

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Пирфенидон ПСК, 267 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Пирфенидон ПСК, 801 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пирфенидон.

Пирфенидон ПСК, 267 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Пирфенидон ПСК, 801 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Пирфенидон ПСК, 267 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, двояковыпуклые овальной формы со скошенными краями, поверхность таблетки гладкая, голубого цвета. На изломе цвет таблеток белый или почти белый.

Пирфенидон ПСК, 801 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, двояковыпуклые капсуловидной формы со скошенными краями, поверхность таблетки гладкая, голубого цвета. На изломе цвет таблеток белый или почти белый.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Пирфенидон ПСК показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для лечения идиопатического легочного фиброза (ИЛФ).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендованная суточная доза препарата Пирфенидон ПСК для пациентов с ИЛФ: 1 таблетка по 801 мг 3 раза в день с пищей (всего 2403 мг/сутки).

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

- дни 1–7: 1 таблетка 267 мг 3 раза в день (801 мг/сутки);
- дни 8–14: 2 таблетки 267 мг 3 раза в день (1602 мг/сутки);
- день 15 и далее: 1 таблетка 801 мг (3 таблетки 267 мг) 3 раза в день (2403 мг/сутки).

Не рекомендуется применять препарат в дозе более 2403 мг/сутки (см. раздел 4.9).

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

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

Коррекция дозы

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

Пациентам с непереносимостью терапии вследствие нежелательных явлений со стороны ЖКТ необходимо напомнить о необходимости принимать препарат с пищей.

При сохранении данных симптомов дозу препарата Пирфенидон ПСК можно снизить до 267 мг–534 мг 2–3 раза в день с пищей с повторным повышением до рекомендованной суточной дозы с учетом переносимости.

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

Реакции фоточувствительности или сыпь

Пациентам с легкими или умеренными реакциями фоточувствительности либо с сыпью следует напомнить о необходимости использовать солнцезащитные средства и избегать пребывания на солнце (см. раздел 4.4). Дозу препарата Пирфенидон ПСК можно снизить до 801 мг/сутки (267 мг, 3 раза в день). Если сыпь сохраняется более 7 дней, терапию препаратом Пирфенидон ПСК 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 4.4). После разрешения сыпи препарат Пирфенидон ПСК можно применять снова с повторным повышением дозы до рекомендованной суточной по решению врача.

Нарушения со стороны печени

При значительном повышении активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) с или без сопутствующего повышения показателя билирубина дозу пирфенидона следует скорректировать или прекратить терапию, как указано в разделе 4.4.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациентам в возрасте 65 лет и старше коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с легкой степенью почечной недостаточности коррекция дозы не требуется.

Терапию препаратом Пирфенидон ПСК следует проводить с осторожностью у пациентов с умеренным (клиренс креатинина (КК) 30–50 мл/мин) нарушением функции почек. Не следует проводить терапию препаратом Пирфенидон ПСК пациентам с тяжелым (КК <30 мл/мин) нарушением функции почек и с терминальной стадией болезни почек, требующей диализа (см. разделы 4.3 и 5.2).

Пациенты с нарушением 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 и средней степени тяжести концентрация пирфенидона в плазме может повышаться, следует соблюдать осторожность при лечении препаратом Пирфенидон ПСК в данной популяции. Не следует применять препарат Пирфенидон ПСК у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести или терминальной печеночной недостаточностью (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Пирфенидон ПСК у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены.

Способ применения

Внутрь.

Таблетки препарата Пирфенидон ПСК следует принимать во время еды (для уменьшения чувства тошноты и головокружения), проглатывая целиком и запивая водой (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 после применения пирфенидона в анамнезе (см. раздел 4.4).

Одновременное применение флувоксамина (см. раздел 4.5).

Печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести или терминальная стадия печеночной недостаточности (см. разделы 4.2 и 4.4).

Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (КК <30 мл/мин) или терминальная стадия болезни почек, требующая диализа (см. разделы 4.2 и 5.2).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Функция печени

У пациентов, получающих терапию пирфенидоном, часто отмечалось повышение активности aminотрансфераз. Функциональные «печеночные» тесты (АЛТ, АСТ и билирубин) следует проводить до начала терапии препаратом Пирфенидон ПСК, затем с интервалами один раз в месяц в первые 6 месяцев и далее с интервалами один раз в три месяца (см. раздел 4.8).

