

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР, 267 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР, 801 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пирфенидон

ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР, 267 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 267 мг пирфенидона.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:

кроскармеллоза натрия – 24,660 мг (см. раздел 4.4.)

Действующее вещество: пирфенидон

ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР, 801 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 801 мг пирфенидона.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:

кроскармеллоза натрия – 73,980 мг (см. раздел 4.4.)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР, 267 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от серовато-коричневого до коричневатого-красного цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР, 801 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от серовато-коричневого до коричневатого-красного цвета с риской. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Линия разлома (риски) не предназначена для разламывания таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР показан к применению у взрослых пациентов (старше 18 лет) для лечения идиопатического легочного фиброза (ИЛФ).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию препаратом ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт в диагностике и лечении ИЛФ.

Режим дозирования

Взрослые

В начале терапии дозу препарата следует постепенно повышать до рекомендуемой суточной дозы 2403 мг/сутки в течение 14 дней следующим образом:

- Дни 1–7: доза 267 мг, вводимая 3 раза в сутки (801 мг/сутки);
- Дни 8–14: доза 534 мг, вводимая 3 раза в сутки (1602 мг/сутки);
- День 15 и далее: доза 801 мг, вводимая 3 раза в сутки (2403 мг/сутки).

Рекомендуемая поддерживающая суточная доза препарата ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР составляет 801 мг 3 раза в сутки вместе с приемом пищи, в общей сложности 2403 мг/сутки.

Превышение дозы препарата выше 2403 мг/сутки не рекомендуется (см. раздел 4.9.).

Пациенты, пропустившие подряд 14 или более дней терапии препаратом ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР, должны повторно начинать терапию с исходной 2-недельной титрации до рекомендуемой суточной дозы.

При прерывании лечения менее чем на 14 дней подряд терапию можно возобновить в предыдущей рекомендуемой суточной дозе без титрации.

Коррекция дозы и другие аспекты безопасного применения

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Пациентам с непереносимостью терапии вследствие нежелательных явлений со стороны ЖКТ, следует напомнить о необходимости принимать препарат вместе с пищей. При сохранении симптомов дозу пирфенидона можно снизить до 267 мг–534 мг 2–3 раза в сутки с пищей с повторным повышением дозы до рекомендуемой суточной дозы по мере переносимости. Если симптомы сохраняются, пациентам может быть рекомендовано прервать лечение на 1–2 недели до разрешения симптомов.

Реакция фоточувствительности или сыпь. Пациентам с легкой или умеренной реакцией фоточувствительности либо с сыпью следует напомнить о необходимости ежедневного использования солнцезащитных средств и избегать пребывания на солнце (см. раздел 4.4.). Доза пирфенидона может быть снижена до 801 мг/сутки (267 мг 3 раза в сутки). Если сыпь сохраняется более 7 дней, прием препарата следует прекратить на 15 дней с повторным повышением до рекомендуемой суточной дозы таким же образом, как и в период повышения дозы.

Пациентам с тяжелой реакцией фоточувствительности или сыпью, следует рекомендовать прекратить прием дозы препарата и обратиться за медицинской помощью (см. раздел 4.4.). После разрешения сыпи прием препарата можно возобновить с повторным повышением до рекомендуемой суточной дозы по усмотрению лечащего врача.

Нарушения со стороны печени. В случае значительного повышения аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ), с или без повышения уровня билирубина, дозу препарата следует скорректировать или прекратить лечение в соответствии с рекомендациями, перечисленными в разделе 4.4.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Для пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легкой и умеренной степенью нарушения функции печени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Однако, поскольку у некоторых пациентов с легкой и умеренной степенью нарушения функции печени уровень пирфенидона в плазме может повышаться, следует соблюдать осторожность при лечении препаратом ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР в данной популяции. Терапию препаратом не следует применять у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью или терминальной стадией заболевания печени (см. разделы 4.3., 4.4. и 5.2.).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легкой степенью нарушения функции почек коррекция дозы не требуется. Препарат ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР следует применять с осторожностью у пациентов с умеренной степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина (КК) 30–50 мл/мин). Терапию препаратом ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР не следует применять у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КК<30 мл/мин) или терминальной стадией заболевания почек, требующей диализа (см. разделы 4.3. и 5.2.).

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР для лечения ИЛФ у детей до 18 лет на данный момент не установлены.

Способ применения

Препарат ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР предназначен для перорального применения. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой и принимать во время еды для снижения вероятности появления тошноты и головокружения (см. разделы 4.8. и 5.2.).

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к пирфенидону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- ангионевротический отек в результате приема пирфенидона в анамнезе (см. раздел 4.4.);
- совместное применение с флувоксамином (см. раздел 4.5.);
- тяжелая печеночная недостаточность или терминальная стадия заболевания печени (см. разделы 4.2. и 4.4.);
- тяжелая степень нарушения функции почек (КК<30 мл/мин) или терминальная стадия заболевания почек, требующая диализа (см. разделы 4.2. и 5.2.);
- курение (см. разделы 4.5. и 5.2.);
- совместное применение с мощными индукторами изофермента CYP1A2 (см. раздел 4.5.);

- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.);
- детский возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Нарушение функции печени

У пациентов, получавших терапию пирфенидоном, отмечалось повышение активности АЛТ и АСТ, более чем в 3 раза превышавшие верхнюю границу нормы (ВГН). В редких случаях наблюдалось одновременное повышение уровня общего сывороточного билирубина. Функциональные пробы печени (АЛТ, АСТ и билирубин) следует проводить до начала терапии, затем ежемесячно в течение первых 6 месяцев лечения, и далее – каждые 3 месяца (см. раздел 4.8).

