

ესბრიეტი®

პირფენიდონი

1. აღწერა

1.1 წამლის თერაპიული / ფარმაკოლოგიური კლასი

ATC code: L04AX05

1.2 დოზირების ფორმის ტიპი

შემოგარსული ტაბლეტი

1.3 მიღების მეთოდი

პერორალური მიღება

1.4 განაცხადი სტერილობის და რადიოაქტიურობის შესახებ

არ არის ინფორმაცია

1.5 თვისობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

აქტიური ნივთიერება : პირფენიდონი

შემოგარსული ტაბლეტები რომელიც შეიცავს 267 მგ, 534მგ, და 801მგ პირფენიდონს

დამხმარე ნივთიერებები: ადგილობრივი რეგისტრაციის მიხედვით

2. კლინიკური მახასიათებლები

2.1 თერაპიული ჩვენება

ესბრიეტი ინიშნება ფილტვების იდიოპათიური ფიბროზის სამკურნალოდ (IPF).

2.2 დოზირება და მიღების წესი

მიღების მეთოდი

ესბრიეტი მიიღება ©))))))))) მთლიანი აბების სახით, წყლის დაყოფებით და საკვებთან ერთად, რათა შემცირდეს გულისრევის და თავბრუსხვევის ალბათობა (იხილეთ სექცია 2.6 არასასურველი ეფექტები და 3.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები).

პოზოლოგია

მოზრდილები

ესბრიეტის რეკომენდებული დღიური დოზა IPF-ის მქონე პაციენტებისთვის არის 801მგ 3-ჯერ დღეში საკვებთან ერთად , სრული დღიური დოზა შეადგენს 2403 მგ/დღეში.

მკურნალობის დაწყებისას, დოზა ტიტრირებული უნდა იყოს რეკომენდებულ დღიურ დოზამდე 2403 მგ/დღეში 14 დღის განმავლობაში შემდეგნაირად:

- 1 – 7 დღე: 267 მგ დღეში სამჯერ (801 მგ / დღეში);
- 8 – 14 დღე: 534 მგ დღეში სამჯერ (1602 მგ / დღეში)
- მე-15 დღიდან: 801 მგ დღეში სამჯერ (2403 მგ / დღეში)

2403 მგ-ზე მაღალი დოზების მიღება დღეში არ არის რეკომენდებული ნებისმიერი პაციენტისთვის. (იხ. სექცია 2.7 დოზის გადაჭარბება). პაციენტებმა, რომლებმაც გამოტოვეს ესბრიეტით მკურნალობის 14 თანმიმდევრული დღე ან უფრო მეტი, ხელახლა უნდა დაიწყონ მკურნალობა სანყისი 2 კვირიანი ტიტრირების რეჟიმის გავლით რეკომენდებული დღიური დოზის შესაბამისად.

მკურნალობის შეწყვეტის შემთხვევაში არანაკლებ 14 დღის განმავლობაში ზედიზედ, დოზა შეიძლება განახლდეს წინა რეკომენდებული დღიური დოზით ტიტრირების გარეშე.

დოზის კორექცია და სხვა საკითხები

გასტროინტესტინური მოვლენები : იმ პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ მგრძობელობა თერაპიის მიმართ გასტროინტესტინური გვერდითი მოვლენების გამო, პაციენტებს უნდა შეახსენონ მიიღონ სამკურნალო საშუალება საკვებთან ერთად. თუ სიმპტომები კვლავ გრძელდება, ესბრიეტის მიღება შეიძლება შემცირდეს 267 მგ-დან - 534

მგ-მდე 2-3-ჯერ / დღეში საკვებთან ერთად ამტანობის მიხედვით რეკომენდებული დღიური დოზის განმეორებითი ესკალაციით.
თუ სიმპტომების არსებობა კვლავ გრძელდება, პაციენტს შეიძლება მისცენ მითითება შეწყვიტოს მკურნალობა 1 დან 2 კვირამდე სიმპტომების მოხსნის მიზნით.