В случае повышения активности aminотрансфераз от >3 до $<5 \times \text{ВГН}$ (верхняя граница нормы) без повышения билирубина и без симптомов или признаков лекарственного поражения печени после начала терапии препаратом Пирфенидон ПСК следует исключить другие причины и тщательно наблюдать за пациентом. Следует рассмотреть возможность отмены других препаратов, ассоциированных с токсическим воздействием на печень. В случае клинической целесообразности необходимо скорректировать дозу препарата Пирфенидон ПСК или прервать лечение. Как только показатели функции печени нормализуются, дозу препарата Пирфенидон ПСК можно повторно повышать до рекомендованной суточной дозы с учетом переносимости.

Лекарственное поражение печени

Нечасто повышение АСТ и АЛТ было связано с сопутствующим повышением показателя билирубина. При пострегистрационном применении пирфенидона были зарегистрированы сообщения о случаях тяжелого лекарственного поражения печени, в том числе отдельные случаи с летальным исходом (см. раздел 4.8).

В дополнение к рекомендуемому регулярному контролю показателей функции печени следует провести немедленную клиническую оценку и анализ показателей функции печени у пациентов, которые сообщают о симптомах, которые могут указывать на поражение печени, таких как утомляемость, анорексия, дискомфорт в правой верхней части живота, потемнение мочи или желтуха.

При повышении активности aminотрансфераз от >3 до $<5 \times \text{ВГН}$ в сочетании с гипербилирубинемией или клиническими признаками или симптомами, характерными для поражения печени, терапию препаратом Пирфенидон ПСК следует полностью прекратить и не возобновлять в дальнейшем.

При повышении активности aminотрансфераз до $\geq 5 \times \text{ВГН}$ терапию препаратом Пирфенидон ПСК следует полностью прекратить и не возобновлять в дальнейшем.

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) экспозиция пирфенидона повышалась на 60 %. Учитывая возможность увеличения

экспозиции пирфенидона, следует соблюдать осторожность при применении препарата

Пирфенидон ПСК у пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (классы А и В по Чайлд-Пью) в анамнезе. Следует тщательно мониторировать пациентов на предмет наличия признаков токсичности, особенно если они одновременно принимают ингибитор изофермента CYP1A2 (см. разделы 4.5 и 5.2). Применение пирфенидона не изучали у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести. Не следует применять препарат Пирфенидон ПСК у данной группы пациентов (см. раздел 4.3).

Реакции фоточувствительности и сыпь

Следует избегать или минимизировать воздействие прямого солнечного света (включая лампы солнечного света) во время терапии препаратом Пирфенидон ПСК. Следует проинформировать пациентов о необходимости применения солнцезащитных средств днем, использования одежды, защищающей от солнечного воздействия и избегать применения других лекарственных средств, вызывающих фоточувствительность. Следует проинформировать пациентов о необходимости сообщать лечащему врачу о симптомах реакций фоточувствительности или сыпи. Тяжелые реакции фоточувствительности отмечались нечасто. При возникновении реакций фоточувствительности или сыпи от легкой до тяжелой степени тяжести может потребоваться коррекция дозы или прерывание терапии (см. раздел 4.2).

Тяжелые реакции со стороны кожи

При пострегистрационном применении пирфенидона были зарегистрированы: Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) – состояния, которые могут быть жизнеугрожающими или привести к летальному исходу. При появлении признаков и симптомов, указывающих на данные реакции, терапию препаратом Пирфенидон ПСК следует немедленно прекратить. Если у пациента развился синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз или DRESS-синдром на фоне применения препарата, терапию препаратом Пирфенидон ПСК нельзя возобновлять и следует полностью прекратить.

Ангионевротический отек/Анафилаксия

По данным пострегистрационного наблюдения у ряда пациентов в ходе лечения пирфенидоном наблюдались случаи ангионевротического отека (в некоторых случаях серьезные), симптомы которого включали отеки лица, губ и/или языка, которые могли сопровождаться затруднением дыхания и хрипами. Также были получены сообщения об анафилактических реакциях. Таким образом, необходимо немедленно прекратить терапию

у пациентов с признаками или симптомами ангионевротического отека или тяжелыми аллергическими реакциями на фоне применения препарата Пирфенидон ПСК.

Лечение пациентов с ангионевротическим отеком и тяжелыми аллергическими реакциями осуществляется в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи. Препарат Пирфенидон ПСК не следует применять у пациентов с ангионевротическим отеком или гиперчувствительностью, вызванными применением препарата Пирфенидон ПСК в анамнезе (см. раздел 4.3).

Головокружение

Имеются сообщения о развитии головокружения в ходе лечения пирфенидоном.

