

## Состав и форма выпуска

Капсулы твердые желатиновые, 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.

*Активное вещество:* пирфенидон 267 мг.

*Вспомогательные вещества:* кроскармеллоза натрия - 26.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 24 мг, повидон K29/30 - 6 мг, магния стеарат - 1.5 мг.

*Состав оболочки капсулы (крышечка, корпус):* 75 мг (титана диоксид (E171) - 2.91%, желатин - до 100%).

*Состав чернил для нанесения надписи на крышечке капсулы:* шеллак: краситель железа оксид черный (E172), краситель железа оксид красный (E172), краситель железа оксид желтый (E172); могут использоваться коммерчески доступные чернила, например, Opacode Brown идентичного состава.

## Фармакологическое действие

Иммунодепрессивное средство. 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 на моделях легочного фиброза у животных (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 $\beta$ ). Пирфенидон способен снижать накопление воспалительных клеток в ответ на различные стимулы.

Уменьшает 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).

## Фармакокинетика

Процессы всасывания, значения концентраций в плазме крови и AUC зависят от лекарственной формы используемого препарата.

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  $V_d$  в равновесном состоянии после перорального применения составлял примерно 70 л, что указывает на умеренное распределение пирфенидона в тканях.]

В ходе исследования метаболизма *in vitro* с печеночными микросомами было выявлено, что пирфенидон метаболизируется преимущественно посредством изофермента CYP1A2 с меньшим участием других изоферментов CYP, включая изоферменты CYP2C9, 2C19, 2D6 и 2E1. Исследования *in vitro* и *in vivo* к настоящему времени не выявили какой-либо активности основного метаболита (5-карбокси-пирфенидон) даже при применении доз и концентраций, превышавших таковые, связанные с активностью самого пирфенидона.

Клиренс пирфенидона при пероральном применении умеренно насыщаемый.

После применения однократной дозы пирфенидона здоровыми добровольцами старшего возраста средний кажущийся терминальный  $T_{1/2}$  составлял примерно 2.4 ч. Примерно 80% пирфенидона, применяемого перорально, выделяется почками в течение последующих 24 ч. Наибольшее количество пирфенидона выделяется в виде метаболита 5-карбокси-пирфенидона (>95% от выделенного), менее 1% пирфенидона выделяется почками в неизменном виде.

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 у пациентов с умеренным нарушением функции печени.

У пациентов с нарушением функции почек от легкой до тяжелой степени тяжести не обнаружено клинически значимых различий фармакокинетики пирфенидона (по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек). Исходный препарат преимущественно метаболизировался до 5-карбокси-пирфенидона. AUC<sub>0-∞</sub> 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  $T_{1/2}$  у этих пациентов составляет только 1 -2 ч.

## **Показания препарата Эсбриет®**

Идиопатический легочный фиброз у взрослых.

## **Режим дозирования**

Капсулы препарата Эсбриет следует принимать во время еды (для уменьшения чувства тошноты и головокружения), проглатывая целиком и запивая водой.

## Стандартный режим дозирования

### *Взрослые*

В начале терапии дозу препарата следует постепенно увеличивать до рекомендованной суточной дозы 9 капсул в день в течение 14 дней следующим образом:

Дни 1-7: одна капсула 3 раза в день (801 мг/сутки)

Дни 8-14: две капсулы 3 раза в день (1602 мг/сутки)

День 15 и далее: три капсулы 3 раза в день (2403 мг/сутки)

Рекомендованная суточная доза препарата Эсбриет для пациентов с ИЛФ составляет три капсулы по 267 мг 3 раза в день с пищей, всего 2403 мг/сутки.

Не рекомендуется применять препарат в дозе более 2403 мг/сутки.

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 1-2 капсул (267 мг - 534 мг) 2-3 раза в день с пищей с повторным повышением до рекомендованной суточной дозы в зависимости от переносимости.

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

*Реакции фоточувствительности или сыпь.* Пациентам с легкими или умеренными реакциями фоточувствительности либо с сыпью следует напомнить о необходимости использовать солнцезащитные средства и избегать пребывания на солнце. Дозу препарата Эсбриет можно снизить до 3 капсул/сутки (1 капсула 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. 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

#### *Пациенты пожилого и старческого возраста*

Пациентам в возрасте 65 лет и старше коррекции дозы не требуется.

#### *Нарушение функции печени*

Пациентам с легким и умеренным нарушением функций 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 функций 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. Применение препарата Эсбриет у пациентов с тяжелым нарушением функции печени или терминальной печеночной недостаточностью не изучалось, и препарат не следует использовать при таких состояниях. В ходе лечения необходимо мониторировать функцию печени, при повышении активности «печеночных» ферментов может потребоваться коррекция дозы.