ფოტომგრძობელობის რეაქციები ან გამონაყარი: პაციენტები, რომელთაც აღენიშნებათ მსუბუქიდან ზომიერი ფოტომგრძობელობის რეაქციები ან გამონაყარი უნდა შეახსენონ მითითება გამოიყენონ მზისგან დამცავი საშუალება ყოველდღიურად და თავიდან აიცილონ მზისგან დასხივება (*იხილეთ სექცია 2.4 გაფრთხილებები და უსაფრთხოების ზომები*). ესბრიეტის დოზა შესაძლოა შემცირდეს 801მგ - მდე/დღეში (267მგ დღეში სამჯერ). თუ გამონაყარი კვლავ გრძელდება 7 დღის შემდეგ, ესბრიეტის მიღება უნდა შეწყდეს 15 დღით, რეკომენდებული დღიური დოზის განმეორებითი ესკალაციით იმავე წესით, როგორც დოზის ესკალაციის პერიოდში. პაციენტებს, რომლებსაც აღენიშნებათ ფოტომგრძობელობის მწვავე რეაქციები ან გამონაყარი უნდა მიეთითეთ შეწყვიტონ პრეპარატის მიღება და მიმართონ ექიმს (*იხილეთ სექცია 2.4 გაფრთხილებები და უსაფრთხოების ზომები*). როგორც კი გამონაყარი გაქრება, ესბრიეტი შეიძლება ხელახლა დაინიშნოს და მოხდეს რეკომენდებული დღიური დოზის განმეორებითი ესკალაცია ექიმის შეხედულებისამებრ.

ღვიძლის ფუნქცია: ალანინ და/ან ასპარტატ (ALT/AST) ამინოტრანსფერაზას მნიშვნელოვანი მომატების შემთხვევაში ბილირუბინის მომატებით ან ბილირუბინის მომატების გარეშე, ესბრიეტის დოზა უნდა დაარეგულირდეს ან მკურნალობა შეწყდეს.

რეკომენდაციები ALT-ის, AST-ის და შრატში ბილირუბინის მომატების შემთხვევაში:

თუ პაციენტს გამოუვლინდა ამინოტრანსფერაზას $>3 - \leq 5 \times \text{ULN}$ -ით (ნორმის ზედა ზღვარი) მომატება ესბრიეტით მკურნალობის შემდეგ, სამკურნალო საშუალებების მიღება უნდა შეწყდეს, გამოირიცხოს სხვა მიზეზები და უნდა მოხდეს პაციენტზე დააკვირება ყურადღებით. თუ კლინიკურად მართებულია, ესბრიეტის დოზა უნდა შემცირდეს ან მკურნალობა შეწყდეს. მას შემდეგ, რაც ღვიძლის ფუნქციის ტესტები ნორმის ფარგლებში დაბრუნდება, შეიძლება მოხდეს ესბრიეტის რეკომენდებული დღიური დოზის განმეორებითი ესკალაცია ამტანობის მიხედვით.

თუ პაციენტი გამოავლენს ამინოტრანსფერაზას მომატებას $\leq 5 \times \text{ULN}$ -ით, რომელსაც თან ახლავს სიმპტომები და ჰიპერბილირუბინემია, ესბრიეტის მიღება უნდა შეწყდეს და პაციენტს განმეორებით არ უნდა დაენიშნოს მისი მიღება.

თუ პაციენტი გამოავლენს ამინოტრანსფერაზას მომატებას $>5 \times \text{ULN}$ -ით, ესბრიეტის მიღება უნდა შეწყდეს და პაციენტს განმეორებით არ უნდა დაენიშნოს მისი მიღება.

2.2.1 დოზირება განსაკუთრებულ პოპულაციებში

ხანდაზმული

დოზის კორექცია არ არის საჭირო 65 წლის და უფროსი ასაკის მქონე პაციენტებში (*იხილეთ სექცია 3.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები*).