Пациент должен оценить свою индивидуальную реакцию на препарат Пирфенидон ПСК до выполнения работ, требующих концентрации внимания или хорошей координации движений (см. раздел 4.7). В ходе клинических исследований у большинства пациентов были отмечены эпизоды однократных головокружений, большинство явлений разрешилось, медиана продолжительности составила 22 дня. В случае, если эпизоды головокружения не прекращаются или их течение становится более тяжелым, необходимо пересмотреть режим дозирования препарата Пирфенидон ПСК или прекратить его применение.

Утомляемость

Имеются сообщения об утомляемости в ходе применения пирфенидона (см. раздел 4.8).

Пациент должен оценить свою индивидуальную реакцию на препарат Пирфенидон ПСК до выполнения работ, требующих концентрации внимания или хорошей координации движений (см. раздел 4.7).

Снижение массы тела

Имеются сообщения о снижении массы тела в ходе терапии пирфенидоном (см. раздел 4.8).

Необходимо контролировать массу тела пациентов и рекомендовать увеличение калорийности рациона в случае, если снижение массы тела приобретает клиническое значение.

Гипонатриемия

Имеются сообщения о гипонатриемии в ходе применения пирфенидона (см. раздел 4.8).

Поскольку симптомы гипонатриемии могут быть скрытыми и маскироваться под симптомы сопутствующих заболеваний, рекомендуется регулярный контроль соответствующих лабораторных параметров, особенно при наличии характерных признаков и симптомов, таких как тошнота, головная боль или головокружение.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Приблизительно 70–80 % пирфенидона метаболизируется посредством изофермента CYP1A2 с небольшим участием других изоферментов CYP, включая CYP2C9, 2C19, 2D6 и 2E1.

Употребление грейпфрутового сока связано с ингибированием изофермента CYP1A2 и его следует избегать в ходе терапии пирфенидоном.

Флувоксамин и ингибиторы изофермента CYP1A2

В исследованиях фазы I совместное применение пирфенидона 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 Пирфенидон ПСК противопоказан пациентам при сопутствующем применении флувоксамина (см. раздел 4.3). Лечение флувоксамином необходимо прекратить до начала терапии препаратом Пирфенидон ПСК и не принимать флувоксамин во время терапии препаратом Пирфенидон ПСК вследствие снижения клиренса пирфенидона. Во время терапии пирфенидоном следует избегать применения препаратов, являющихся ингибиторами как изофермента CYP1A2, так и одного или нескольких других изоферментов CYP, участвующих в метаболизме пирфенидона (например, CYP2C9, 2C19 и 2D6).

Мощные и селективные ингибиторы изофермента CYP1A2 (например, эноксацин) 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 Пирфенидон ПСК с мощными и селективными ингибиторами изофермента CYP1A2, дозу препарата Пирфенидон ПСК следует снизить до 801 мг/сутки (1 таблетка 267 мг 3 раза в день). Следует проводить тщательное наблюдение за пациентами для выявления нежелательных реакций, связанных с терапией препаратом Пирфенидон ПСК. При необходимости следует отменить терапию препаратом Пирфенидон ПСК (см. разделы 4.2 и 4.4).

Одновременное применение пирфенидона 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 Пирфенидон ПСК должна быть снижена до 1602 мг в сутки (2 таблетки 267 мг три раза в день). Следует проявлять осторожность при одновременном применении препарата Пирфенидон ПСК и ципрофлоксацина в дозе 250 мг

или 500 мг 1 или 2 раза в день, а также при одновременном применении препарата Пирфенидон ПСК и других умеренных ингибиторов изофермента CYP1A2 (например, амиодарона, пропафенона).

Особую осторожность также следует соблюдать при сопутствующем применении ингибиторов изофермента CYP1A2 с мощными ингибиторами одного или более изоферментов CYP, которые вовлечены в метаболизм пирфенидона: CYP2C9 (например, амиодарон, флуконазол), 2C19 (например, хлорамфеникол) и 2D6 (например, флуоксетин, пароксетин).

Курение и индукторы изофермента CYP1A2

В исследовании взаимодействия I фазы оценивали эффект курения (индуктор изофермента CYP1A2) на фармакокинетику пирфенидона. 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 том числе 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 лекарственных препаратов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Отсутствуют данные о применении пирфенидона 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 пирфенидона (≥ 1000 мг/кг/сутки) у крыс продлевалась гестация и снижалась жизнеспособность плода. В качестве меры предосторожности

предпочтительно избегать применения препарата Пирфенидон ПСК во время беременности.