Если у пациента наблюдается повышение активности аминотрансфераз от >3 до ≤ 5 ВГН без повышения билирубина и без симптомов или признаков лекарственного поражения печени после начала терапии препаратом ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР, следует исключить другие причины и внимательно наблюдать за состоянием пациента. Следует рассмотреть возможность прекращения приема других лекарственных препаратов, которые могут оказывать токсическое воздействие на печень. В случае клинической необходимости дозу препарата ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР следует снизить или прервать терапию. После того, как функциональные тесты печени будут в пределах нормы, дозу препарата ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР можно повторно повышать до рекомендуемой суточной дозы при переносимости.

Лекарственно-индуцированное поражение печени

В редких случаях повышение уровня АСТ и АЛТ сопровождалось одновременным повышением уровня билирубина. При пострегистрационном наблюдении сообщалось о случаях тяжелого лекарственно-индуцированного повреждения печени, в том числе об отдельных случаях с летальным исходом (см. раздел 4.8).

В дополнение к рекомендуемому регулярному мониторингу тестов функции печени, 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.

Если у пациента наблюдается повышение уровня аминотрансфераз от >3 до <5 ВГН в сочетании с гипербилирубинемией или клиническими признаками или симптомами поражения печени, прием препарата ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР следует прекратить и повторно не возобновлять лечение.

Если у пациента наблюдается повышение активности аминотрансфераз до ≥ 5 ВГН, прием препарата ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР следует прекратить и повторно не возобновлять лечение.

Печеночная недостаточность

У пациентов с умеренной степенью нарушения функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) экспозиция пирфенидона была увеличена на 60 %. Препарат ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР следует применять с осторожностью у пациентов с ранее существовавшим нарушением печени легкой и умеренной степени тяжести (классы А и В по шкале Чайлд-

Пью), учитывая возможность увеличения экспозиции пирфенидона. Пациентов следует тщательно контролировать на предмет развития токсических реакций, особенно, если пациенты одновременно принимают известный ингибитор CYP1A2 (см. разделы 4.5 и 5.2). У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью пирфенидон не изучался, поэтому назначение препарата пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью противопоказано (см. раздел 4.3).

Реакция фоточувствительности и сыпь

Во время терапии препаратом ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР следует избегать или минимизировать воздействие прямых солнечных лучей (включая лампы солнечного света). Пациентам следует рекомендовать ежедневно использовать солнцезащитные средства, носить одежду, защищающую от воздействия солнца, и избегать использования других лекарственных препаратов, вызывающих реакции фоточувствительности. Пациенты должны быть осведомлены о необходимости сообщать своему лечащему врачу о симптомах реакций фоточувствительности или сыпи. Тяжелые реакции фоточувствительности наблюдаются редко. В случае развития реакции фоточувствительности или сыпи легкой или тяжелой степени тяжести может возникнуть необходимость в коррекции дозы или временной отмене терапии (см. раздел 4.2).

Ангионевротический отек/анафилактическая реакция

Сообщения об ангионевротическом отеке (иногда тяжелой степени), включая отек лица, губ и/или языка, сопровождающиеся затрудненным дыханием или бронхолегочной обструкцией, были получены при применении пирфенидона в пострегистрационном периоде. Также были получены сообщения об анафилактических реакциях. Следовательно, при развитии у пациентов признаков или симптомов ангионевротического отека или тяжелых аллергических реакций после приема препарата ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР, следует немедленно прекратить лечение. Лечение пациентов с ангионевротическим отеком или тяжелыми аллергическими реакциями проводят согласно протоколам. Препарат ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР не назначается пациентам, имеющим в анамнезе ангионевротический отек или гиперчувствительность к препарату (см. раздел 4.3).

Головокружение

Сообщалось о случаях головокружения у пациентов, получавших пирфенидон. Следовательно, пациенты должны знать о своей реакции на препарат перед тем, как приступать к действиям, требующим концентрации внимания или координации (см. раздел 4.7). В клинических исследованиях 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

Сообщалось о случаях утомляемости у пациентов, получавших пирфенидон. Следовательно, пациенты должны знать о своей реакции на препарат перед тем, как приступать к действиям, требующим концентрации внимания или хорошей координации движений (см. раздел 4.7).

Потеря веса

Сообщалось о случаях потери веса у пациентов, получавших пирфенидон (см. раздел 4.8). Лечащий врач должен наблюдать за весом пациента и, при необходимости, рекомендовать увеличение калорийности потребляемой пищи, если потеря веса считается клинически значимой.

