

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

Esbriet 267 mg филм-обложена таблета

Esbriet 801 mg филм-обложена таблета



1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Esbriet 267 mg филм-обложена таблета

Esbriet 801 mg филм-обложена таблета

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 267 mg pirfenidone.

Секоја филм-обложена таблета содржи 801 mg pirfenidone.

За целосна листа на ексципиенси, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложена таблета (таблета).

Esbriet 267 mg филм-обложените таблети се жолти, овални, приближно 1,3 x 0,6 cm, биконвексни филм-обложени таблети со втисната ознака "PFD".

Esbriet 801 mg филм-обложените таблети се кафеави, овални, приближно 2 x 0,9 cm, биконвексни филм-обложени таблети со втисната ознака "PFD".

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Esbriet е индициран за лекување на возрасни пациенти со лесна до умерена идиопатска пулмонална фиброза (ИПФ).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Лекувањето со Esbriet треба да се започне и да се надгледува од страна на специјалисти искусни во дијагностиката и лекувањето на ИПФ.

Дозирање

Возрасни

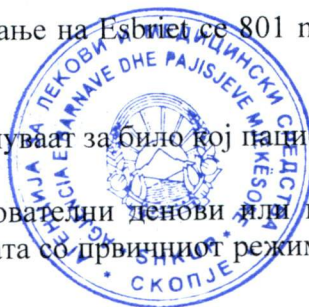
По започнување на терапијата, дозата треба да се титрира до препорачаната дневна доза од 2403 mg/дневно во период од 14 дена и тоа:

- 1. до 7. ден: доза од 267 mg администрирана три пати на ден (801 mg/ден)
- 8. до 14. ден: доза од 534 mg администрирана три пати на ден (1602 mg/ден)
- Од 15. ден натаму: доза од 801 mg администрирана три пати на ден (2403 mg/ден)

Препорачаната дневна доза на одржување на Esbriet се 801 mg три пати на ден земени со храна до вкупно 2403 mg/ден.

Дозите над 2403 mg/ден не се препорачуваат за било кој пациент (видете дел 4.9).

Пациентите кои во тек на 14 последователни денови или повеќе не примаат Esbriet треба повторно да ја започнат терапијата со првичниот режим на титрација од 2 недели до препорачаната дневна доза.



За прекин на лекувањето пократко од 14 последователни дена, дозата може да се продолжи од претходната препорачана дневна доза без титрација.

Прилагодување на дозата и други аспекти за безбедна употреба

Гастроинтестинални настани: Пациентите кои имаат интолеранција на терапијата поради гастроинтестинални несакани ефекти, треба да се потсетат да го земаат лекот со храна. Доколку симптомите продолжат, дозата на *pirfenidone* може да се намали на 267 mg - 534 mg два до три пати/ден со храна со повторно зголемување до препорачаната дневна доза во зависност од тоа како се толерира. Ако симптомите продолжат, на пациентите може да им се каже да го прекинат лекувањето од една до две недели за да се овозможи симптомите да се повлечат.

Реакции на фотосензитивност или осип: Пациентите кои имаат блага до умерена реакција на фотосензитивност или осип треба да се потсетат секојдневно да користат крема со фактор и да избегнуваат изложеност на сонце (видете го делот 4.4). Дозата на *pirfenidone* може да се намали на 801 mg дневно (267 mg три пати на ден). Ако осипот перзистира подолго од 7 дена, *Esbriet* треба да се прекине на 15 дена, со повторно зголемување на препорачаната дневна доза на истиот начин како во периодот на зголемување на дозата.

На пациентите кои имаат тешки реакции на фотосензитивност или осип треба да им се објасни да ја прекинат дозата и да побараат медицински совет (видете го делот 4.4). Откако осипот ќе се повлече, *Esbriet* може повторно да се воведи и дозата да се зголеми до ниво на препорачаната дневна доза според мислење на лекарот.

Хепатална функција: Во случај на значителен пораст на аланин и/или аспартат аминотрансферазите (ALT/AST) со или без пораст на билирубинот дозата на *pirfenidone* треба да се прилагоди или лекувањето да се прекине според упатствата наведени во делот 4.4.

Посебни популации

Стари лица

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти на возраст од 65 години и постари (видете го делот 5.2).

Хепатална дисфункција

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со блага до умерена хепатална дисфункција (на пр. Child-Pugh класа А и В). Меѓутоа, поради тоа што плазматските нивоа на *pirfenidone* може да бидат зголемени кај некои лица со блага до умерена хепатална дисфункција, потребна е претпазливост при третманот со *Esbriet* кај оваа популација. Терапијата со *Esbriet* не треба да се користи кај пациенти со тешка хепатална дисфункција или терминална хепатална болест (видете го делот 4.3, 4.4 и 5.2).

Ренална дисфункција

Не е неопходно прилагодување на дозата кај пациенти со блага ренална дисфункција. *Esbriet* треба да се користи внимателно кај пациенти со умерена (CrCl 30-50 ml/min) ренална дисфункција. Терапијата со *Esbriet* не треба да се користи кај пациенти со тешка ренална дисфункција (CrCl <30 ml/min) или терминална ренална болест за која е потребна дијализа (видете ги деловите 4.3 и 5.2).



Педијатриска популација

Не постои релевантна употреба на Esbriet кај педијатриска популација за индикација ИПФ.

Начин на давање

Esbriet е наменет за перорална употреба. Таблетите треба да се проголтаат цели со вода и со храна за да се намали можноста од гадење и вртоглавица (видете ги деловите 4.8 и 5.2).

