на основе имеющихся данных). Побочные реакции представлены в порядке убывания их серьезности.

Таблица 1.

<b>Класс систем органов</b>	<b>Частота</b>
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>	
Инфекции верхних отделов дыхательных путей; инфекции мочевыводящих путей	Часто
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Агранулоцитоз* <sup>1</sup>	Нечасто
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Реакции гиперчувствительности	Очень часто
Ангионевротический отек* <sup>1</sup>	Нечасто

Анафилактический шок*	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	
Снижение аппетита	Очень часто
Снижение массы тела	Часто
<i>Нарушения психики</i>	
Бессонница	Очень часто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Головная боль	Очень часто
Головокружение	Часто
Сонливость; дисгевзия (нарушение вкуса); апатия	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	Очень часто
Рвота; гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь	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 уровня билирубина в сыворотке совместно с повышением активности АЛТ и АСТ*	Нечасто
Лекарственное поражение печени, включая отдельные случаи с летальным исходом* <sup>1,2</sup>	Нечасто
<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.

<sup>1</sup> Категория частоты нежелательных реакций, которые наблюдались только при пострегистрационном применении, определяется как верхний лимит 95% доверительного интервала, рассчитанного на основе общего числа пациентов, получавших препарат Эсбриет® в опорных исследованиях при ИЛФ.

<sup>2</sup> Клинически значимое лекарственное поражение печени.

### **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 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 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 ципрофлоксацина 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*

Лекарственное поражение печени в виде транзиторных и бессимптомных повышений активности аминотрансфераз часто отмечалось у пациентов, получающих терапию препаратом Эсбриет®. При пострегистрационном наблюдении данные повышения нечасто сопровождались одновременным повышением уровня билирубина и тяжелыми клиническими последствиями, включая отдельные случаи с летальным исходом. 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. Следует незамедлительно проводить функциональные «печеночные» тесты у пациентов с симптомами поражения печени, включая утомляемость, анорексию, дискомфорт в правом верхнем сегменте живота, потемнение мочи или желтуху. В случае значительного повышения активности аминотрансфераз или клинических признаков и симптомов поражения печени дозу препарата Эсбриет® следует скорректировать или отменить лечение. У пациентов с подтвержденным повышением активности АЛТ, АСТ или уровня билирубина в ходе лечения может потребоваться изменение дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»). Учитывая возможность увеличения экспозиции пирфенидона, следует соблюдать осторожность при применении препарата Эсбриет® у пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (классы А и В по Чайлд-Пью) в анамнезе. Следует тщательно мониторить пациентов на предмет наличия признаков токсичности, особенно, если они одновременно принимают ингибитор изофермента CYP1A2. Данные о применении препарата Эсбриет® у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени отсутствуют. Применение препарата у данной группы пациентов не рекомендуется.

## *Реакции фоточувствительности и сыпь*

Следует избегать или минимизировать воздействие прямого солнечного света (включая лампы солнечного света) во время терапии 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»).

## *Ангионевротический отек (отек Квинке) / Анафилактический шок*

По данным пострегистрационного наблюдения у ряда пациентов в ходе лечения препаратом Эсбриет® наблюдались случаи отека Квинке, симптомы которого включали отеки лица, губ

и/или языка, сопровождающиеся затруднением дыхания и хрипами. Имеются также сообщения об анафилактических реакциях. Таким образом, пациенты с симптомами отека Квинке или тяжелыми анафилактическими реакциями должны немедленно прекратить лечение препаратом Эсбриет®. Купирование отека Квинке и терапия тяжелых аллергических состояний осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями. Препарат Эсбриет® не должен применяться пациентами со сведениями об отеке Квинке или явлениях гиперчувствительности при применении препарата Эсбриет® в анамнезе.

#### *Головокружение*

Имеются сообщения о развитии головокружения в ходе лечения препаратом Эсбриет®.

Следовательно, пациент должен быть осведомлен о том, отмечается ли у него такая реакция на препарат, до выполнения работ, требующих концентрации внимания и хорошей координации движений. В ходе клинических исследований у большинства пациентов были отмечены эпизоды головокружений, которые исчезали в среднем к 22 дню терапии. В случае, если эпизоды головокружения не прекращаются или их течение становится более тяжелым, необходимо пересмотреть режим дозирования препарата или прекратить его применение.

#### *Утомляемость*

Имеются сообщения о повышенной утомляемости в ходе применения препарата Эсбриет®.

Пациент должен быть осведомлен о том, отмечается ли у него такая реакция на препарат, до выполнения работ, требующих концентрации внимания и хорошей координации движений.

#### *Потеря массы тела*

Имеются сообщения о снижении массы тела в ходе терапии препаратом Эсбриет®. Необходимо тщательно контролировать массу тела пациентов, проходящих терапию пирфенидоном, и увеличивать калорийность рациона в случае, если снижение массы тела приобретает клиническое значение.

#### ***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**

Препарат Эсбриет® может вызывать головокружение и утомляемость, 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**

4 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

## **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

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**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

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

**Организация, принимающая претензии потребителя**

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

107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42

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

*или через форму обратной связи на сайте:*

[www.roche.ru](http://www.roche.ru)