

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

Эсбриет, 267 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Эсбриет, 801 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пирфенидон.

Эсбриет, 267 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Эсбриет, 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: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Эсбриет, 267 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от желтовато-белого до светло-желтого цвета. На одной стороне таблетки имеется гравировка «PFD».

Эсбриет, 801 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от серовато-коричневого до коричневатого-красного цвета. На одной стороне таблетки имеется гравировка «PFD».

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

Препарат Эсбриет показан к применению у взрослых с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Эсбриет должен начинать и контролировать квалифицированный врач, имеющий опыт диагностики и лечения ИЛФ.

Режим дозирования

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

- Дни 1-7: одна таблетка 267 мг 3 раза в день (801 мг/сутки)

- Дни 8-14: две таблетки 267 мг 3 раза в день (1602 мг/сутки)
- День 15 и далее: одна таблетка 801 мг (3 таблетки 267 мг) 3 раза в день (2403 мг/сутки)

Рекомендованная поддерживающая суточная доза препарата Эсбриет: 1 таблетка по 801 мг (3 таблетки 267 мг) 3 раза в день с пищей (всего 2403 мг/сутки).

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

Задержка приема или пропуск дозы

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

Желудочно-кишечные нарушения

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 пирфенидона 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, пациентов следует проинформировать о необходимости прервать лечение на 1-2 недели до разрешения симптомов.

Реакции фоточувствительности или сыпь

Пациентам с реакциями фоточувствительности либо с сыпью легкой или средней степени тяжести следует напомнить о необходимости использовать солнцезащитные средства днем и избегать пребывания на солнце (см. раздел 4.4). Дозу пирфенидона можно снизить до 801 мг/сутки (267 мг, 3 раза в день). Если сыпь сохраняется более 7 дней, терапию препаратом Эсбриет следует прервать на 15 дней с повторным повышением дозы до рекомендованной суточной, руководствуясь указанными выше рекомендациями.

Пациентов с реакциями фоточувствительности или сыпью тяжелой степени тяжести следует проинструктировать о необходимости прервать прием препарата и обратиться за медицинской помощью (см. раздел 4.4). После разрешения сыпи препарат Эсбриет 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

Коррекции дозы у пациентов в возрасте ≥ 65 лет не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью легкой степени тяжести коррекции дозы не требуется. Терапию препаратом Эсбриет следует проводить с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина (КК) 30-50 мл/мин). Не следует проводить терапию препаратом Эсбриет пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (КК < 30 мл/мин) или 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 Эсбриет в данной популяции. Не следует применять препарат Эсбриет 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 препарата Эсбриет у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

Таблетки препарата Эсбриет 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 препаратом Эсбриет, часто отмечалось повышение активности аминотрансфераз. Функциональные «печеночные» тесты (АЛТ, АСТ и билирубин) следует проводить до начала терапии препаратом Эсбриет, затем с интервалами один раз в месяц в первые 6 месяцев и далее с интервалами один раз в три месяца (см. раздел 4.8).

В случае повышения активности аминотрансфераз 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 Эсбриет 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 Эсбриет или прервать лечение. Как только показатели функции печени нормализуются, дозу препарата Эсбриет 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 препарата Эсбриет 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 аминотрансфераз от >3 до $<5 \times \text{ВГН}$ в сочетании с гипербилирубинемией или клиническими признаками или симптомами, характерными для поражения печени, терапию препаратом Эсбриет следует полностью прекратить и не возобновлять в дальнейшем.

При повышении активности аминотрансфераз до $\geq 5 \times \text{ВГН}$ терапию препаратом Эсбриет 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 Эсбриет 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 препарата Эсбриет не изучали у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести. Не следует применять препарат Эсбриет 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 Эсбриет. 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 препарата Эсбриет 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 Эсбриет следует немедленно прекратить. Если у пациента развился синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз или DRESS-синдром на фоне применения препарата, терапию препаратом Эсбриет нельзя возобновлять и следует полностью прекратить.

Ангионевротический отек/Анафилаксия

По данным пострегистрационного наблюдения у ряда пациентов в ходе лечения препаратом Эсбриет 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 Эсбриет. Лечение пациентов с ангионевротическим отеком и тяжелыми аллергическими реакциями осуществляется в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи. Препарат Эсбриет не следует применять у пациентов с ангионевротическим отеком или гиперчувствительностью, вызванными применением препарата Эсбриет в анамнезе (см. раздел 4.3).