4.3 Контраиндикации

- Хиперсензитивност на активната супстанција или на било кој од ексципиентите наведени во делот 6.1.
- Анамнеза за ангиоедем при примена на pirfenidone (видете дел 4.4).
- Истовремена употреба на fluvoxamine (видете дел 4.5).
- Тешка хепатална инсуфициенција или терминална хепатална болест (видете ги деловите 4.2 и 4.4).
- Тешка ренална инсуфициенција ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) или терминална ренална инсуфициенција со потреба од дијализа (видете ги деловите 4.2 и 5.2).

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Хепатална функција

Покачени вредности на трансаминазите било забележано кај пациенти третирани со Esbriet. Тестовите за хепаталната функција (ALT, AST и билирубин) треба да се спроведат пред започнување на третман со Esbriet, а потоа секој месец во тек на првите 6 месеци, како и потоа на секои 3 месеци (видете дел 4.8). Ако пациентот има покачување на аминотрансферазата >3 до ≤ 5 пати над ГГН без покачување на вредностите на билирубин и без симптоми или знаци на хепатално оштетување предизвикано од лекови по започнувањето на терапијата со Esbriet, треба да се исклучат други причинители и пациентот внимателно да се следи. Треба да се земе во предвид и прекинување на терапијата со други лекарства кои се поврзани со токсичност на црниот дроб. Ако е клинички соодветно, дозата на Esbriet треба да се намали или прекине. Откако тестовите за хепатална функција ќе се вратат во рамки на нормалните граници, дозата на Esbriet може да се покачи се до препорачаната дневна доза, ако се толерира.

Хепатално оштетување предизвикано од лекарства

Невообичаено, покачување на вредностите на ALT и AST биле поврзани со истовремено покачување на вредностите на билирубин. Случаи на тешко хепатално оштетување предизвикано од лекарства, вклучително и случаи со фатален исход, биле забележани пост-маркетиншки (отако лекот бил ставен во промет - види дел 4.8).

Дополнително на препорачаното редовно следење на тестовите на хепатална функција, кај пациенти кои пријавиле симптоми кои може да укажуваат на хепатално оштетување, вклучително замор, анорексија, абдоминален дискомфорт во горен десен дел од stomакот, темна урина или жолтица потребно е да се изведе брза клиничка процена и тестови за хепаталната функција.



Ако пациентот покаже покачување на аминотрансферазите > 3 до ≤ 5 пати над горната граница на нормала придружено со хипербилирубинемија или клинички знаци или симптоми кои укажуваат на хепатално оштетување Esbriet треба трајно да се прекине и лекот да не се дава повторно.

Ако пациентот покаже покачување на аминотрансфераза до ≥ 5 пати над горната граница на нормала, Esbriet треба трајно да се прекине и лекот да не се дава повторно.

Хепатална дисфункција

Кај субјекти со умерено оштетување на црниот дроб (т.е. Класа Б според Child-Pugh), изложеноста на pirfenidone била зголемена за 60%. Esbriet треба да се користи со претпазливост кај пациенти со претходно постоечко благо до умерено хепатално пореметување (т.е. класа А и Б од Child-Pugh) со оглед на потенцијалот за зголемена изложеност на pirfenidone. Пациентите треба внимателно да се следат за знаци на токсичност, особено ако истовремено земаат познат инхибитор на CYP1A2 (видете ги деловите 4.5 и 5.2). Esbriet не е испитуван кај лица со тешки хепатални нарушувања и не смее да се користи кај пациенти со тешко хепатално оштетување (видете го делот 4.3).

Реакција на фотосензитивност и осип

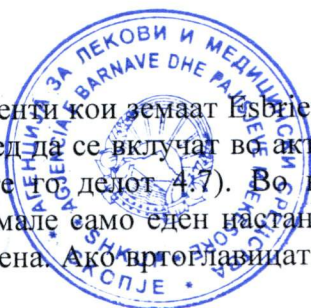
Изложеноста на директна сончева светлина (вклучувајќи и солариум) треба да се избегнува или да се минимизира за време на третманот со Esbriet. На пациентите треба да им се советува да користат крема за сончање, да носат облека што штити од изложување на сонце и да избегнуваат други лекови за кои е познато дека предизвикуваат фотосензитивност. На пациентите треба да да им се објасни да пријават симптоми на реакција на фотосензитивност или осип кај нивниот лекар. Тешки фотосензитивни реакции се невообичаени. Прилагодување на дозата или прекинување на привремениот третман може да биде неопходно кај лесни до тешки случаи на реакција на фотосензитивност или осип (видете го делот 4.2).

Ангиоедем/анафилакса

Пријавени се случаи на ангиоедем (некои од нив сериозни), како што е отекување на лицето, усните и/или јазикот, што можат да бидат поврзани со тешкотии при дишење или свирежи при употребата на Esbriet во постмаркетиншки услови. Исто така, пријавени се случаи на анафилактички реакции. Затоа, пациентите кои имаат знаци или симптоми на ангиоедем или тешки алергиски реакции по давањето на Esbriet треба веднаш да го прекинат лекувањето. Пациентите со ангиоедем или тешки алергиски реакции треба да се третираат според стандардна грижа. Esbriet не смее да се користи кај пациенти со историја на ангиоедем или хиперсензитивност предизвикан од Esbriet (видете го делот 4.3).