თირკმლის უკმარისობა

დოზის კორექცია არ არის საჭირო თირკმლის მსუბუქი უკმარისობის მქონე პაციენტებში. ესბრიეტით მკურნალობა არ უნდა იყოს გამოყენებული თირკმლის ზომიერად გამოხატული უკმარისობის (CrCl 30 მლ/წთ-50მლ/წთ) და მწვავე უკმარისობის (CrCl <30 მლ/წთ) მქონე პაციენტებში (*იხილეთ სექციები 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა სპეციალურ პოპულაციებში*). ესბრიეტის მოქმედება არ არის შესწავლილი და შესაბამისად არ არის რეკომენდებული მისი გამოყენება თირკმლის დაავადების ბოლო სტადიაზე მყოფ პაციენტებში, რომლებიც საჭიროებენ დიალიზს

ღვიძლის უკმარისობა

დოზის კორექცია არ არის საჭირო ღვიძლის მსუბუქი და/ან ზომიერი უკმარისობის მქონე პაციენტებში (ე.ი. ჩაილდ-პიუს კლასიფიკაციის A და B კლასი). თუმცა ვინაიდან პირფენიდონის დონეები პლაზმაში შეიძლება გაიზარდოს მსუბუქიდან ზომიერი ღვიძლის უკმარისობის მქონე ზოგიერთ ინდივიდებში, სიფრთხილით უნდა იქნას გამოყენებული ესბრიეტი ამ პოპულაციაში. პაციენტებს ყურადღებით უნდა დააკვირდნენ ტოქსიკურობის ნიშნების გამო, თუ იმავდროულად იღებენ CYP1A2-ის ცნობილ ინჰიბიტორს (*იხილეთ სექციები 2.4.3 ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები და 3.2. ფარმაკოკინეტიკური თვისებები*). ესბრიეტი არ შეუსწავლიათ ღვიძლის მწვავე უკმარისობის ან ღვიძლის დაავადების ბოლო სტადიაზე მყოფ პაციენტებში და ამიტომ არ უნდა იყოს გამოყენებული ამ მდგომარეობის მქონე პაციენტებში (*იხილეთ სექციები 2.4 გაფრთხილებები და უსაფრთხოების ზომები და 3.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები*). რეკომენდებულია ღვიძლის ფუნქციის მონიტორინგი მკურნალობის დროს, ხოლო დოზის კორექცია შესაძლოა საჭირო გახდეს მომატებების

შემთხვევაში (იხილეთ სექციები 2.2 დოზირება და მიღების წესი, 2.4 გაფრთხილებები და უსაფრთხოების ზომები და 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა სპეციალურ პოპულაციებში).

2.3 უკუზღვრვები

- შიპერმგრძობელობა აქტიური ნივთიერების ან რომელიმე დამხმარე ნივთიერების მიმართ
- ფლუოქსამინის კომბინირებული გამოყენება (იხილეთ სექცია 2.4.3 ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები)

2.4 გაფრთხილებები და უსაფრთხოების ზომები

2.4.1 ზოგადი

ღვიძლის ფუნქცია

ALT-ის და AST-ის მომატება $>3 \times$ ნორმის ზედა ზღვარზე (ULN) დაფიქსირდა პაციენტებში რომლებიც იღებდნენ ესბრიეტის თერაპიას. იშვიათად ეს უკავშირდებოდა ერთდროულ ბილირუბინის მომატებას. ღვიძლის ფუნქციური ტესტები (ALT, AST და ბილირუბინი) უნდა ჩატარდეს ესბრიეტით მკურნალობის დაწყებამდე, ხოლო შემდგომში ერთთვიანი ინტერვალებით პირველი 6 თვის განმავლობაში და შემდეგ ყოველ 3 თვეში ერთხელ. ღვიძლის ამინოტრანსფერაზების მნიშვნელოვანი მომატების შემთხვევაში, ესბრიეტის დოზა უნდა დარეგულირდეს ან მკურნალობა შეწყდეს მოცემული გზამკვლელების თანახმად იხ. სექცია 2.2 დოზირება და მიღების წესი. პაციენტებში, რომელთაც აქვთ ALT-ის, AST-ის ან ბილირუბინის დადასტურებული მომატება, დოზის კორექცია შეიძლება გახდეს საჭირო (იხილეთ სექცია 2.2 დოზირება და მიღების წესი).