Головокружение

Имеются сообщения о развитии головокружения в ходе лечения препаратом Эсбриет. Пациент должен оценить свою индивидуальную реакцию на препарат 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 или прекратить его применение.

Утомляемость

Имеются сообщения об утомляемости в ходе применения препарата Эсбриет (см. раздел 4.8). Пациент должен оценить свою индивидуальную реакцию на препарат 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 препаратом Эсбриет (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 препарата Эсбриет (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.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть по сути не содержит натрия.

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 препарата Эсбриет и флувоксамина (мощный ингибитор изофермента CYP1A2 с угнетающим влиянием на другие изоферменты CYP [CYP2C9, 2C19 и 2D6]) приводило к 4-кратному увеличению экспозиции пирфенидона у некурящих пациентов.

Препарат Эсбриет противопоказан пациентам при сопутствующем применении флувоксамина (см. раздел 4.3). Лечение флувоксамином необходимо прекратить до начала терапии препаратом Эсбриет и не принимать флувоксамин во время терапии препаратом Эсбриет 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 Эсбриет с мощными и селективными ингибиторами изофермента CYP1A2, дозу препарата Эсбриет следует снизить до 801 мг/сутки (1 таблетка 267 мг три раза в день). Следует проводить тщательное наблюдение за пациентами для выявления нежелательных реакций, связанных с терапией препаратом Эсбриет. При необходимости следует прекратить терапию препаратом Эсбриет (см. разделы 4.2 и 4.4).

Одновременное применение препарата Эсбриет и ципрофлоксацина (умеренного ингибитора изофермента CYP1A2) в дозе 750 мг приводило к повышению экспозиции пирфенидона на 81%. При невозможности избежать применения ципрофлоксацина в дозе 750 мг 2 раза в день, доза препарата Эсбриет должна быть снижена до 1602 мг в сутки (2 таблетки 267 мг три раза в день). Следует проявлять осторожность при одновременном

применении препарата Эсбриет и ципрофлоксацина в дозе 250 мг или 500 мг 1 или 2 раза в день, а также при одновременном применении препарата Эсбриет и других умеренных ингибиторов изофермента CYP1A2 (например, амиодарона, пропafenона).

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 препарата Эсбриет. Следует избегать сопутствующего применения мощных индукторов изофермента CYP1A2, в том числе курения, в ходе терапии препаратом Эсбриет, исходя из зарегистрированного взаимодействия с курением и его потенциала индуцировать изофермент CYP1A2. Пациентам необходимо рекомендовать прекратить прием мощных индукторов изофермента CYP1A2 и прекратить курение до и во время лечения пирфенидоном.

Сопутствующая терапия умеренными индукторами изофермента CYP1A2 (например, омепразолом) может теоретически привести к снижению концентрации пирфенидона в плазме крови.

Одновременное применение мощных индукторов изофермента CYP1A2 и других изоферментов CYP, участвующих в метаболизме пирфенидона (например, рифампицина), может привести к значительному снижению концентрации пирфенидона в плазме крови. Следует избегать одновременного применения данных лекарственных препаратов.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Отсутствуют данные о применении препарата Эсбриет у беременных женщин.

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

При введении высоких доз препарата (≥ 1000 мг/кг/сутки) у крыс продлевалась продолжительность гестации и снижалась жизнеспособность плода. В качестве меры

предосторожности предпочтительно избегать применения препарата Эсбриет 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 Эсбриет 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 Эсбриет оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. При лечении препаратом Эсбриет 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 препарата Эсбриет 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 лекарственного препарата Эсбриет 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 препарат Эсбриет в рекомендованной

дозе 2403 мг/сутки в трех объединенных опорных клинических исследованиях III фазы и в ходе пострегистрационного наблюдения.

Нежелательные реакции перечислены в соответствии с системно-органной классификацией. 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 ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Нежелательные реакции представлены в порядке убывания их серьезности.