Лактация

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 5.3). Нельзя исключить риск для грудных детей.

Решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении применения препарата Пирфенидон ПСК должно приниматься с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии препаратом 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 ПСК оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. При лечении препаратом Пирфенидон ПСК может возникнуть головокружение и утомляемость. Таким образом, пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами в случае развития данных симптомов.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными явлениями в ходе клинических исследований 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 %), усталость (18.5 % и 10.4 %), диспепсия (16.1 % и 5.0 %), снижение аппетита (20.7 % и 8.0 %), головная боль (10.1 % и 7.7 %) и реакции фоточувствительности (9.3 % и 1.1 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Безопасность пирфенидона оценивалась в клинических исследованиях, в которые были включены 1650 добровольцев и пациентов. В открытых исследованиях более 170 пациентов наблюдались на протяжении более 5 лет, а некоторые – до 10 лет.

В таблице 1 представлены нежелательные реакции с частотой возникновения $\geq 2\%$, отмечавшиеся у 623 пациентов, которые получали пирфенидон в рекомендованной дозе 2403 мг/сутки в трех объединенных опорных клинических исследованиях III фазы и в ходе пострегистрационного наблюдения.

Для описания частоты нежелательных реакций используются следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (невозможно оценить на основе имеющихся данных). Побочные реакции представлены в порядке убывания их серьезности.

Таблица 1. Нежелательные реакции в соответствии с системно-органный классификацией и частотой встречаемости (MedDRA)

Системно-органный классификация	Частота
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Инфекции верхних отделов дыхательных путей	Очень часто
Инфекции мочевыводящих путей	Часто
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Агранулоцитоз ¹	Нечасто
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Ангионевротический отек ¹	Нечасто
Анафилаксия ¹	Частота неизвестна
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Снижение массы тела; снижение аппетита	Очень часто
Гипонатриемия ¹	Нечасто
<i>Психические нарушения</i>	
Бессонница	Очень часто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Головная боль; головокружение	Очень часто
Сонливость; дисгевзия; летаргия	Часто
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Приливы	Часто
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Одышка; кашель	Очень часто
Продуктивный кашель	Часто
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Диспепсия; тошнота; диарея; гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь; рвота; запор	Очень часто
Вздутие живота; ощущение дискомфорта в животе; боль в животе; боль в верхней части живота; дискомфорт в желудке; гастрит; метеоризм	Часто

<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Повышение активности АЛТ, АСТ, гамма-глутаминтрансферазы	Часто
Повышение уровня билирубина в сыворотке совместно с повышением активности АЛТ и АСТ ¹ ; лекарственное поражение печени ²	Нечасто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Сыпь	Очень часто
Реакции фоточувствительности; эритема; зуд; сухость кожи; эритематозная сыпь; макулярная сыпь; зудящая сыпь	Часто
Синдром Стивенса-Джонсона ¹ ; токсический эпидермальный некролиз ¹ , реакция на лекарственное средство с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) ¹	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Артралгия	Очень часто
Миалгия	Часто
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Утомляемость	Очень часто
Астения; экстракардиальная боль в груди	Часто
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>	
Солнечный ожог	Часто

¹ Нежелательные явления, выявленные в ходе пострегистрационного наблюдения (см. раздел 4.4).

² Случаи тяжелого лекарственного поражения печени, включая случаи с летальным исходом были идентифицированы при пострегистрационном наблюдении (см. разделы 4.3, 4.4).

Анализ объединенных клинических исследований с поправкой на экспозицию показал, что профиль безопасности и переносимости пирфенидона у пациентов на поздних стадиях ИЛФ (n=366) сопоставим с профилем, установленным у пациентов на ранних стадиях ИЛФ (n=942).

Описание отдельных нежелательных реакций

Снижение аппетита

В ходе опорных клинических исследований случаи снижения аппетита легко поддавались контролю и в целом не приводили к значительным последствиям. Нечасто случаи снижения аппетита сопровождались значительным снижением массы тела и требовали медицинского вмешательства.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск»

лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, район Байконур, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21-92-86

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт: <http://www.pharm.kg>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: <http://pharm.am>

4.9. Передозировка

Клинический опыт, связанный с передозировкой, ограничен.

Симптомы

При применении многократных доз пирфенидона у здоровых взрослых добровольцев (12-дневный период увеличения дозы, максимальная суммарная доза 4806 мг/сутки в виде 6 капсул по 267 мг 3 раза в день) наблюдавшиеся нежелательные реакции были легкой степени тяжести, носили транзиторный характер и соответствовали наиболее частым нежелательным реакциям на пирфенидон.