ფოტომგრძობელობის რეაქციები ან გამონაყარი

მზის ზემოქმედება (მათ შორის სოლუქსი) თავიდან უნდა იქნას აცილებული ან მინიმუმამდე შემცირებული ესბრიეტით მკურნალობის დროს. პაციენტებს უნდა მიენიშონ მითითება გამოიყენონ მზისგან დამცავი ეფექტური საშუალება ყოველდღიურად, ჩაიცვან ტანსაცმელი, რომელიც დაიცავთ მზის ზემოქმედებისგან და თავიდან აიცილონ სხვა სამკურნალო საშუალებების მიღება რომელიც ცნობილია რომ იწვევს ფოტომგრძობელობას. პაციენტებს უნდა მიენიშონ მითითება შეატყობინონ ფოტომგრძობელობის რეაქციები ან გამონაყარის სიმპტომები თავიანთ ექიმს. დოზის კორექცია ან მკურნალობის დროებითი შეწყვეტა შეიძლება საჭირო გახდეს ფოტომგრძობელობის რეაქციების ან გამონაყარის გამო (იხილეთ სექცია 2.2 დოზირება და მიღების წესი).

2.4.2 სატრანსპორტო საშუალების მართვის უნარი და სხვადასხვა მექანიზმების გამოყენება

კვლევები სატრანსპორტო საშუალების მართვის უნარსა და სხვადასხვა მექანიზმების გამოყენების ზემოქმედებაზე არ ჩატარებულა. ესბრიეტმა შეიძლება გამოიწვიოს თავბრუსხვევა და დაღლილობა, რომელმაც შეიძლება გავლენა მოახდინოს მართვის უნარზე და სხვადასხვა მექანიზმების გამოყენებაზე.

2.4.3 ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები

პირფენილონი ძირითადად მეტაბოლიზდება CYP1A2-ის მეშვეობით, შემდეგ CYP-ის სხვა იზოფერმენტების, მათ შორის CYP2C9-ის, 2C19-ის, 2D6-ის და 2E1-ის უმნიშვნელო წვლილით.

ფლუოქსამინი და CYP1A2-ის ინჰიბიტორები

ფაზა 1 კვლევაში, ესბრიეტის და ფლუოქსამინის კომბინირებულმა მიღებამ (CYP1A2-ის ძლიერი ინჰიბიტორი CYP-ის სხვა იზოფერმენტებზე [CYP2C9, 2C19, და 2D6] ინჰიბიტორული ეფექტებით) გამოიწვია პირფენილონის ზემოქმედების 4-ჯერ ზრდა არამწვევლებში.

ესბრიეტი უკუნაჩვენებია პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ფლუოქსამინს (*იხილეთ სექცია 2.3 უკუნაჩვენებები*). ფლუოქსამინის მიღება უნდა შეწყდეს ესბრიეტით თერაპიის დაწყებამდე და თავიდან იქნას აცილებული ესბრიეტის თერაპიის დროს პირფენიდონის შემცირებული კლირენსის გამო.

vitro/in vivo ექსტრაპოლაცია მიუთითებს, რომ CYP1A2-ის ძლიერ და სელექტიურ ინჰიბიტორებს აქვთ პოტენციური გაზარდონ პირფენიდონის ექსპოზიცია დაახლოებით 2-4-ჯერ. თუ ესბრიეტის კომბინირებული გამოყენების თავიდან აცილება შეუძლებელია CYP1A2-ის ძლიერ და სელექტიურ ინჰიბიტორებთან ერთად, ესბრიეტის დოზა უნდა შემცირდეს 801 მგ-მდე დღეში (267მგ დღეში სამჯერ). პაციენტებს ყურადღებით უნდა დააკვირდნენ ესბრიეტის მკურნალობით გამოწვეული გვერდითი რეაქციების გამოვლენის გამო. შეწყვიტეთ ესბრიეტის მიღება საჭიროების შემთხვევაში (*იხილეთ სექციები 2.2 დოზირება და მიღების წესი და 2.4 გაფრთხილებები და უსაფრთხოების ზომები*).