Вртоглавица

Пријавени се случаи на вртоглавица кај пациенти кои земаат Esbriet. Затоа, пациентите треба да знаат како реагираат на овој лек пред да се вклучат во активности кои бараат ментална будност или координација (видете го делот 4.7). Во клиничките студии, повеќето пациенти кои имале вртоглавица имале само еден настан, а повеќето случаи се разрешиле, со средно времетраење од 22 дена. Ако вртоглавицата не се подобри или



ако стане поизразена, потребно е прилагодување на дозата или дури и прекинување на Esbriet.

Замор

Пријавени се случаи на замор кај пациенти кои земаат Esbriet. Затоа, пациентите треба да знаат како реагираат на овој лек пред да се вклучат во активности кои бараат ментална будност или координација (видете го делот 4.7).

Губење на телесната тежина

Пријавени се случаи на губење на телесната тежина кај пациенти третирани со Esbriet (видете го делот 4.8). Лекарите треба да ја следат тежината на пациентот и, кога е соодветно, да поттикнат зголемен внес на калории доколку се смета дека губењето на тежината е од клиничко значење.

Хипонатремија

Забележана била хипонатремија кај пациенти третирани со Esbriet (види дел 4.8). Бидејќи симптомите за хипонатриемија може да бидат суптилни и маскирани со присуството на дополнителни заболувања, се препорачува редовно следење на релевантните лабораториски параметри, особено во присуство на симптоми и знаци на гадење, главоболка или вртоглавица (зашеметеност).

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Околу 70-80% од pirfenidone се метаболизира преку CYP1A2 со мал придонес од други CYP изоензими, вклучувајќи CYP2C9, 2C19, 2D6 и 2E1.

Користењето на сок од грејпфрут е поврзано со инхибиција на CYP1A2 и треба да се избегнува за време на третманот со pirfenidone.

Fluvoxamine и инхибитори на CYP1A2

Во една студија во фаза 1, истовременото давање на Esbriet и fluvoxamine (силен инхибитор на CYP1A2 со инхибиторни ефекти врз други изоензими на CYP [CYP2C9, 2C19 и 2D6]) резултирало со 4-кратно зголемување на изложеноста на pirfenidone кај непущачите.

Esbriet е контраиндициран кај пациенти со истовремена употреба на fluvoxamine (видете во делот 4.3). Fluvoxamine треба да се прекине пред започнувањето на терапијата со Esbriet и да се избегнува за време на терапијата со Esbriet поради намалениот клиренс на pirfenidone. Други терапии кои се инхибитори на CYP1A2 и еден или повеќе други CYP изоензими кои се вклучени во метаболизмот на pirfenidone (на пример, CYP2C9, 2C19 и 2D6) треба да се избегнуваат за време на третманот со pirfenidone.

Екстраполациите *in vitro* и *in vivo* покажуваат дека силните и селективни инхибитори на CYP1A2 (на пр. ciprofloxacin) имаат потенцијал да ја зголемат изложеноста на pirfenidone за приближно 2 до 4 пати. Доколку не може да се избегне истовремена употреба на Esbriet со силен и селективен инхибитор на CYP1A2, дозата на pirfenidone треба да се намали



на 801 mg дневно (267 mg, три пати на ден). Пациентите треба внимателно да се следат за појава на несакани реакции поврзани со терапијата со Esbriet. Ако е потребно, прекинете го Esbriet (видете ги деловите 4.2 и 4.4).

Истовременото давање на Esbriet и 750 mg ciprofloxacin (умерен инхибитор на CYP1A2) ја зголемува изложеноста на pirfenidone за 81%. Доколку давањето на ciprofloxacin во доза од 750 mg два пати на ден не може да се избегне, дозата на pirfenidone треба да се намали на 1602 mg дневно (534 mg, три пати на ден). Esbriet треба да се користи со претпазливост кога ciprofloxacin се употребува во доза од 250 mg или 500 mg еднаш или два пати на ден.

Esbriet треба да се користи со претпазливост кај пациенти третирани со други умерени инхибитори на CYP1A2 (на пр. amiodarone, propafenone).

Потребно е посебно внимание ако истовремено се користат инхибитори на CYP1A2 со моќни инхибитори на еден или повеќе други CYP изоензими кои се вклучени во метаболизмот на pirfenidone, како што се CYP2C9 (на пр. amiodarone, fluconazole), 2C19 (на пр. chloramphenicol) и 2D6 (на пр. fluoxetine, paroxetine).

Пушење цигари и индуктори на CYP1A2

Една студија во фаза 1 за испитување на интеракции го проценувала ефектот на пушењето на цигари (индуктор на CYP1A2) врз фармакокинетиката на pirfenidone. Изложеноста на pirfenidone кај пушачи била 50% од онаа кај непушачите. Пушењето има потенцијал да индуцира продукција на хепатални ензими и со тоа да го зголеми клиренсот на лекот и да ја намали изложеноста. Истовремена употреба на силни индуктори на CYP1A2 вклучувајќи го и пушењето на цигари треба да се избегнува за време на терапијата со Esbriet заради забележаната поврзаност помеѓу пушењето цигари и неговиот потенцијал за индуцирање на CYP1A2. Пациентите треба да се поттикнат да прекинат со употреба на силни индуктори на CYP1A2 и да престанат да пушат пред и за време на третманот со pirfenidone.

Во случај на умерени индуктори на CYP1A2 (на пример, omeprazole), истовремената употреба може теоретски да резултира со намалување на нивоата на pirfenidone во плазмата.