Лечение

В случае предполагаемой передозировки следует оказать симптоматическую помощь, включая наблюдение за показателями жизненно важных функций, и тщательное наблюдение за клиническим 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 антифиброзирующие и противовоспалительные свойства во множестве систем *in vitro* и в животных моделях легочного фиброза (фиброз, индуцированный блеомицином и трансплантацией).

ИЛФ – это хроническое фиброзирующее и воспалительное заболевание легких, вызванное синтезом и высвобождением провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин-1-бета. Доказано, что пирфенидон способен снижать накопление воспалительных клеток в ответ на различные стимулы. Пирфенидон ослабляет пролиферацию фибробластов, продукцию связанных с фиброзом белков и цитокинов и повышает биосинтез и накопление интерстициального матрикса в ответ на цитокиновые факторы роста, такие как трансформирующий фактор роста бета и фактор роста тромбоцитов.

Клиническая эффективность и безопасность

Клиническая эффективность пирфенидона изучалась в четырех международных многоцентровых, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях III фазы у пациентов с ИЛФ. 3 из 4 исследований фазы III были международными (PIPF-004, PIPF-006 и PIPF-016), а одно (SP3) было проведено в Японии. В исследованиях PIPF 004 и PIPF 006 сравнивали терапию пирфенидоном в дозе 2403 мг/сутки и плацебо. Исследования были практически идентичными по дизайну за несколькими исключениями, включая группу, получавшую промежуточную дозу (1197 мг/сутки) в исследовании PIPF 004. В обоих исследованиях пирфенидон применялся в режиме 3 раза в день в течение минимум 72 недель. Первичной конечной точкой в обоих исследованиях было изменение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) от исходного уровня до 72-й недели в процентах.

В объединенной популяции PIPF-004 и PIPF-006, включавшей в общей сложности 692 пациента, получавших пирфенидон в дозе 2403 мг/сутки, медиана процентного снижения расчетной ФЖЕЛ от исходного уровня составила 73.9 % в группе пирфенидона и 72.0 % в группе плацебо (диапазон: 50–123 % и 48–138 %, соответственно), а медиана процентного снижения расчетной диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) от исходного уровня составила 45.1 % в группе пирфенидона и 45.6 % в группе плацебо (диапазон: 25–81 % и 21–94 %, соответственно). В исследовании PIPF-004 у 2.4 % пациентов в группе пирфенидона и 2.1 % пациентов в группе плацебо процентное снижение расчетной ФЖЕЛ было ниже 50 % и/или процентное снижение расчетной DL_{CO} было ниже 35 % от исходного уровня. В исследовании PIPF-006 у 1.0 % пациентов в группе пирфенидона и 1.4 % в группе плацебо процентное снижение расчетной ФЖЕЛ было ниже 50 % и/или процентное снижение расчетной DL_{CO} было ниже 35 % от исходного уровня.

В исследовании PIPF 004 процентное снижение расчетной ФЖЕЛ от исходного уровня до 72-й недели лечения было значимо меньше у пациентов, получавших пирфенидон (N=174) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (N=174; p=0.001, ковариационный анализ ANCOVA). При проведении терапии пирфенидоном процентное снижение расчетной ФЖЕЛ от исходного уровня было значимо меньше на 24-ой (p=0.014), 36-ой (p<0.001), 48-ой (p<0.001) и 60-ой (p<0.001) неделях. На 72-ой неделе процентное снижение расчетной ФЖЕЛ на ≥10 % от исходного уровня (пороговое значение, указывающее на риск летального исхода при ИЛФ) отмечалось у 20 % пациентов, получавших пирфенидон, по сравнению с 35 % пациентов, получавших плацебо (таблица 2).

