

## **ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению лекарственного препарата**

**ЭСБРИЕТ®**

### **Регистрационный номер**

ЛП-004030

### **Торговое наименование**

Эсбриет® (Esbriet®)

### **Международное непатентованное или группировочное наименование**

Пирфенидон (Pirfenidone)

### **Лекарственная форма**

Капсулы

### **Состав**

1 капсула содержит:

*действующее вещество:* пирфенидон – 267 мг;

*вспомогательные вещества:* кроскармеллоза натрия – 26.5 мг, целлюлоза

микrokристаллическая – 24.0 мг, повидон К29/32 – 6.0 мг, магния стеарат – 1.5 мг;

*оболочка капсулы* – 75.0 мг (крышечка, корпус – титана диоксид Е171 (2.91%), желатин (до 100%));

*чернила для нанесения надписи на крышечке капсулы:* шеллак, краситель железа оксид черный Е172, краситель железа оксид красный Е172, краситель железа оксид желтый Е172; могут использоваться коммерчески доступные чернила, например, Opacode Brown идентичного состава.

### **Описание**

Твердые желатиновые капсулы, размер 1. Корпус и крышечка капсулы белого или почти белого цвета, непрозрачные. На крышечке капсулы нанесена надпись «PFD 267 mg» коричневого цвета. Содержимое капсулы: порошок от белого до светло-желтого цвета.

### **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 экстрацеллюлярного 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 (снижение ФЖЕЛ  $\geq 10\%$  от исходного уровня представляет порог, показательный для риска смертности при ИЛФ). В первом исследовании (PIPF 004) процентное снижение расчетной ФЖЕЛ от исходного уровня до 72-й недели лечения было значимо меньше у пациентов, получающих Эсбриет<sup>®</sup> (N=174) по сравнению с пациентами, получающими плацебо (N=174; p=0.001).

Во втором исследовании (PIPF 006) у пациентов, получавших терапию препаратом Эсбриет<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, и у 34% 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<sup>®</sup> (первое и второе исследование, соответственно), по сравнению с 47% пациентов, получающих плацебо (первое и второе исследование)).

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

В третьем исследовании (PIPF 016) препарат Эсбриет<sup>®</sup> применялся в режиме 3 раза в день в течение 52-х недель. Снижение в процентах расчетной ФЖЕЛ от исходного уровня до 52-й недели терапии было значительно меньше у пациентов, получающих препарат Эсбриет<sup>®</sup> (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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, 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 натошак. 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 натошак. 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 неизмененном виде.

#### Фармакокинетика у особых групп пациентов

##### *Нарушение функции печени*

В ходе изучения фармакокинетики пирфенидона и метаболита 5-карбокси-пирфенидона у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (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 нарушением функции печени средней степени тяжести. Пирфенидон следует использовать с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести и тщательно наблюдать за признаками токсичности у пациентов, особенно, при одновременном приеме ингибиторов изофермента CYP1A2 (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

##### *Почечная недостаточность*

У пациентов с почечной недостаточностью от легкой до тяжелой степени тяжести не обнаружено клинически значимых различий фармакокинетики пирфенидона (по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек). Исходный препарат преимущественно метаболизировался до 5-карбокси-пирфенидона.  $AUC_{0-\infty}$  5-карбокси-пирфенидона была значительно выше у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой ( $p < 0.0001$ ) и средней степени тяжести ( $p = 0.009$ ) 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 почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести, получающих пирфенидон, коррекция дозы не требуется. Пирфенидон не следует применять у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (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»).

Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (КК <30 мл/мин).

Терминальная стадия болезни почек, требующая диализа.

Нарушения функции печени тяжелой степени тяжести.

Терминальная стадия болезни печени.

Курение.

Одновременное применение мощных индукторов изофермента CYP1A2.

Беременность и период грудного вскармливания.

Детский возраст до 18 лет.

### **С осторожностью**

Нарушение функции печени легкой и средней степени тяжести (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.

Почечная недостаточность средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин).

### **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**

Капсулы 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: 3 капсулы по 267 мг (всего 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 (9 капсул) в течение 14 дней следующим образом:

- Дни 1-7: одна капсула (267 мг) 3 раза в день (801 мг/сутки)
- Дни 8-14: две капсулы (всего 534 мг) 3 раза в день (1602 мг/сутки)
- День 15 и далее: три капсулы (всего 801 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 (1-2 капсулы) 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/сут (1 капсула 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  $\leq 5 \times \text{ВГН}$  (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 установлены.

#### ***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 нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (т.е. класс А и В по шкале Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется. Однако, поскольку у некоторых пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести

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 нарушением функции печени тяжелой степени тяжести 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»).

#### *Почечная недостаточность*

Пациентам с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Терапию препаратом Эсбриет® следует проводить с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-50 мл/мин). Не следует проводить терапию препаратом Эсбриет® пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина <30 мл/мин) 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%), утомляемость (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 реакции с частотой возникновения  $\geq 2\%$ , выявленные 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.

<b>Класс систем органов</b>	<b>Частота</b>
<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 (одна капсула 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 (две капсулы по 267 мг (всего 534 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*

У пациентов, получающих терапию препаратом Эсбриет<sup>®</sup>, отмечалось повышение активности АЛТ и АСТ >3xВГН, редко сопровождающееся повышением концентрации билирубина. Функциональные «печеночные» тесты (АЛТ, АСТ и билирубин) следует проводить до начала терапии препаратом Эсбриет<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>. 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<sup>®</sup> 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. Препарат Эсбриет® может вызывать головокружение и утомляемость, что может повлиять на способность к вождению транспорта и работу с механизмами.

## **Форма выпуска**

### Капсулы 267 мг

По 270 капсул во флакон из полиэтилена высокой плотности (HDPE) белого цвета с завинчивающейся крышкой из полипропилена, открывающейся при нажатии. Способ открывания флакона приведен на крышке в виде пиктограмм. Горловина флакона для обеспечения контроля вскрытия герметично укупорена двухслойной мембраной из полиэфирной пленки и алюминиевой фольги.

Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. С целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

## **Срок годности**

3 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**

Отпускают по рецепту.

## **Владелец Регистрационного удостоверения**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

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

## **Производитель**

Каталент Фарма Солюшнз, ЛЛС, США

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

*Претензии потребителей направлять в компанию ЗАО «Рош-Москва» по адресу:  
107045, 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)