Истовременото давање на лекови кои делуваат како моќни индуктори на CYP1A2 и на другите CYP изоензими кои се вклучени во метаболизмот на pirfenidone (на пр., rifampicin) може да резултира со значително намалување на нивото на pirfenidone во плазма. Овие лекови треба да се избегнуваат секогаш кога е можно.

4.6 Плодност, бременост и доене

Бременост

Не постојат податоци за употребата на Esbriet кај бремени жени.

Кај животните, преминот на pirfenidone и/или неговите метаболити низ плацентата има потенцијал за акумулација на pirfenidone и/или неговите метаболити во амнионската течност.

При високи дози (≥ 1000 mg/kg/ден) кај стаорци настанало пролонгирање на бременоста и помало преживување на фетусот.



Како мерка на претпазливост, препорачливо е да се избегнува употреба на Esbriet за време на бременоста.

Доење

Не е познато дали pirfenidone или неговите метаболити се излачуваат во мајчиното млеко. Достапните фармакокинетски податоци кај животните покажале екскреција на pirfenidone и/или неговите метаболити во млекото со потенцијал за акумулација на pirfenidone и/или неговите метаболити во млекото (видете го делот 5.3). Не може да се исклучи постоење на ризик за доенчето.

Треба да се донесе одлука дали да се прекине доењето или да се прекине терапијата со Esbriet, земајќи ја во предвид корисноста од доењето за детето и корисноста од терапијата со Esbriet за мајката.

Плодност

Не се забележани негативни ефекти врз плодноста во претклинички студии (видете го делот 5.3).

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Esbriet може да предизвика вртоглавица и замор, што може да има умерено влијание врз способноста за возење или управување со машини, па затоа пациентите треба да бидат претпазливи при возење или ракување со машини ако ги почувствуваат овие симптоми.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

Најчесто пријавени несакани реакции за време на клиничко испитување со Esbriet во доза од 2.403 mg/ден во споредба со плацебо биле гадење (32,4% наспроти 12,2%), осип (26,2% наспроти 7,7%), дијареа (18,8% наспроти 14,4%), замор (18,5% наспроти 10,4%), диспепсија (16,1% наспроти 5,0%), намален апетит (20,7% наспроти 8,0%), главоболка (10,1% наспроти 7,7%) и реакција на фотосензитивност (9,3% наспроти 1,1%).

Табеларна листа на несакани реакции

Безбедноста на Esbriet е проценета во клинички студии, кои вклучиле 1.650 волонтери и пациенти. Повеќе од 170 пациенти биле испитувани во отворени студии повеќе од пет години, а некои до 10 години.

Табела 1 ги прикажува несаканите реакции пријавени со фреквенција од $\geq 2\%$ кај 623 пациенти кои примале Esbriet во препорачаната доза од 2.403 mg/ден во три клучни студии во фаза 3 чии резултати биле групирани заедно. Несаканите реакции од постмаркетиншкото искуство исто така се наведени во Табела 1. Несаканите реакции се прикажани според Систем Орган Класа и во рамките на секоја фреквентна група [Многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), невообичаени ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$), непознати (не може да се процени од достапните податоци)]. Несаканите реакции се прикажани така што најсериозните се прикажани први.

Табела 1. Несакани реакции според фреквенција на систем, орган, класа и MedDRA

Инфекции и инфестации

Табела 1. Несакани реакции според фреквенција на систем, орган, класа и MedDRA	
Многу чести	Горнореспираторни инфекции
Чести	Уринарни инфекции
Крвни и лимфатични пореметувања	
Ретки	Агранулоцитоза ¹
Пореметувања на имунолошки систем	
Невообичаени	Ангиедем ¹
Непознати	Анафилаксија ¹
Пореметувања на метаболизам и исхрана	
Многу чести	намалена телесна тежина; намален апетит
Невообичаени	Хипонатриемија ¹
Психијатриски пореметувања	
Многу чести	Несоница
Пореметувања на нервен систем	
Многу чести	Главоболка, вртоглавица
Чести	Поспаност; дисгеузија; летаргија
Васкуларни пореметувања	
Чести	Топли бранови
Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања	
Многу чести	Диспнеа; кашлица;
Чести	Продуктивна кашлица
Гастроинтестинални пореметувања	
Многу чести	Диспепсија, гадење, дијареа, болест на гастроезофагеален рефлукс; повраќање, констипација
Чести	Абдоминална дистензија; абдоминален дискомфорт; болка во горен абдомен; дискомфорт во желудникот; гастритис; опстипација; флатуленција
Хепатобилијарни пшореметувања	
Чести	Пораст на ALT; пораст на AST; пораст на ГГТ
Невообичаени	Пораст на вкупен серумски билирубин во комбинација со пораст на ALT и AST ¹ Хепатално оштетување поттикнато од лекарства ²
Кожа и супкутани ткивни пореметувања	
Многу чести	Осип
Чести	Реакција на фотосензитивност пруритус; еритем; сува кожа; еритематозен осип; макуларен осип; пруритичен осип
Мускулоскелетни пореметувања и пореметувања на сврзно ткиво	
Многу чести	Артралгија
Чести	Миалгија,
Општи пореметувања и состојби на местото на давање на лекот	
Многу чести	Замор
Чести	Астенија; несрцева брдна болка
Повреди, труења и компликации на процедури	
Чести	Изгореници од сонце

¹ Откриени при постмаркетиншко следење

² Случаеви на тешко оштетување на хепатот предизвикано од лекарства, вклучително случаеви со фатален исход биле забележани во пост-маркетиншкото иследување (види дел 4.3 и 4.4.)