Таблица 2. Категориальная оценка процентного снижения расчетной ФЖЕЛ на 72-ой неделе от исходного уровня в исследовании PIPF-004

	Пирфенидон 2403 мг/сутки (N=174)	Плацебо (N=174)
Снижение на ≥ 10 %, или смерть, или трансплантация легкого	35 (20 %)	60 (34 %)
Снижение на < 10 %	97 (56 %)	90 (52 %)
Отсутствие снижения (изменение ФЖЕЛ > 0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)

Хотя разница между пациентами, получавших пирфенидон, и пациентами, получавших плацебо, в изменении пройденного расстояния в тесте 6-минутной ходьбы (6МХ) на 72-ой неделе от исходной величины при проведении запланированного ковариационного анализа ANCOVA отсутствовала, в анализе *ad hoc* в исследовании PIPF-004 уменьшение дистанции в тесте 6МХ на ≥ 50 м отмечалось у 37 % пациентов, получавших пирфенидон по сравнению с 47 % пациентов, получавших плацебо. В исследовании PIPF-006 терапия пирфенидоном (N=171) не замедляла процентное снижение расчетной ФЖЕЛ по сравнению с плацебо от исходного уровня до 72-й недели (N=173; $p=0.501$). Однако, у пациентов, получавших терапию пирфенидоном, снижалось процентное уменьшение расчетной ФЖЕЛ от исходного уровня до 24-й недели ($p=0.005$).

На 72-й неделе снижение ФЖЕЛ ≥ 10 % отмечалось у 23 % пациентов, получавших пирфенидон, и у 27 % пациентов, получавших плацебо (таблица 3).

Таблица 3. Категориальная оценка процентного снижения расчетной ФЖЕЛ на 72-ой неделе от исходного уровня в исследовании PIPF-006

	Пирфенидон 2403 мг/сутки (N=171)	Плацебо (N=173)
Снижение на ≥ 10 %, или смерть, или трансплантация легкого	39 (23 %)	46 (27 %)
Снижение на < 10 %	88 (52 %)	89 (51 %)
Отсутствие снижения (изменение ФЖЕЛ > 0 %)	44 (26 %)	38 (22 %)

В исследовании PIPF-006 уменьшение дистанции в тесте 6МХ от исходного уровня до 72-й недели было значимо ниже в группе пирфенидона по сравнению с группой плацебо ($p<0.001$, ковариационный анализ ANCOVA). Кроме того, в анализе *ad hoc* в исследовании PIPF-006 у 33 % пациентов, получавших пирфенидон, в тесте 6МХ наблюдалось уменьшение дистанции на ≥ 50 м по сравнению с 47 % пациентов, получавших плацебо.

В объединенном анализе выживаемости в исследованиях PIPF-004 и PIPF-006 показатель смертности в группе терапии пирфенидоном в дозе 2403 мг/сутки составил 7.8 % по сравнению с 9.8 % в группе плацебо (отношение рисков (ОР) 0.77 [95 %-й доверительный интервал (ДИ), 0.47–1.28]).

В исследовании PIPF-016 сравнивали терапию пирфенидоном в дозе 2403 мг/сутки и плацебо. Пирфенидон или плацебо применяли в режиме 3 раза в день в течение 52-х недель. Первичной конечной точкой являлось процентное изменение расчетной ФЖЕЛ на 52-ой неделе от исходного уровня. В общей сложности у 555 пациентов медиана процентного расчетного показателя ФЖЕЛ и DL_{CO} составила 68 % (диапазон: 48–91 %) и 42 % (диапазон: 27–170 %) соответственно. На исходном уровне процентный расчетный показатель ФЖЕЛ составил менее 50 % у 2 % пациентов, а расчетный процентный показатель DL_{CO} – менее 35 % у 21 % пациентов.

В исследовании PIPF-016 процентное снижение расчетной ФЖЕЛ от исходного уровня до 52-й недели терапии было значительно меньше у пациентов, получавших пирфенидон (N=278), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (N=277; p<0.000001, ковариационный анализ ANCOVA). Терапия пирфенидоном также приводила к значимому процентному снижению расчетной ФЖЕЛ от исходного уровня на 13-ой (p<0.000001), 26-ой (p<0.000001) и 39-ой (p=0.000002) неделях. На 52-й неделе уменьшение от исходного уровня процентного расчетного показателя ФЖЕЛ ≥10 % или летальный исход отмечались у 17 % пациентов, получавших пирфенидон, по сравнению с 32 % пациентов, получавших плацебо (таблица 4).

Таблица 4. Категориальная оценка процентного снижения расчетной ФЖЕЛ на 52-ой неделе от исходного уровня в исследовании PIPF-016

	Пирфенидон 2403 мг/сутки (N=278)	Плацебо (N=277)
Снижение на ≥10 %, или смерть	46 (17 %)	88 (32 %)
Снижение на <10 %	169 (61 %)	162 (58 %)
Отсутствие снижения (изменение ФЖЕЛ >0 %)	62 (23 %)	27 (10 %)

В исследовании PIPF-016 уменьшение пройденной дистанции в тесте 6МХ от исходного уровня до 52-й недели было значимо ниже у пациентов, получавших пирфенидон, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (p=0.036, ковариационный анализ ANCOVA); уменьшение пройденной дистанции в тесте 6МХ на ≥50 м отмечалось у 26 % пациентов, получавших пирфенидон, по сравнению с 36 % пациентов, получавших плацебо.