#### *Нарушение функции почек*

Пациентам с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности коррекция дозы не требуется. Терапию препаратом Эсбриет не следует проводить пациентам с тяжелым нарушением функций почек (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин) или с терминальной стадией болезни почек, требующей диализа.

## **Побочное действие**

*Со стороны системы кроветворения:* редко - агранулоцитоз.

*Со стороны иммунной системы:* нечасто - ангионевротический отек.

*Со стороны обмена веществ:* очень часто - анорексия, снижение массы тела, часто - снижение аппетита.

*Со стороны нервной системы и психики:* очень часто - головная боль, головокружение, бессонница, часто - сонливость; дисгевзия (нарушение вкуса), апатичность.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто - приливы.

*Со стороны дыхательной системы:* часто - инфекции верхних дыхательных путей, одышка, кашель, продуктивный кашель.

*Со стороны пищеварительной системы:* очень часто - диспепсия, тошнота, диарея, 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.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* часто - повышение активности АСТ, АЛТ, гаммаглутаминтрансферазы, редко - повышение концентрации билирубина в сыворотке совместно с повышением концентрации активности АЛТ и АСТ.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* очень часто - сыпь, часто - реакции фоточувствительности, эритема, зуд, сухость кожи, эритематозная сыпь, макулярная сыпь, зудящая сыпь.

*Со стороны костно-мышечной системы:* очень часто - артралгия, часто - миалгия.

*Общие реакции:* очень часто - утомляемость, часто - астения, экстракардиальная боль в груди.

*Прочие:* часто - инфекции мочевыводящих путей; солнечный ожог.

## **Противопоказания к применению**

Повышенная чувствительность к пирфенидону, одновременное применение флувоксамина, 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, период грудного вскармливания, 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 1-2 раза/сут; одновременное применение умеренных ингибиторов изофермента CYP1A2; умеренная (КК 30-50 мл/мин) почечная недостаточность.

## **Применение при беременности и кормлении грудью**

Противопоказано применение при беременности и в период грудного вскармливания.

## **Применение у детей**

Препарат противопоказан для применения у детей и подростков в возрасте до 18 лет

## **Применение у пожилых пациентов**

Препарат разрешен для применения у пожилых пациентов

## **Особые указания**

У пациентов, получающих пирфенидон, отмечалось повышение активности АЛТ и АСТ  $>3 \times \text{ВГН}$ , редко сопровождающееся повышением концентрации билирубина. Функциональные печеночные тесты (АЛТ, АСТ и билирубин) следует проводить до начала терапии пирфенидоном, затем с интервалами 1 раз в месяц в первые 6 месяцев и далее с интервалами 1 раз в три месяца. В случае значительного повышения активности печеночных трансаминаз дозу пирфенидона следует скорректировать или отменить лечение. У пациентов с подтвержденным повышением активности АЛТ, АСТ или билирубина в ходе лечения может потребоваться изменение дозы.

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

*Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами*

При применении пирфенидона возможно развитие головокружения и утомляемости, что может повлиять на способность к вождению транспорта и работу с механизмами.

## **Лекарственное взаимодействие**

При одновременном применении пирфенидона и флувоксамина (мощный ингибитор изофермента CYP1A2 с угнетающим влиянием на изоферменты CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6) приводило к 4-кратному увеличению экспозиции пирфенидона у некурящих пациентов. Данная комбинация противопоказана. Лечение флувоксамином необходимо прекратить до начала терапии пирфенидоном и не принимать флувоксамин во время терапии пирфенидоном 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 пирфенидона с мощными и селективными ингибиторами изофермента CYP1A2, требуется коррекция дозы пирфенидона. При необходимости следует отменить пирфенидон.

Одновременное применение пирфенидона и цiproфлоксацина (умеренного и селективного ингибитора изофермента CYP1A2) в дозе 750 мг приводило к повышению экспозиции пирфенидона на 81%. При невозможности избежать применения цiproфлоксацина в дозе 750 мг 2 раза/сут дозу пирфенидона следует корректировать. Следует проявлять осторожность при одновременном применении пирфенидона и цiproфлоксацина в дозе 250 мг или 500 мг 1-2 раза/сут, а также при одновременном применении пирфенидона и умеренных ингибиторов изофермента CYP1A2.

Не следует применять пирфенидон 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, CYP2C19, CYP2D6 и CYP2E1).

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 пирфенидона. Следует избегать сопутствующего применения мощных индукторов изофермента CYP1A2, в т.ч. курения, в ходе терапии пирфенидоном, 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 комбинаций.

## **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 из аптек**

По рецепту.