Опис на селектирани несакани реакции

Намален апетит

За време на регистрациските клинички испитувања, случаевите со намален апетит биле лесно менаџирани и генерално не биле поврзани со значителни последици. Невообичаено, случаи со намален апетит биле поврзани со значително губење на тежината и за нив била потребна медицинска интервенција.

Пријавување на сомнеж за несакани реакции

По добивање на одобрение за ставање на лек во промет, значајно е да се пријавуваат сомнежи за несакани реакции предизвикани од лекот. Со пријавување на сомнителни реакции се овозможува континуирано следење на односот корист/ризик од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (МАЛМЕД) (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1, Скопје) или по електронски пат преку веб страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Постои ограничено клиничко искуство со предозирање. Повеќекратни дози на pirfenidone до вкупна доза од 4,806 mg/ден биле давани како шест капсули од 267 mg три пати на ден кај здрави возрасни волонтери во период кога дозата се зголемувала во тек на 12 дена. Несаканите реакции биле благи, минливи и во согласност со најчесто пријавени несакани реакции за pirfenidone.

Во случај на сомневање за предозирање, треба да се обезбеди супортивна медицинска нега вклучувајќи следење на виталните знаци и внимателно следење на клиничката состојба на пациентот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: имуносупресиви, други имуносупресиви, АТС код: L04AX05

Механизмот на дејство на pirfenidone не е целосно познат. Сепак, достапните податоци укажуваат на тоа дека pirfenidone има и антифибротични и антиинфламаторни својства во различни in vitro системи и животински модели на пулмонална фиброза (фиброза индуцирана од bleomycin и после трансплантација).

ИПФ е хронична фибротична и воспалителна пулмонална болест засегната од синтезата и ослободувањето на проинфламаторни цитокини, вклучувајќи фактор-алфа на туморска некроза (TNF α) и интерлеукин 1 бета (IL 1 β), при што pirfenidone се покажа дека ја намалува акумулацијата на инфламаторните клетки како одговор на разни стимули.

Pirfenidone ја намалува пролиферацијата на фибробластите, производството на протеини и цитокини поврзани со фиброза и зголемената биосинтеза и акумулација на екстрацелуларниот матрикс кој се создава како одговор на цитокинските фактори за раст, како што се трансформирачкиот фактор на раст-бета (TGF β) и тромбоцитниот фактор на раст (PDGF).



Клиничка ефикасност

Клиничката ефикасност на Esbriet била проучена во четири мултицентрични, рандомизирани, двојно слепи, плацебо контролирани, фаза 3 студии кај пациенти со ИПФ. Три студии во фаза 3 (PIPF 004, PIPF 006 и PIPF-016) биле мултинационални, а една (SP3) била спроведена во Јапонија.

PIPF-004 и PIPF 006 го споредуваат третманот на Esbriet 2.403 mg/ден со плацебо. Студиите биле речиси идентични во дизајнот, со неколку исклучоци, вклучувајќи група на средна доза (1.197 mg/ден) во PIPF-004. Во двете студии третманот бил применет три пати на ден во период од најмалку 72 недели. Примарната крајна цел во двете студии била промената од основно ниво до 72 недела во проценти од предвиден форсиран витален капацитет (анг. forced vital capacity, FVC).

Во студијата PIPF 004, опаѓањето на процентот на предвиден FVC од почетната вредност во 72-та недела на третманот било значително намалено кај пациенти кои примале Esbriet (N = 174) во споредба со пациенти кои примале плацебо (N = 174; p = 0,001, ANCOVA ранг). Третманот со Esbriet, исто така, значително го намалил опаѓањето на процентот на предвиден FVC од почетната вредност во неделите 24 (p=0,014), 36 (p<0,001), 48 (p<0,001) и 60 (p<0,001). Во 72-та недела, кај 20% од пациентите кои примале Esbriet, во споредба со 35% кои примале плацебо, се забележува пад од основната вредност во проценти на предвиден FVC од $\geq 10\%$ (праг кој укажува на ризикот од морталитет кај ИПФ) (Табела 2).

Табела 2.

Категориска процена на промена од почетната вредност до 72-та недела во проценти на предвиден FVC во студијата PIPF-004

	Pirfenidone 2.403 mg/ден (N = 174)	плацебо (N = 174)
Опаѓање на $\geq 10\%$ или смрт или белодробна трансплантација	35 (20%)	60 (34%)
Опаѓање под 10%	97 (56%)	90 (52%)
Без опаѓање (FVC промена >0%)	42 (24%)	24 (14%)

Иако не постоела разлика помеѓу пациентите кои примале Esbriet во споредба со плацебо во промената од почетната вредност до 72-та недела во растојанието поминато за време на тестот со пешачење од шест минути (анг. six minute walk test, 6MWT) од страна на претходно специфицираниот ранг ANCOVA, во една ад хок анализа, 37% од пациентите кои примале Esbriet покажале пад од ≥ 50 m во растојанието при 6MWT, во споредба со 47% од пациентите кои примале плацебо во PIPF-004.

Во студијата PIPF 006, третманот со Esbriet (N = 174) не го намалил падот на процентот на предвидениот FVC од почетната вредност во 72-та недела во споредба со плацебо (N=173; p=0,501). Сепак, третманот со Esbriet го намалил падот на процентот на предвиден FVC од почетната вредност во 24-та (p<0,001), 36-та (p=0,011) и 48-та (p=0,005) недела. Во 72-та недела, пад на FVC од $\geq 10\%$ бил забележан кај 23% од пациентите кои примале Esbriet и кај 27% кои примале плацебо (Табела 3).