Гипонатриемия

Сообщалось о гипонатриемии у пациентов, получавших пирфенидон (см. раздел 4.8). Поскольку симптомы гипонатриемии могут быть незаметными и маскироваться наличием сопутствующих заболеваний, рекомендуется регулярный мониторинг соответствующих лабораторных параметров, особенно при наличии симптомов, таких как тошнота, головная боль или головокружение, а также если эти симптомы возникали ранее.

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на рекомендуемую суточную дозу, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Приблизительно 70–80 % пирфенидона подвергается метаболизму с участием CYP1A2 с незначительным участием других изоферментов CYP, включая CYP2C9, 2C19, 2D6 и 2E1.

Прием грейпфрутового сока может ингибировать активность CYP1A2, поэтому следует избегать его приема во время терапии пирфенидоном.

Флувоксамин и ингибиторы CYP1A2

В исследовании 1 фазы совместный прием пирфенидона и флувоксамина (мощного ингибитора CYP1A2 с ингибирующим действием на другие изоферменты CYP [CYP2C9, 2C19 и 2D6]) привел к 4-кратному увеличению экспозиции пирфенидона у некурящих пациентов.

Совместный прием препарата ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР с флувоксамином противопоказан (см. раздел 4.3). До начала терапии препаратом ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР следует прекратить прием флувоксамина и не использовать флувоксамин во время лечения, вследствие снижения клиренса пирфенидона. Во время лечения пирфенидоном следует избегать приема других препаратов, являющихся ингибиторами как CYP1A2, так и одного или нескольких других изоферментов CYP, участвующих в метаболизме пирфенидона (например, CYP2C9, 2C19 и 2D6).

Экстраполяция результатов исследования *in vitro* в условия *in vivo* указывает на то, что мощные и селективные ингибиторы CYP1A2 (например, эноксацин) способны увеличивать экспозицию пирфенидона приблизительно в 2–4 раза. Если избежать совместного приема препарата ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР с мощным и селективным ингибитором CYP1A2 не удастся, дозу пирфенидона следует снизить до 801 мг/сутки (267 мг 3 раза в сутки). Пациентов следует тщательно контролировать на предмет развития нежелательных реакций, связанных с терапией препаратом ПИРФЕНИДОН-

ХИМРАР. При необходимости прием препарата ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР следует прекратить (см. разделы 4.2 и 4.4).

Совместный прием пирфенидона и ципрофлоксацина (умеренного ингибитора CYP1A2) в дозе 750 мг увеличивал экспозицию пирфенидона на 81 %. Если невозможно избежать применение ципрофлоксацина в дозе 750 мг 2 раза в сутки, дозу пирфенидона следует снизить до 1602 мг/сутки (534 мг 3 раза в сутки). Следует проявлять осторожность при совместном применении препарата ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР и ципрофлоксацина в дозе 250 мг или 500 мг 1 или 2 раза в сутки.

Препарат ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР следует использовать с осторожностью у пациентов, получавших другие умеренные ингибиторы CYP1A2 (например, амиодарон, пропафенон).

Также следует проявлять особую осторожность, если ингибиторы CYP1A2 используются совместно с мощными ингибиторами одного или нескольких других изоферментов CYP, участвующих в метаболизме пирфенидона, включая CYP2C9 (например, амиодарон, флуконазол), 2C19 (например, хлорамфеникол) и 2D6 (например, флуоксетин, пароксетин).

Курение сигарет и индукторы CYP1A2

В исследовании 1 фазы лекарственного взаимодействия оценивался эффект курения сигарет (фактор индукции CYP1A2) на фармакокинетику пирфенидона. Экспозиция пирфенидона у курящих пациентов составила 50 % от таковой у некурящих пациентов. Курение способно индуцировать синтез печеночных ферментов, тем самым увеличивая клиренс препарата и уменьшая его экспозицию. Во время терапии препаратом ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР следует избегать совместного применения мощных индукторов CYP1A2, включая курение, принимая во внимание наблюдаемую взаимосвязь между курением сигарет и потенциальной индукцией CYP1A2. Пациентам необходимо рекомендовать прекратить прием мощных индукторов CYP1A2 и прекратить курение до и во время лечения пирфенидоном.

Совместное применение умеренных индукторов CYP1A2 (например, омепразола), теоретически может привести к снижению уровня пирфенидона в плазме.

Совместное применение лекарственных препаратов, выступающими в качестве мощных индукторов CYP1A2 и других изоферментов CYP, участвующих в метаболизме пирфенидона (например, рифампицина), может привести к значительному снижению уровня пирфенидона в плазме. Этих лекарственных препаратов, по возможности, следует избегать.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении пирфенидона у беременных женщин отсутствуют.

У животных происходит передача пирфенидона и/или его метаболитов через плаценту с возможным накоплением пирфенидона и/или его метаболитов в амниотической жидкости.

Введение высоких доз препарата (≥ 1000 мг/кг/сутки) у крыс приводило к удлинению гестационного периода и снижению жизнеспособности плода.

Применение пирфенидона во время беременности противопоказано (см. раздел 4.3)

Лактация

Неизвестно, выделяется ли пирфенидон или его метаболиты с грудным молоком. Имеющиеся фармакокинетические данные у животных показали экскрецию пирфенидона и/или его метаболитов с грудным молоком с потенциальной кумуляцией в нем (см. раздел 5.3). Нельзя исключить риск для грудных детей.

Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении лечения препаратом, принимая во внимание преимущества грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии препаратом ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР для матери.

Фертильность

В ходе доклинических исследований нежелательных эффектов на фертильность не наблюдалось (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР может вызвать головокружение и утомляемость, что может повлиять на способность управлять транспортными средствами и механизмами, поэтому пациентам, испытывающим данные симптомы, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями, наблюдавшимися в клиническом исследовании пирфенидона в дозе 2403 мг/сутки, по сравнению с плацебо, были: тошнота (32,4 % и 12,2 %), сыпь (26,2 % и 7,7 %), диарея (18,8 % и 14,4 %), утомляемость (18,5 % и 10,4 %), расстройство пищеварения (16,1 % и 5,0 %), анорексия (11,4 % и 3,5 %), головная боль (10,1 % и 7,7 %), реакция фоточувствительности (9,3 % и 1,1 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Безопасность пирфенидона оценивалась в клинических исследованиях с участием 1650 добровольцев и пациентов. Более 170 пациентов были участниками открытых исследований на протяжении более 5 лет, а в некоторых случаях – до 10 лет.

В Таблице 1 приведена информация о нежелательных реакциях с частотой возникновения $\geq 2\%$, зарегистрированных у 623 пациентов, получавших пирфенидон в рекомендованной дозе 2403 мг/сутки в 3-х объединенных базовых исследованиях 3 фазы. Кроме того, в Таблице 1 представлены нежелательные реакции, зарегистрированные в пострегистрационный период. Количественные критерии частоты нежелательных реакций и классификация нежелательных реакций в соответствии с системно-органной классификацией (СОК) и с частотой их возникновения (*очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), *неизвестно* (невозможно оценить на основании имеющихся данных)), нежелательные реакции представлены в порядке снижения степени тяжести.

Таблица 1.

Инфекции и инвазии	
<i>Очень часто</i>	инфекции верхних дыхательных путей

<i>Часто</i>	инфекции мочевыводящих путей
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
<i>Нечасто</i>	агранулоцитоз ¹
Нарушения со стороны иммунной системы	
<i>Очень часто</i>	реакции гиперчувствительности
<i>Нечасто</i>	ангионевротический отек ¹
<i>Неизвестно</i>	анафилактическая реакция ¹
Нарушения метаболизма и питания	
<i>Очень часто</i>	снижение веса, снижение аппетита
<i>Нечасто</i>	гипонатриемия ¹
Психические нарушения	
<i>Очень часто</i>	бессонница
Нарушения со стороны нервной системы	
<i>Очень часто</i>	головная боль, головокружение
<i>Часто</i>	сонливость, нарушение вкусовых ощущений (дисгевзия), летаргия
Нарушения со стороны сосудов	
<i>Часто</i>	приливы
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
<i>Очень часто</i>	одышка, кашель
<i>Часто</i>	продуктивный кашель
Желудочно-кишечные нарушения	
<i>Очень часто</i>	диспепсия, тошнота, диарея, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, запор
<i>Часто</i>	вздутие живота, абдоминальный дискомфорт, боль в животе, боль в верхних отделах живота, дискомфорт в желудке, гастрит, метеоризм
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
<i>Часто</i>	повышение активности АЛТ, АСТ, гаммаглутамилтрансферазы
<i>Нечасто</i>	повышение уровня общего билирубина в сыворотке крови в сочетании с повышением активности АЛТ и АСТ ¹ , лекарственное поражение печени ²
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
<i>Очень часто</i>	сыпь
<i>Часто</i>	реакция фоточувствительности, зуд, эритема, сухость кожи, эритематозная сыпь, макулезная сыпь, зудящая сыпь
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
<i>Очень часто</i>	артралгия
<i>Часто</i>	миалгия
Общие нарушения и реакции в месте введения	
<i>Очень часто</i>	утомляемость
<i>Часто</i>	астения; некардиальная боль в грудной клетке
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	
<i>Часто</i>	солнечный ожог

¹ Нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационного наблюдения

² Случаи тяжелого лекарственно-индуцированного поражения печени, включая отдельные случаи с летальным исходом, были выявлены в ходе пострегистрационного наблюдения (см. разделы 4.3, 4.4).

Описание отдельных побочных реакций

Снижение аппетита

Во время основных клинических исследований случаи снижения аппетита были легко поддающимися лечению и, как правило, не были связаны со значительными последствиями. Нечасто случаи снижения аппетита были связаны со значительной потерей веса и требовали медицинского вмешательства.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Страна: Российская Федерация

Адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Уполномоченный орган: **Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)**

Телефон: +7 (499) 578-06-70 (доб. 187)

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Клинический опыт, связанный с передозировкой препарата, ограничен. При применении многократных доз пирфенидона у здоровых взрослых добровольцев 12-дневный период увеличения дозы в виде 6 капсул по 267 мг 3 раза в сутки до максимальной суммарной дозы 4806 мг/сутки, наблюдавшиеся нежелательные реакции были легкой степени тяжести, носили транзиторный характер и соответствовали наиболее частым нежелательным реакциям на пирфенидон.