В заранее определенном объединенном анализе исследований PIPF-016, PIPF-004, PIPF-006 на 12-м месяце смертность от всех причин была значимо ниже в группе терапии пирфенидоном 2403 мг/сутки (3.5 %, 22 из 623 пациентов) по сравнению с группой плацебо (6.7 %, 42 из 624 пациентов), то есть 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).

В исследовании с участием пациентов из Японии (SP3) сравнивали применение пирфенидона в дозе 1800 мг/сутки (сопоставимо с дозой 2403 мг/сутки, применявшейся у пациентов в США и Европе в исследованиях PIPF-004/006 с учетом массы тела) и плацебо (N=110, N=109, соответственно). Терапия пирфенидоном приводила к значимому снижению среднего показателя жизненной емкости легких на 52-й неделе (первичная конечная точка) по сравнению с плацебо (-0.09 ± 0.02 л по сравнению с -0.16 ± 0.02 л соответственно, $p=0.042$).

Пациенты с ИЛФ с серьезным нарушением функции легких

В объединенных ретроспективных анализах исследований PIPF-004, PIPF-006 и PIPF-016 в популяции пациентов на поздних стадиях ИЛФ (n=170) с ФЖЕЛ <50 % на исходном уровне и/или DL_{CO} <35 % на исходном уровне ежегодный уровень снижения ФЖЕЛ у пациентов, получавших пирфенидон (n=90), по сравнению с пациентами, получавших плацебо (n=80), составил -150.9 мл и -277.6 мл соответственно.

В дополнительном 52-недельном, многоцентровом, рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MA29957 фазы IIb у пациентов с ИЛФ с серьезным нарушением функции легких (DL_{CO} <40 % от расчетного показателя) и с высоким риском развития легочной гипертензии 3-й степени, у 89 пациентов, получавших монотерапию пирфенидоном, наблюдалось снижение ФЖЕЛ, сопоставимое с таковым у пациентов, получавших пирфенидон и включенных в post-hoc анализ объединенных клинических исследований PIPF-004, PIPF-006 и PIPF-016.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Прием пирфенидона 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 пирфенидона натощак.

При применении однократной дозы 801 мг у здоровых добровольцев старшего возраста (50–66 лет) скорость всасывания пирфенидона замедлялась после приема пищи, тогда как значение AUC после приема пищи составило примерно 80–85 % от AUC натощак.

Биоэквивалентность капсул и таблеток была подтверждена при применении трех капсул 267 мг (суммарная доза 801 мг) и одной таблетки 801 мг натощак. После приема пищи таблетка 801 мг соответствовала критериям биоэквивалентности, основанным на измерении AUC, по сравнению с капсулами. 90 % ДИ для C_{max} (108.26 % – 125.60 %) был немного выше стандартной верхней границы биоэквивалентности (90 % ДИ, 80.00 %–

125.00 %). Эффект приема пищи на значение AUC пирфенидона после приема внутрь был сопоставим для капсул и таблеток. По сравнению с приемом натощак, прием пирфенидона в любой лекарственной форме во время еды снижал C_{max} пирфенидона, причем при приеме пирфенидона в форме таблеток C_{max} снижалась немного меньше (на 40 %), чем при приеме капсул (на 50 %). Снижение частоты возникновения нежелательных явлений (тошнота и головокружение) наблюдалось у пациентов, получавших пирфенидон во время приема пищи, по сравнению с группой, применявшей пирфенидон натощак. Таким образом, пирфенидон 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.

Биотрансформация

Приблизительно 70–80 % пирфенидона метаболизируется посредством изофермента CYP1A2 с меньшим участием других изоферментов CYP, включая изоферменты CYP2C9, 2C19, 2D6 и 2E1. Исследования *in vitro* указывают на некоторую фармакологически значимую активность основного метаболита (5-карбокси-пирфенидон) в концентрациях, превышающих максимальные концентрации в плазме у пациентов с ИЛФ. Это может быть клинически значимым у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести, у которых концентрация 5-карбокси-пирфенидона в плазме крови повышена.

Элиминация

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 выводится в виде метаболита 5-карбокси-

пирфенидона (>95 % от выделенного), менее 1 % пирфенидона выводится с мочой в неизменном виде.