Табела 3. Категориска процена на промена од почетната вредност до 72-та недела во проценти на предвиден FVC во студијата PIPF-006

	Pirfenidone 2.403 mg/ден (N = 171)	плацебо (N = 173)
Опаѓање на $\geq 10\%$ или смрт или белодробна трансплантација	39 (23%)	46 (27%)
Опаѓање под 10%	88 (52%)	89 (51%)
Без опаѓање (FVC промена $>0\%$)	44 (26%)	38 (22%)

Опаѓањето на растојанието при 6MWT од почетната вредност до 72-та недела било значително намалено во споредба со плацебо во студијата PIPF-006 ($p < 0,001$, ранг ANCOVA). Дополнително, при ад хок анализа, 33% од пациентите кои примале Esbriet покажале пад од ≥ 50 m на растојанието при 6MWT, во споредба со 47% од пациентите кои примале плацебо во PIPF-006.

Во збирната анализа на преживувањето кај PIPF-004 и PIPF-006, стапката на смртност кај групата која примала Esbriet 2.403 mg/ден била 7,8% во споредба со 9,8% кај плацебо (HR 0,77 [95% CI, 0,47-1,28]).

Студијата PIPF-016 го споредувала третманот со Esbriet 2.403 mg/ден со плацебо. Третманот бил даван три пати на ден во тек на 52 недели. Примарната крајна цел била промената од почетната вредност до 52-та недела во проценти на предвидениот FVC. Кај вкупно 555 пациенти, средниот базичен процент на предвиден FVC и % DLco биле 68% (опсег: 48-91%) и 42% (опсег: 27-170%), соодветно. Два проценти од пациентите имале проценти на предвиден FVC под 50%, а 21% од пациентите имале процент предвиден DLco под 35% од базната линија.

Во студијата PIPF-016, опаѓањето на процентот на предвиден FVC од почетната вредност во 52-та недела од третманот било значително намалено кај пациенти кои примале Esbriet (N = 278) во споредба со пациенти кои примале плацебо (N=277; $p < 0,000001$, ранг ANCOVA). Третманот со Esbriet, исто така, значително го намалил падот на процентот на предвидениот FVC од почетната вредност во неделите 13 ($p < 0,000001$), 26 ($p < 0,000001$) и 39 ($p = 0,000002$). Во 52-та недела, падот од почетната вредност во проценти на предвиден FVC од $\geq 10\%$ или смрт е забележан кај 17% од пациентите кои примале Esbriet во споредба со 32% кои примале плацебо (Табела 4).

Табела 4. Категориска процена на промена од почетната вредност до 52-та недела во проценти на предвиден FVC во студијата PIPF-016

	Pirfenidone 2.403 mg/ден (N = 278)	Плацебо (N = 277)
Опаѓање од $\geq 10\%$ или смрт	46 (17%)	88 (32%)
опаѓање помало од 10%	169 (61%)	162 (58%)
Без опаѓање (FVC промена $>0\%$)	63 (23%)	27 (10%)

Падот на растојанието при 6MWT од почетната вредност до 52-та недела бил значително помал кај пациенти кои примале Esbriet во споредба со пациенти кои примале плацебо во PIPF-016 ($p = 0,036$, ранг ANCOVA); 26% од пациентите кои примале Esbriet покажале пад од ≥ 50 m во растојание при 6MWT во споредба со 36% од пациентите кои примале плацебо.

Во однапред утврдена збирна анализа на студии PIPF-016, PIPF-004 и PIPF-006 на 12-тиот месец, смртноста од сите причини била значително помала кај групата Esbriet 2.403 mg/ден (3,5%, 22 од 623 пациенти) во споредба со плацебо (6,7%, 42 од 624

пациенти), што резултира со 48% намалување на ризикот од смртност од сите причини во првите 12 месеци (HR 0.52 [95% CI, 0,31-0,87], $p = 0.0107$).

Студијата (SP3) кај пациенти од Јапонија споредувала 1.800 mg на ден pirfenidone (споредлива со 2.403 mg/ден во САД и европските популации на RPF 004/006 на тежински-нормализирана основа) со плацебо ($N = 110$, $N = 109$, соодветно). Третманот со pirfenidone значително го намалил просечниот пад на виталниот капацитет (VC) во 52 недела (примарна крајна точка) во споредба со плацебо ($0,09 \pm 0,02$ l наспроти $0,16 \pm 0,02$ l, соодветно, $p = 0,042$).

Педијатриска популација

Европската агенција за лекови ја иззема обврската да се достават резултатите од студиите со Esbriet во сите подгрупи на педијатриската популација со ИПФ (видете во делот 4.2 за информации за педијатриска употреба).