Лечение

В случае предполагаемой передозировки следует назначить соответствующее симптоматическое лечение, включая наблюдение за показателями жизненно важных функций и тщательное наблюдение за состоянием пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; другие иммунодепрессанты .

Код АТХ: L04AX05

Механизм действия

Механизм действия пирфенидона до конца не установлен. Однако существующие данные указывают на то, что пирфенидон проявляет как противофиброзные, так и

противовоспалительные свойства во множестве систем *in vitro* и на животных моделях легочного фиброза (блеомицин- и трансплант-индуцированный фиброз).

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – это хроническое фиброзирующее и воспалительное заболевание легких, вызванное синтезом и высвобождением провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкин-1-бета (ИЛ-1 β). Доказано, что пирфенидон снижает накопление воспалительных клеток в ответ на различные стимулы.

Пирфенидон ослабляет пролиферацию фибробластов, продукцию ассоциированных с фиброзом белков и цитокинов, повышает биосинтез и кумуляцию внеклеточного матрикса в ответ на цитокиновые факторы роста, такие как трансформирующий ростовой фактор бета (ТФР- β) и фактор роста тромбоцитов (ФРТ).

Клиническая эффективность

Клиническая эффективность пирфенидона изучалась в 4 многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях 3 фазы у пациентов с ИЛФ. Из них, три исследования (PIPF-004, PIPF-006 и PIPF-016) являлись международными и одно (SP3) было проведено в Японии.

В исследованиях PIPF-004 и PIPF-006 проводилось сравнение терапии пирфенидоном в дозе 2403 мг/сутки с плацебо. Исследования были почти идентичными по дизайну, за несколькими исключениями, включая группу, получавшую промежуточную дозу (1197 мг/сутки) в исследовании PIPF-004. В обоих исследованиях препарат назначался 3 раза в сутки в течение, по меньшей мере, 72-х недель. Первичной конечной точкой в обоих исследованиях было изменение в процентах относительной расчетной форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) на 72 неделе терапии, по сравнению с исходным уровнем.

В исследовании PIPF-004 снижение относительной расчетной ФЖЕЛ на 72 неделе лечения, по сравнению с исходным уровнем, было значительно меньше у пациентов, получавших пирфенидон (N=174), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (N=174; $p=0,001$, ранговый ковариационный анализ). Прием пирфенидона также позволил значительно уменьшить снижение относительной расчетной ФЖЕЛ на 24-й неделе лечения, по сравнению с исходным уровнем ($p=0,014$), 36-й неделе ($p<0,001$), 48-й неделе ($p<0,001$) и 60-й неделе ($p<0,001$). На 72-й неделе лечения снижение относительной расчетной ФЖЕЛ на $\geq 10\%$ (пороговое значение, указывающее на риск смертности у больных ИЛФ), по сравнению с исходным уровнем, наблюдалось у 20 % пациентов, получавших пирфенидон, по сравнению с 35 % пациентов, получавших плацебо (Таблица 2).

Таблица 2. Категориальная оценка изменения относительной расчетной ФЖЕЛ на 72-й неделе по сравнению с исходным уровнем (исследование PIPF-004)

	Пирфенидон в дозе 2403 мг/сутки (N=174)	Плацебо (N=174)
Снижение на $\geq 10\%$ или летальный исход, либо трансплантация легкого	35 (20 %)	60 (34 %)
Снижение менее, чем на 10 %	97 (56 %)	90 (52 %)

Нет снижения (изменение ФЖЕЛ >0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)
------------------------------------	-----------	-----------

Несмотря на отсутствие различий между пациентами, принимавшими пирфенидон и плацебо, специальный анализ с заранее определенным ранговым ковариационным анализом в исследовании RPF-004 показал уменьшение дистанции ≥ 50 метров, проходимой в течение 6 минут (тест на шестиминутную ходьбу) на 72-й неделе лечения, (по сравнению с исходным уровнем), у 37 % пациентов, получавших пирфенидон, по сравнению с 47 % пациентами, получавшими плацебо.

В исследовании RPF-006 терапия пирфенидоном (N=171) не привела к замедлению снижения относительной расчетной ФЖЕЛ на 72-й неделе лечения (по сравнению с исходным уровнем), по сравнению с плацебо (N=173; $p=0,501$). Однако, лечение пирфенидоном позволило уменьшить снижение относительной расчетной ФЖЕЛ на 24-й неделе лечения (по сравнению с исходным уровнем), по сравнению с плацебо ($p<0,001$), 36-й неделе ($p=0,011$) и 48-й неделе ($p=0,005$). На 72-й неделе лечения снижение относительной расчетной ФЖЕЛ на ≥ 10 % наблюдалось у 23 % пациентов, получавших пирфенидон и у 27 % пациентов, получавших плацебо (Таблица 3).