ესბრიეტის და 750 მგ ციპროფლოქსაცინის კომბინირებულმა მიღებამ (CYP1A2-ის ზომიერი და სელექტიური ინჰიბიტორი) გაზარდა პირფენიდონის ექსპოზიცია 81%-ით. თუ ციპროფლოქსაცინის 750 მგ დოზის დღეში ორჯერ მიღების თავიდან აცილება შეუძლებელია, ესბრიეტის დოზა უნდა შემცირდეს 1602 მგ-მდე დღეში (534მგ დღეში სამჯერ). ესბრიეტი სიფრთხილით უნდა იქნას გამოყენებული როდესაც ვიყენებთ ციპროფლოქსაცინს დოზებით 250 მგ ან 500 მგ ერთხელ ან ორჯერ დღეში.

ესბრიეტი სიფრთხილით უნდა იქნას გამოყენებული იმ პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობენ CYP1A2-ის სხვა ინჰიბიტორებით.

ნივთიერებები ან ნივთიერებების კომბინაციები, რომლებიც არიან CYP1A2-ის ზომიერი და ძლიერი ინჰიბიტორები და CYP-ის სხვა იზოფერმენტების ერთი ან მეტი ზომიერი ან ძლიერი ინჰიბიტორები, რომლებიც ჩართულნი არიან პირფენიდონის მეტაბოლიზმში (ე.ი. CYP2C9, 2C19, 2D6, და 2E1), თავიდან უნდა იქნას აცილებული ესბრიეტით მკურნალობის დროს.

და CYP1A2-ის სტიმულატორები

ფაზა 1 წამლის ურთიერთქმედების კვლევამ შეაფასა ნიკოტინი)))))))))))))))))) შემოქმედება (CYP1A2 სტიმულატორი) ესბრიეტის ფარმაკოკინეტიკაზე. პირფენიდონის ექსპოზიცია მწვევლებში იყო 50 % იმისა, რაც დაფიქსირდა არამწვევლებში. მონევას შეუძლია გამოიწვიოს ღვიძლის ფერმენტების წარმოშობა და ამით გაზარდოს კლირენსი და შეამციროს ესბრიეტის შემოქმედება. CYP1A2-ს ძლიერი სტიმულატორების კომბინირებული გამოყენება, მათ შორის ნიკოტინის, თავიდან უნდა იქნას აცილებული ესბრიეტით მკურნალობის დროს, რადგანაც ნიკოტინის მოხმარებამ შესაძლოა გამოიწვიოს CYP1A2 ინდუქცია.

პაციენტებს უნდა დაეხმარათ შეწყვიტონ CYP1A2-ის ძლიერი სტიმულატორების გამოყენება და შეწყვიტონ ნიკოტინის გამოყენება პირფენიდონით მკურნალობის დაწყებამდე და მკურნალობის დროს.

CYP1A2-ის ზომიერი სტიმულატორების შემთხვევაში (მაგ. ომეპრაზოლი), კომბინირებულმა გამოყენებამ შეიძლება თეორიულად გამოიწვიოს პირფენიდონის დონის შემცირება პლაზმაში.

სამკურნალო საშუალებების კომბინირებულმა გამოყენებამ, რომლებიც მოქმედებენ როგორც CYP1A2-ის და CYP-ის სხვა იზოფერმენტები და რომლებიც ჩართულნი არიან პირფენიდონის მეტაბოლიზმში (მაგ, რიტამპინი), შეიძლება გამოიწვიოს პირფენიდონის დონის მნიშვნელოვანი შემცირება პლაზმაში. ამ სამკურნალო საშუალებების გამოყენება თავიდან უნდა იქნას აცილებული შეძლებისდაგვარად.

2.5 გამოყენება განსაკუთრებულ პოპულაციებში

2.5.1 ორსულობა

ტერატოგენული ეფექტები:

არ არსებობს მონაცემები ესბრიეტის გამოყენების შესახებ ორსულებში.

ცხოველებში, პირფენიდონის და/ან მისი მეტაბოლიტების პლაცენტარულ გადაცემას ადგილი აქვს პირფენიდონის და/ან მისი მეტაბოლიტების დაგროვების პოტენციულთან ერთად ამნიონურ სითხეში. მაღალ დოზებზე (≥ 1000 მგ/კგ / დღეში) ვირთხებმა გამოავლინეს გესტაციური ვადის პროლონგირება და ნაყოფის სიცოცხლისუნარიანობის შემცირება. როგორც პრევენციული ღონისძიება, სასურველია თავიდან ავიცილოთ ესბრიეტის გამოყენება ორსულობის დროს.