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

Системно-органная 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 показателя билирубина в сыворотке вместе 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; зуд; эритема; сухость кожи; эритематозная сыпь; макулярная сыпь; зудящая сыпь	Часто
Синдром Стивенса-Джонсона ¹ ; токсический эпидермальный некролиз ¹ ; 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 препарата Эсбriet 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 лекарственного препарата 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.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

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 препарата Эсбриет 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 препаратом Эсбриет 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 препарат Эсбриет 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 препарат в дозе 2403 мг/сутки, медиана процентного снижения расчетной ФЖЕЛ от исходного уровня составила 73.9% в группе препарата Эсбриет 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 препарата Эсбриет и 45.6% в группе плацебо (диапазон: 25-81% и 21-94%, соответственно). В исследовании PIPF-004 у 2.4% пациентов в группе препарата Эсбриет 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 RPF-006 у 1.0% пациентов в группе препарата Эсбриет 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 RPF 004 процентное снижение расчетной ФЖЕЛ от исходного уровня до 72-й недели лечения было значимо меньше у пациентов, получавших препарат Эсбриет (N=174) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (N=174; p=0.001, ковариационный анализ ANCOVA). При проведении терапии препаратом Эсбриет 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 препарат Эсбриет, 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 RPF-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 препарат Эсбриет, 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 RPF-004 уменьшение дистанции в тесте 6МХ на ≥50 м отмечалось у 37% пациентов, получавших препарат Эсбриет по сравнению с 47% пациентов, получавших плацебо. В исследовании RPF-006 терапия препаратом Эсбриет (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 препаратом Эсбриет, снижалось процентное уменьшение расчетной ФЖЕЛ от исходного уровня до 24-й недели (p<0.001), до 36-й недели (p=0.011) и 48-й недели (p=0.005).

На 72-й неделе снижение ФЖЕЛ $\geq 10\%$ отмечалось у 23% пациентов, получавших препарат Эсбриет, 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 $\geq 10\%$, или смерть, или трансплантация легкого	39 (23%)	46 (27%)
Снижение $< 10\%$	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 препарат Эсбриет, 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 препаратом Эсбриет в дозе 2403 мг/сутки составил 7.8% по сравнению с 9.8% в группе плацебо (отношение рисков (ОР) 0.77 [95%-й доверительный интервал (ДИ), 0.47-1.28]).

В исследовании PIPF-016 сравнивали терапию препаратом Эсбриет в дозе 2403 мг/сутки и плацебо. Препарат Эсбриет 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 препарат Эсбриет (N=278), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (N=277; $p < 0.000001$, ковариационный анализ ANCOVA). Терапия препаратом Эсбриет 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 $\geq 10\%$ или летальный исход отмечались у 17% пациентов, получавших препарат Эсбриет, 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 $\geq 10\%$ или смерть	46 (17%)	88 (32%)
Снижение $< 10\%$	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 препарат Эсбриет, 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 препарат Эсбриет, 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 препаратом Эсбриет 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 препарат Эсбриет ($n=90$), 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 препаратом Эсбриет, наблюдалось снижение ФЖЕЛ, сопоставимое с таковым у пациентов, получавших препарат Эсбриет и включенных в post-hoc анализ объединенных клинических исследований PIPF-004, PIPF-006 и PIPF-016.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Прием препарата Эсбриет в капсулах с пищей приводит к большему снижению максимальной концентрации в плазме (C_{max}) (на 50%) и меньшему влиянию на площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) по сравнению с приемом препарата натощак. При приеме внутрь 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 препарата в любой лекарственной форме во время еды снижал C_{max} пирфенидона, причем при приеме препарата 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 препарат во время приема пищи, по сравнению с группой, применявшей препарат натощак. Таким образом, препарат Эсбриет рекомендуется принимать с пищей для снижения частоты тошноты и головокружения.

Абсолютная биодоступность пирфенидона у людей не определялась.

Распределение

Пирфенидон связывается с белками плазмы человека, преимущественно с альбумином сыворотки. Общий средний уровень связывания варьировал от 50% до 58% при концентрациях, наблюдаемых в клинических исследованиях (1-100 мкг/мл). Средний кажущийся объем распределения в равновесном состоянии после приема внутрь 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 приеме внутрь умеренно насыщаемый. В исследовании многократных доз по подбору дозы 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 здоровыми добровольцами старшего возраста средний кажущийся терминальный период полувыведения составлял примерно 2.4 часа. Примерно 80% пирфенидона после приема внутрь 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 неизмененном виде.

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью от легкой до тяжелой степени тяжести не обнаружено клинически значимых различий фармакокинетики пирфенидона по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Исходный препарат преимущественно 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 почечной недостаточностью 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-∞} (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-∞} = площадь под кривой «концентрация-время» от нуля до бесконечности.