Таблица 3. Категориальная оценка изменения относительной расчетной ФЖЕЛ на 72-й неделе по сравнению с исходным уровнем (исследование RPF-006)

	Пирфенидон в дозе 2403 мг/сутки (N=171)	Плацебо (N=173)
Снижение на ≥ 10 % или летальный исход, либо трансплантация легкого	39 (23 %)	46 (27 %)
Снижение менее чем на 10 %	88 (52 %)	89 (51 %)
Нет снижения (изменение ФЖЕЛ >0 %)	44 (26 %)	38 (22 %)

В исследовании RPF-006 уменьшение дистанции в тесте на шестиминутную ходьбу на 72-й неделе лечения (по сравнению с исходным уровнем), в группе пирфенидона было значительно меньшим, чем в группе плацебо ($p<0,001$, ранговый ковариационный анализ). Кроме того, специальный анализ в исследовании RPF-006 показал снижение результата теста на шестиминутную ходьбу ≥ 50 метров у 33 % пациентов, получавших пирфенидон, по сравнению с 47 % пациентами, получавшими плацебо.

В объединенном анализе выживаемости в исследованиях RPF-004 и RPF-006 показатель смертности в группе пирфенидона в дозе 2403 мг/сутки составил 7,8 %, по сравнению с 9,8 % в группе плацебо (ОР 0,77 [95 % ДИ 0,47–1,28]).

В исследовании RPF-016 проводилось сравнение применения пирфенидон в дозе 2403 мг/сутки и плацебо. Лечение назначалось 3 раза в сутки в течение 52 недель. Первичной конечной точкой исследования было изменение относительной расчетной ФЖЕЛ на 52-й неделе лечения, по сравнению с исходным уровнем. В общей сложности, у 555 пациентов, медиана исходного относительного значения расчетной ФЖЕЛ и относительной диффузионной способности легких по монооксиду углерода (% DLCO) составила 68 % (диапазон: 48–91 %) и 42 % (диапазон: 27–170 %), соответственно. В начале исследования у 2 % пациентов относительная расчетная ФЖЕЛ была ниже 50 %, и у 21 % пациентов расчетный % DLCO был ниже 35 %.

В исследовании PIPF-016 снижение относительной расчетной ФЖЕЛ на 52-й неделе лечения, по сравнению с исходным уровнем, было значительно меньше у пациентов, получавших пирфенидон (N=278), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (N=277; $p<0,000001$, ранговый ковариационный анализ). Прием пирфенидона также позволил значительно уменьшить снижение относительной расчетной ФЖЕЛ на 13-й неделе лечения, по сравнению с исходным уровнем ($p<0,000001$), 26-й неделе ($p<0,000001$) и 39-й неделе ($p=0,000002$). На 52-й неделе лечения (по сравнению с исходным уровнем), снижение относительной расчетной ФЖЕЛ на $\geq 10\%$ или летальный исход наблюдались у 17 % пациентов, получавших пирфенидон, по сравнению с 32 % пациентов, получавших плацебо (Таблица 4).

Таблица 4. Категориальная оценка изменения относительной расчетной ФЖЕЛ на 72-й неделе по сравнению с исходным уровнем (исследование PIPF-016)

	Пирфенидон в дозе 2403 мг/сутки (N=278)	Плацебо (N=277)
Снижение на $\geq 10\%$ или летальный исход	46 (17 %)	88 (32 %)
Снижение менее чем на 10 %	169 (61 %)	162 (58 %)
Нет снижения (изменение ФЖЕЛ $>0\%$)	63 (23 %)	27 (10 %)

В исследовании PIPF-016 уменьшение дистанции в тесте на шестиминутную ходьбу на 52-й неделе лечения, по сравнению с исходным уровнем, в группе пирфенидона было значительно меньшим, чем в группе плацебо ($p=0,036$, ранговый ковариационный анализ); снижение результата теста на шестиминутную ходьбу ≥ 50 метров наблюдалось у 26 % пациентов, получавших пирфенидон, по сравнению с 36 % пациентами, получавшими плацебо.

В заранее определенном объединенном анализе исследований PIPF-016, PIPF-004 и PIPF-006, на 12-м месяце смертность по всем причинам была значительно ниже в группе терапии пирфенидоном в дозе 2403 мг/сутки (3,5 %, 22 из 623 пациентов), по сравнению с плацебо (6,7 %, 42 из 624 пациентов), что привело к снижению риска смертности по всем причинам в течение первых 12 месяцев на 48 % (ОР 0,52 [95 % ДИ 0,31–0,87], $p=0,0107$, логарифмический ранговый критерий).

В исследовании SP3, проведенном среди японских пациентов, сравнивалось использование пирфенидона в дозе 1800 мг/сутки (эквивалентно дозе 2403 мг/сутки, которую применяли у американских и европейских пациентов в исследованиях PIPF-004/006 с учетом поправки на массу тела) и плацебо (N=110, N=109, соответственно). Прием пирфенидона позволил значительно сократить среднее снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) на 52-й неделе (первая конечная первичная точка), по сравнению с плацебо ($-0,09 \pm 0,02$ л против $-0,16 \pm 0,02$ л, соответственно, $p=0,042$).