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Давањето на капсулите на Esbriet со храна доведува до големо намалување на C_{max} (за 50%) и помал ефект врз AUC (area under the curve), во споредба со состојбата на гладно. По перорална администрација на единечна доза од 801 mg кај здрави постари возрасни волонтери (50-66 години) по оброк, стапката на апсорпција на pirfenidone се забавила, додека AUC во состојба по оброк била приближно 80-85% од забележаната AUC во состојба на гладно. Била демонстрирана биоеквивалентност во состојба на гладно кога се споредува таблетата од 801 mg со три 267 mg капсули. По оброк таблетата од 801 mg ги исполнувала критериумите за биоеквиваленција врз основа на мерењата на AUC во споредба со капсулите, додека 90% од интервалите на доверба за C_{max} (108,26% - 125,60%) малку ја надминале горната граница на стандардната биоеквиваленција (90% CI: 80,00% - 125,00%). Ефектот на храната врз оралниот AUC на pirfenidone бил сличен помеѓу формулациите на таблетата и капсулата. Во споредба со состојбата на гладно, давањето на било која формулација со храна го намалува C_{max} на pirfenidone, со тоа што таблетата Esbriet го намалува C_{max} малку помалку (за 40%) од капсулите Esbriet (за 50%). Била забележана намалена инциденца на несакани дејства (гадење и вртоглавица) кај нахранети субјекти кога се споредува со групата на гладно. Затоа, се препорачува лекот да се дава со храна за да се намали инциденцата на гадење и вртоглавица.

Апсолутната биорасположивост на pirfenidone не е утврдена кај луѓето.

Дистрибуција

Pirfenidone се врзува за хуманите плазма протеини, првенствено за серумскиот албумин. Свкупното средно врзување се движело од 50% до 58% во концентрации забележани во клинички студии (1 до 100 $\mu\text{g/ml}$). Средниот очигледен волумен на дистрибуција во стабилна состојба е приближно 70 l, што укажува на тоа дека дистрибуцијата на pirfenidone во ткивата е скромна.

Биотрансформација

Околу 70-80% од pirfenidone се метаболизира преку CYP1A2 со мал придонес од други CYP изоензими, вклучувајќи CYP2C9, 2C19, 2D6 и 2E1. Податоците за *in vitro* укажуваат некоја фармаколошки релевантна активност на главниот метаболит (5

карбокси-pirfenidone) во концентрации поголеми од највисоките плазма концентрации кај пациенти со ИПФ. Ова може да стане клинички релевантно кај пациенти со умерено бубрежно оштетување, каде што се зголемува изложеноста на плазма на 5-carboxy-pirfenidone.

Елиминација

Оралниот клиренс на pirfenidone се чини дека има мала заситеност. Во една студија со повеќекратна доза, со дози во различен опсег кај здрави постари возрасни пациенти, со дози од 267 mg до 1.335 mg три пати на ден, средниот клиренс се намалил за приближно 25% при доза од над 801 mg три пати на ден. По давањето на единечна доза на pirfenidone кај здрави постари возрасни лица, средниот очигледен терминален елиминациски полуживот бил приближно 2,4 часа. Околу 80% од перорално администрираната доза на pirfenidone се елиминира преку урината во рок од 24 часа од дозирањето. Поголемиот дел од pirfenidone се излачува како 5-carboxy-pirfenidone метаболит (> 95% од обновениот), при што помалку од 1% од pirfenidone се излачува непроменет во урината.

Посебни популации

Хепатално оштетување

Фармакокинетиката на pirfenidone и 5-carboxy-pirfenidone метаболитот се споредува кај лица со умерено оштетување на црниот дроб (класа Б според Child Pugh) и кај субјекти со нормална хепатална функција. Резултатите покажаа дека имало просечно зголемување од 60% на изложеноста на pirfenidone по единечна доза од 801 mg pirfenidone (3 x 267 mg капсула) кај пациенти со умерено хепатално оштетување. Pirfenidone треба да се користи со претпазливост кај пациенти со лесна до умерена хепатална инсуфициенција и пациентите треба внимателно да се следат за знаци на токсичност, особено ако истовремено земаат познат CYP1A2 инхибитор (видете во деловите 4.2 и 4.4). Esbriet е контраиндициран кај тешки оштетувања на црниот дроб и заболување на црниот дроб во терминална фаза (видете во деловите 4.2 и 4.3).

Бубрежно оштетување

Не биле забележани клинички релевантни разлики во фармакокинетиката на pirfenidone кај лица со лесна до тешка ренална инсуфициенција во споредба со субјекти со нормална ренална функција. Матичната супстанција претежно се метаболизира до 5-carboxy-pirfenidone. Средната (SD) AUC_{0-∞} на 5-carboxy-pirfenidone била значително повисока кај групите со умерено (p = 0,009) и тешко (p < 0,0001) бубрежно оштетување отколку во групата со нормална бубрежна функција: 100 (26,3) mg•h/L и 168 (67,4) mg•h/L во споредба со 28,7 (4,99) mg•h/L соодветно.



Група на бубрежна болест	Статистика	AUC _{0-∞} (mg•hr/L)	
		Pirfenidone	5-Carboxy-Pirfenidone
Нормална n = 6	Средна вредност (SD) Медијана (25 -75)	42,6 (17,9) 42,0 (33,1–55,6)	28,7 (4,99) 30,8 (24,1–32,1)
Блага n = 6	Средна вредност (SD) Медијана (25 -75)	59,1 (21,5) 51,6 (43,7–80,3)	49,3 ^a (14,6) 43,0 (38,8–56,8)
Умерена n = 6	Средна вредност (SD) Медијана (25 -75)	63,5 (19,5) 66,7 (47,7–76,7)	100 ^b (26,3) 96,3 (75,2–123)
Тешка n = 6	Средна вредност (SD) Медијана (25 -75)	46,7 (10,9) 49,4 (40,7–55,8)	168 ^c (67,4) 150 (123–248)

AUC_{0-∞} = област под кривата - концентрација за одредено време од нулто време до бесконечност

^a p-вредност наспроти нормално = 1,00 (спарена споредба со Bonferroni)