^a р-значение против нормального значения =1.00 (попарное сравнение с Бонферрони)

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

^c р-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-карбокси-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 препарата Эсбриет противопоказано пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести или с терминальной стадией печеночной недостаточности (см. разделы 4.2 и 4.3).

5.3 Данные доклинической безопасности

Анализ доклинических данных, проведенный на основании стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при введении повторных доз, генотоксичности и канцерогенного потенциала, не выявил особых рисков для человека. В исследованиях токсичности повторных доз у мышей, крыс и собак наблюдалось увеличение массы печени, часто сопровождающееся центрилобулярной гипертрофией печени, обратимой после окончания терапии. В исследованиях канцерогенности у крыс и мышей наблюдалась повышенная частота развития опухолей печени. Полученные данные согласуются со сведениями об индукции микросомальных ферментов печени – эффектом, который не наблюдался у пациентов, получавших препарат Эсбриет. Данные результаты считаются неприменимыми к людям.

Статистически значимое увеличение частоты опухолей матки наблюдалось у самок крыс, получавших 1500 мг/кг/сутки, что в 37 раз превышает дозу для человека 2403 мг/сутки. Результаты механистических исследований показывают, что возникновение опухолей матки, вероятно, связано с хроническим дисбалансом дофамин-опосредованных половых гормонов с участием видоспецифического эндокринного механизма у крыс, который отсутствует у людей.

Исследования репродуктивной токсичности не выявили нежелательных эффектов на фертильность самцов и самок или постнатальное развитие потомства крыс, также не было выявлено тератогенности у крыс (1000 мг/кг/сутки) или кроликов (300 мг/кг/сутки). У животных наблюдался перенос пирфенидона и/или его метаболитов осуществляется через плаценту с возможной кумуляцией пирфенидона и/или его метаболитов в амниотической жидкости. При высоких дозах (≥ 450 мг/кг/сутки) у крыс удлинялся эстральный цикл, отмечалась высокая частота нерегулярных циклов. При высоких дозах (≥ 1000 мг/кг/сутки) у крыс удлинялась гестация и снижалась жизнеспособность плода. В ходе исследований у лактирующих крыс было выявлено, что пирфенидон и/или его метаболиты выделяются с молоком и могут в нем накапливаться.

Пирфенидон не продемонстрировал признаков мутагенной или генотоксической активности в стандартной группе тестов и не проявил мутагенности в тестах с ультрафиолетом (УФ). При тестировании под действием УФ пирфенидон оказывал фотокластогенный эффект в клетках легкого китайского хомячка.

Фототоксичность и зуд отмечались у морских свинок после введения внутрь пирфенидона и при воздействии ультрафиолетовых лучей спектра А и В (УФА/УФВ). Тяжесть фототоксических повреждений была минимизирована с помощью солнцезащитных средств.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Эсбриет, 267 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

целлюлоза микрокристаллическая;
кремния диоксид коллоидный (безводный);
повидон К30;
кроскармеллоза натрия;
магния стеарат.

Пленочная оболочка:

поливиниловый спирт;
титана диоксид (E171, С.І. 77891);
макрогол 3350 (полиэтиленгликоль 3350);
тальк;
краситель железа оксид желтый (E172, С.І. 77492);
может использоваться коммерчески доступная смесь Opadry II Yellow 85F220022 идентичного состава.

Эсбриет, 801 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

целлюлоза микрокристаллическая;
кремния диоксид коллоидный (безводный);
повидон К30;
кроскармеллоза натрия;
магния стеарат.

Пленочная оболочка:

поливиниловый спирт;

титана диоксид (E171, C.I. 77891);

макрогол 3350 (полиэтиленгликоль 3350);

тальк;

краситель железа оксид красный (E172, C.I. 77491);

краситель железа оксид черный (E172, C.I. 77499);

может использоваться коммерчески доступная смесь Opadry II Purple 85F200005
идентичного состава.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 90 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности (HDPE) белого цвета с закручивающейся крышкой из полиэтилена/полипропилена с защитой от вскрытия детьми и контролем первого вскрытия. Способ открывания флакона приведен на крышке в виде пиктограмм.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку. С целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

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

Попадание лекарственного препарата Эсбриет в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. Уничтожение неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности должно проводиться в соответствии с локальными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

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

тел./факс: + 41 61 68 6880192

www.roche.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Рош-Москва»

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

тел. +7 (495) 229 29 99

e-mail: moscow.reception@roche.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001998)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации: 20.03.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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