Дети

Европейское агентство по лекарственным средствам отменило требование обязательного предоставления результатов исследований применения пирфенидона во всех подгруппах пациентов детского возраста при ИЛФ (информация о применении препарата у детей приведена в разделе 4.2).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Прием пирфенидона с пищей приводит к значительному снижению $C_{\max}$ (на 50 %) и меньшему влиянию на AUC, по сравнению с приемом препарата натощак. После перорального приема однократной дозы 801 мг у здоровых добровольцев пожилого возраста (50–66 лет) скорость всасывания пирфенидона замедлялась после приема пищи, тогда как значение AUC после приема пищи составлял приблизительно 80–85 % от значения AUC, наблюдаемого после приема препарата натощак. Биоэквивалентность капсул и таблеток была продемонстрирована при сравнении таблетки в дозе 801 мг и 3-х капсул в дозе 267 мг натощак. После приема пищи таблетка в дозе 801 мг соответствовала критериям биоэквивалентности, основанным на измерениях AUC, по сравнению с капсулами; в то время как 90 % доверительный интервал для $C_{\max}$ (108,26–125,60 %) немного превышал стандартную верхнюю границу биоэквивалентности (90 % ДИ: 80,00–125,00 %). Влияние приема пищи на значение AUC было сопоставимо между таблетками и капсулами. По сравнению с применением препарата натощак, прием пирфенидона во время еды в любой лекарственной форме снижает $C_{\max}$ пирфенидона, при этом, при приеме препарата в таблетках показатель $C_{\max}$ снижается немного меньше (на 40 %), чем в капсулах (на 50 %). Снижение частоты развития нежелательных реакций (тошноты и головокружения) наблюдалось у пациентов, получавших пирфенидон с пищей, по сравнению с применением натощак. Таким образом, препарат ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР рекомендуется принимать с пищей для снижения частоты развития тошноты и головокружения.

Абсолютная биодоступность пирфенидона у людей не установлена.

Распределение

Пирфенидон связывается с белками плазмы крови человека, преимущественно с сывороточным альбумином. Общее среднее значение связывания варьировало от 50 % до 58 % при концентрациях, наблюдаемых в клинических исследованиях (1–100 мкг/мл). Средний кажущийся объем распределения в равновесном состоянии после перорального приема составляет приблизительно 70 л, что указывает на умеренное распределения пирфенидона в тканях.

Биотрансформация

Приблизительно 70–80 % пирфенидона метаболизируется посредством CYP1A2 с незначительным участием других изоферментов CYP, включая CYP2C9, 2C19, 2D6 и 2E1. Исследования *in vitro* указывают на некоторую фармакологически значимую активность основного метаболита (5-карбокси-пирфенидон) в концентрациях, превышающих максимальные плазменные концентрации у пациентов с ИЛФ. Это может стать клинически значимым у пациентов с умеренными нарушениями функции почек, у которых содержание 5-карбокси-пирфенидона в плазме крови повышено.

Элиминация

Клиренс пирфенидона при пероральном применении является умеренно насыщаемым. В исследовании многократных доз по определению оптимальной дозы у здоровых добровольцев пожилого возраста, которым пирфенидон назначался в дозах от 267 мг до

1335 мг 3 раза в сутки, средний клиренс снижался приблизительно на 25 % при применении дозы выше 801 мг 3 раза в сутки. После применения однократной дозы пирфенидона здоровыми добровольцами пожилого возраста средний кажущийся терминальный период полувыведения составил приблизительно 2,4 ч. Примерно 80 % дозы пирфенидона, применяемого перорально, выводится с мочой в течение 24 ч после приема. Наибольшее количество пирфенидона выводится в виде метаболита 5-карбокси-пирфенидона (>95 % в восстановленном виде) и менее 1 % пирфенидона выводится с мочой в неизменном виде.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика пирфенидона и метаболита 5-карбокси-пирфенидона сравнивалась у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) и у пациентов с нормальной функцией печени. Результаты показали, что у пациентов с умеренным нарушением функции печени отмечено среднее повышение экспозиции пирфенидона на 60 % после применения однократной дозы 801 мг (3 капсулы по 267 мг). Пирфенидон следует применять с осторожностью у пациентов с легким и умеренным нарушением функций печени и тщательно контролировать на предмет признаков токсичности, особенно при одновременном применении ингибиторов CYP1A2 (см. разделы 4.2 и 4.4). Препарат ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью и терминальной стадией заболевания печени (см. разделы 4.2 и 4.3).

Почечная недостаточность

Не обнаружено клинически значимых различий в фармакокинетике пирфенидона у пациентов с нарушением функции почек от легкой до тяжелой степени, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Исходный препарат преимущественно метаболизируется до 5-карбокси-пирфенидона. Среднее значение (стандартное отклонение (CO)) $AUC_{0-\infty}$ 5-карбокси-пирфенидона было значительно выше у пациентов с умеренным ($p=0,009$) и тяжелым ($p<0,0001$) нарушением функции почек, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек 100 (26,3) мг×ч/л и 168 (67,4) мг×ч/л по сравнению с 28,7 (4,99) мг×ч/л, соответственно.

Таблица 5.