^b p-вредност наспроти нормално = 0,009 (спарена споредба со Bonferroni)

^c p-вредност наспроти нормално < 0,0001 (спарена споредба со Bonferroni)

Изложеноста на 5-carboxy-pirfenidone се зголемува за 3,5 пати или повеќе кај пациенти со умерено бубрежно оштетување. Клиничка релевантна фармакодинамска активност на метаболитот кај пациенти со умерено бубрежно оштетување не може да се исклучи. Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со блага бубрежна инсуфициенција кои примаат pirfenidone. Pirfenidone треба да се користи со претпазливост кај пациенти со умерено бубрежно оштетување. Употребата на pirfenidone е контраиндицирана кај пациенти со тешко бубрежно оштетување (CrCl <30 ml/min) или терминална фаза на ренална болест за која е потребна дијализа (видете во делот 4.2 и 4.3).

Популационите фармакокинетски анализи од 4 студии кај здрави субјекти или лица со бубрежно оштетување и една студија кај пациенти со ИПФ не покажале клинички релевантен ефект на возраста, полот или големината на телото врз фармакокинетиката на pirfenidone.

5.3 Претклинички податоци за безбедност

Неклиничките податоци не покажуваат посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционални студии за безбедносна фармакологија, токсичност со повторени дози, генотоксичност и канцероген потенцијал.

Во студиите за токсичност со повторени дози, забележани се зголемување на телесната тежина кај глвци, стаорци и кучиња; ова често било придружено со хепатална центрилобуларна хипертрофија. По прекинување на третманот состојбата била реверзибилна. Зголемена инциденца на туморите на прниот дроб била забележана кај студии за канцерогеност спроведени кај стаорци и глвци. Овие хепатални наоди се конзистентни со индукција на хепатални микросомални ензими, ефект кој не е забележан кај пациенти кои примаат Esbriet. Овие наоди не се сметаат за релевантни за луѓето.

Статистички значајно зголемување на туморите на матката било забележано кај женските стаорци кои добивале по 1.500 mg/kg ден. 37 пати повеќе од дозата кај човек од 2.403 mg/ден. Резултатите од механичките студии покажуваат дека појавата на

тумори на матката најверојатно се поврзани со хронична нерамнотежа на полов хормон посредуван од допамин, вклучувајќи ендокрин механизам специфичен за видот кај стаорци кој не е присутен кај луѓето.

Студиите за репродуктивна токсикологија не покажале негативни ефекти врз плодноста кај мажите и кај женките или во постнаталниот развој на потомството кај стаорци и немало докази за тератогеност кај стаорци (1000 mg/kg/ден) или зајаци (300 mg/kg/ден). Кај животните, преминот на pirfenidone и/или неговите метаболити низ плацентата се јавува со потенцијал за акумулација на pirfenidone и/или неговите метаболити во амнионската течност. Во високи дози (≥ 450 mg/kg/ден) стаорците имале продолжување на естрогениот циклус и висока инциденца на нерегуларни циклуси. Во високи дози (≥ 1000 mg/kg/ден) стаорците имале пролонгирање на гестацијата и помало преживување на фетусот. Студиите кај стаорци кои дојат покажуваат дека pirfenidone и/или неговите метаболити се излачуваат во млекото со потенцијал за акумулација на pirfenidone и/или неговите метаболити во млекото.

Pirfenidone не покажал никакви индикации за мутагени или генотоксични активности во стандардна батерија на тестови и кога бил тестиран со ултравиолетови зраци, ефектот не бил мутаген. При тестирање под УВ-изложеност, pirfenidone бил позитивен во фотокластоген тест во клетките на белите дробови на кинески хрчак.

Фототоксичноста и иритацијата се забележани кај заморчињата по орална администрација на pirfenidone и со изложување на UVA/UVB светлина. Тежината на фототоксичните лезии била минимизирана со примена на крема со заштитен фактор.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Таблетно јадро

Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натриум
Повидон К30
Колоидна безводна силика
Магнезиум стеарат

Обвивка на таблетата

Поливинил алкохол
Титан диоксид (E171)
Макрогол 3350
Талк

267 mg таблети

Жолт железен оксид (E172)

801 mg таблети

Црвен железен оксид (E172)
Црн железен оксид (E172)

6.2 Инкопатибилност

Не е применливо.



6.3 Рок на траење

267 mg таблети и 801 mg таблети
4 години за шише

6.4 Начин на чување

Овој лек не бара посебни услови на чување.

6.5 Природа и содржина на пакување

Шише од полиетилен со висока густина (HDPE), со безбедносен затварач за деца.

Големина на пакување

267 mg филм-обложени таблети

1 шише кое содржи 90 филм-обложени таблети

801 mg филм-обложени таблети

1 шише кое содржи 90 филм-обложени таблети

6.6 Посебни мерки на претпазливост за употреба и ракување со лек

Нема посебни барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

РОШ Македонија ДООЕЛ Скопје, ул. Максим Горки бр. 13, тел 02 3 3103 500

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Esbriet (pirfenidone) 267 mg филм-обложена таблета: 11-1988/2 од 21.08.2020

Esbriet (pirfenidone) 801 mg филм-обложена таблета: 11-1989/2 од 21.08.2020

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

Esbriet (pirfenidone) 267 mg филм-обложена таблета: 11-1988/2 од 21.08.2020

Esbriet (pirfenidone) 801 mg филм-обложена таблета: 11-1989/2 од 21.08.2020

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јули 2021 година