Почечная недостаточность

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 пирфенидон преимущественно метаболизируется до 5-карбокси-пирфенидона. Площадь под кривой «концентрация-время» от нуля до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$) 5-карбокси-пирфенидона была значительно выше у пациентов с нарушением функции почек средней ($p=0.009$) и тяжелой ($p<0.0001$) степени тяжести 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.

Степень тяжести почечной недостаточности	Статистика	$AUC_{0-\infty}$ (мг*ч/л)	
		Пирфенидон	5-карбокси-пирфенидон
Нормальная функция почек n=6	Среднее значение (СО)	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 значение (СО)	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)
Средняя n=6	Среднее значение (СО)	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 значение (СО)	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 p-значение против нормального значения = 1.00 (попарное сравнение с Бонферрони)

^b p-значение против нормального значения = 0.009 (попарное сравнение с Бонферрони)

^c p-значение против нормального значения <0.0001 (попарное сравнение с Бонферрони)

Экспозиция 5-карбокси-пирфенидона увеличивается в 3.5 раза или выше у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. Клинически значимая фармакодинамическая активность метаболита у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести не может быть исключена. Коррекция дозы пирфенидона у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести не требуется. Пирфенидон следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. Применение пирфенидона противопоказано пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести ($КК<30$ мл/мин) или с терминальной стадией болезни почек, требующей диализа (см. разделы 4.2 и 4.3).

Анализ популяционной фармакокинетики, проведенный в рамках четырех исследований у здоровых пациентов или пациентов с почечной недостаточностью и одного исследования у пациентов с ИЛФ, не выявил клинически значимого влияния возраста, пола или размера тела на фармакокинетику пирфенидона.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика пирфенидона и метаболита 5-карбоксии-пирфенидона сравнивали у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) и у пациентов с нормальной функцией печени. Результаты показали, что после однократного приема пирфенидона в дозе 801 мг (3x267 мг) у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести отмечалось среднее повышение экспозиции пирфенидона на 60 %. Пирфенидон следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести и тщательно наблюдать за признаками токсичности у пациентов, особенно, при одновременном приеме ингибиторов изофермента CYP1A2 (см. разделы 4.2 и 4.4). Применение пирфенидона противопоказано пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести или с терминальной стадией печеночной недостаточности (см. разделы 4.2 и 4.3).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

целлюлоза микрокристаллическая (102);

повидон К30;

кроскармеллоза натрия;

магния стеарат.

Пленочная оболочка:

поливиниловый спирт;

титана диоксид;

полиэтиленгликоль-3350;

тальк;

краситель индигокармин алюминиевый лак (E132).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В оригинальной упаковке (банке) при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Для дозировки 267 мг. По 90 или 270 таблеток в банке из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой завинчивающейся из полиэтилена высокой плотности и индукционным вкладышем из материала комбинированного картон/воск/Ал/ПЭ, с силикагелем в стике из фильтр-бумаги. На банку наклеивают этикетку.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

На картонную пачку наносят этикетку контроля первого вскрытия.

Для дозировки 801 мг. По 90 таблеток в банке из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой завинчивающейся из полиэтилена высокой плотности и индукционным вкладышем из материала комбинированного картон/воск/Ал/ПЭ, с силикагелем в стике из фильтр-бумаги. На банку наклеивают этикетку.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

На картонную пачку наносят этикетку контроля первого вскрытия.

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

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: 8 (499) 400 16 99; 8 (496) 218 19 19

Электронная почта: office1@rusbiopharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: 8 (800) 234 16 99

Электронная почта: pv@rusbiopharm.ru

Республика Беларусь

ООО «ФармАссистенс»

220131, г. Минск, ул. Гамарника 30, офис 404 (6 этаж)

Телефон: +375 29 640 42 86

Электронная почта: pv@pharmassistance.by

Республика Казахстан

ТОО АЛДИМЕД

050051, г. Алматы, микрорайон Самал 1, дом 1

Телефон: +7-727-263-27-34

Электронная почта: aldimed@mail.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «Медсервис.КГ»

720051, г. Бишкек, ул. Курманжан Датка, д. 131-133

Телефон: +996 312 36-90-39

Электронная почта: medservice.kg@mail.ru

Республика Армения

ООО «Рудиум Традинг»

г. Ереван, ул. Кочарян, д. 18/52

Телефон: +3 749 566 36 68

Электронная почта: rudiumtrading@gmail.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Пирфенидон ПСК доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>