Степень нарушения функции почек	Статистика	$AUC_{0-\infty}$ (мг×ч/л)	
		Пирфенидон	5-карбокси-пирфенидон
Нормальная n=6	Среднее (CO)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Медиана (25-й– 75-й перцентиль)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Легкая n=6	Среднее (CO)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	Медиана (25-й – 75-й перцентиль)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Умеренная n=6	Среднее (CO)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	Медиана (25-й – 75-й перцентиль)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Тяжелая n=6	Среднее (CO)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	Медиана (25-й – 75-й перцентиль)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

$AUC_{0-\infty}$ – площадь под кривой «концентрация-время» от нуля до бесконечности

^a р-значение по сравнению с нормальным значением =1,00 (попарное сравнение с Бонферрони)

^b р-значение по сравнению с нормальным значением =0,009 (попарное сравнение с Бонферрони)

° р-значение по сравнению с нормальным значением $<0,0001$ (попарное сравнение с Бонферрони)

Экспозиция 5-карбокси-пирфенидона увеличивается в 3,5 раза или более у пациентов с умеренным нарушением функции почек. Клинически значимая фармакодинамическая активность метаболита у пациентов с умеренным нарушением функции почек не может быть исключена. Коррекция дозы у пациентов с умеренным нарушением функции почек не требуется. Пирфенидон следует применять с осторожностью у пациентов с умеренным нарушением функции почек. Применение пирфенидона противопоказано пациентам с тяжелой почечной недостаточностью ($КК < 30$ мл/мин) или почечной недостаточностью терминальной стадии, требующей диализа (см. разделы 4.2 и 4.3).

Популяционный анализ фармакокинетики, проведенный в рамках четырех исследований у здоровых пациентов или пациентов с нарушением функции почек и в одном исследовании у пациентов с ИЛФ, не выявил клинически значимого влияния возраста, пола или массы тела на фармакокинетику пирфенидона.

5.3. Данные доклинической безопасности

Анализ доклинических данных профиля безопасности, проведенный на основании стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при введении повторных доз, генотоксичности и возможного канцерогенного действия, не выявил особой опасности для человека.

В рамках исследований токсичности многократных доз наблюдалось увеличение массы печени у мышей, крыс и собак; это часто сопровождалось центрилобулярной гипертрофией печени. Данное состояние было обратимо после прекращения лечения. В исследованиях канцерогенности препарата у крыс и мышей наблюдалась повышенная частота случаев развития опухолей печени. Полученные данные согласуются со сведениями об индукции микросомальных ферментов печени, эффекте, который не наблюдался у пациентов, получавших пирфенидон. Указанные данные отношения к человеку не имеют.

Статистически значимое увеличение развития опухоли матки отмечено у самок крыс, которым вводили пирфенидон в дозе 1500 мг/кг/сутки, которая в 37 раз превышала рекомендуемую для человека дозу 2403 мг/сутки. Результаты исследования механизма действия указывают на то, что развитие опухолей матки, вероятно, связано с хроническим дисбалансом половых гормонов, опосредованным дофамином, с участием видоспецифичного эндокринного механизма, присутствующего у крысы и отсутствующего у человека.

Исследования репродуктивной токсичности не выявили нежелательного эффекта на мужскую и женскую фертильность или постнатальное развитие потомства крыс, а также не было выявлено тератогенности у крыс (1000 мг/кг/сутки) или кроликов (300 мг/кг/сутки). У животных наблюдался проникновение через плаценту пирфенидона и/или его метаболитов с потенциальной кумуляцией пирфенидона и/или его метаболитов в амниотической жидкости. При высоких дозах (≥ 450 мг/кг/сутки) у крыс наблюдалось удлинение эстрального цикла и высокая частота нерегулярных циклов. При высоких дозах (≥ 1000 мг/кг/сутки) у крыс наблюдалось удлинение гестации и снижение жизнеспособности плода. Исследования у лактирующих крыс указывают на то, что

пирфенидон и/или его метаболиты выделяются с молоком и способны в нем накапливаться.

Пирфенидон не продемонстрировал признаков мутагенной или генотоксичной активности в стандартной серии тестов и не проявил мутагенность при тестировании под воздействием ультрафиолета (УФ). При тестировании под воздействием УФ пирфенидон оказывал фотокластогенный эффект в клетках легкого китайского хомячка.

Фототоксичность и раздражение были отмечены у морских свинок после перорального введения пирфенидона и при воздействии УФ лучей спектра А и В (УФА/УФВ). Тяжесть фототоксических повреждений была минимизирована при применении солнцезащитных средств.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Состав ядра таблетки

Маннитол;
Крахмал прежелатинизированный;
Кроскармеллоза натрия;
Гипролоза;
Магния стеарат.

Состав пленочной оболочки (Опадрай II 85F200005 пурпурный)

Поливиниловый спирт;
Титана диоксид (E171);
Макрогол;
Тальк;
Краситель железа оксид черный (E172);
Краситель железа оксид красный (E172).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 90 таблеток в полиэтиленовый флакон высокой плотности, укупоренный полипропиленовой крышкой с контролем первого вскрытия и защитой от детей.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «ИИХР», Россия

141401, Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1

Тел. факс: +7 (495) 995-49-41

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «ИИХР», Россия

141401, Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1

Тел.: +7 (495) 995-49-41

Электронная почта: iihr@iihr.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ПИРФЕНИДОН-ХИМРАР доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.