რეპროდუქციული ფუნქცია

გვერდითი ეფექტები რეპროდუქციულ ფუნქციაზე არ დაფიქსირებულა პრეკლინიკურ კვლევებში (*იხილეთ სექცია 3.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება*).

2.5.2 შრომის პირობები და მშობიარობა

არ არის მონაცემი

2.5.3 მეტუქური დედები

არ არის ცნობილი გამოიყოფა თუ არა პირფენილონი ან მისი მეტაბოლიტები ადამიანის რძეში. ხელმისაწვდომმა ფარმაკოკინეტიკურმა მონაცემებმა ცხოველებში აჩვენა პირფენილონის და/ან მისი მეტაბოლიტების ექსკრეცია რძეში, რომელსაც აქვს პირფენილონის და/ან მისი მეტაბოლიტების დაგროვების პოტენციალი რძეში (სექცია 3.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება). ტუქუმწოვარ ბავშვებში რისკი არ არის გამოორიხებული. გადაწყვეტილება უნდა იქნას მიღებული შეწყვეტონ თუ არა ტუქუთი კვება ან შეწყვიტონ თუ არა ესბრიეტით მკურნალობა ბავშვის ტუქუთი კვების სარგებლის და დედისთვის ესბრიეტით მკურნალობის სარგებლის გათვალისწინებით.

2.5.4 გამოყენება პედიატრიაში

ესბრიეტის უსაფრთხოება და ეფექტურობა პედიატრიულ პაციენტებში არ არის დადგენილი.

2.5.5 გამოყენება გერიატრიაში

ასაკის მიხედვით დოზის მორგება არ არის საჭირო

2.5.6 თირკმლის ფუნქციის დარღვევა

იხილეთ სექცია 2.2.1 დოზირება განსაკუთრებულ პოპულაციებში და 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციებში.

2.5.7 ღვიძლის უკმარისობა

იხილეთ სექცია 2.2.1 დოზირება განსაკუთრებულ პოპულაციებში და 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციებში.

2.6 გვერდითი მოვლენები

2.6.1 კლინიკური კვლევები

ესბრიეტის უსაფრთხოების შეფასება მოხდა მე-3 ფაზის სამ კვლევაში 623 პაციენტის შეფასების საფუძველზე. ცხრილში 1 შეჯამებულია გვერდითი რეაქციები (ADRs) რომლებიც აღწერილი იყო კვლევებში ესბრიეტის გამოყენების დროს.

ამ სექციაში გამოყენებულია სიხშირის შემდეგი კატეგორიები: ძალიან ხშირი ($\geq 1/10$), ხშირი ($\geq 1/100$ to $< 1/10$).

ცხრილი 1: გვერდითი რეაქციები რომლებიც აღწერილია კვლევებში ესბრიეტით მკურნალობის დროს.

ADR (MedDRA)	ესბრიეტი (N = 623)	
ორგანოთა სისტემები	ყველა ხარისხი (%)	სიხშირის კატეგორია
მეტაბოლიზმი და კვების დარღვევა		
ანორექსია	13.0%	ძალიან ხშირი
წონაში კლება	10.1%	ძალიან ხშირი
მადის დაქვეითება	8.0%	ხშირი
ფსიქიატრიული დარღვევები		
ინსომნია	10.4%	ძალიან ხშირი
ნერვული სისტემა		
თავის ტკივილი	22.0%	ძალიან ხშირი

თავბრუსხვევა	18.0%	ძალიან ხშირი
გემოს დარღვევა	5.8%	ხშირი
გასტროინტესტინური დარღვევები		
დისპეპსია	18.5%	ძალიან ხშირი
გულის რევა	36.1%	ძალიან ხშირი
ღიარეა	25.8%	ძალიან ხშირი
მუცლის ტკივილი	6.3%	ხშირი
ღებინება	13.3%	ძალიან ხშირი
გასტრო-ეზოფაგური რეფლუქსი	11.1%	ძალიან ხშირი
ჰეპატობილიარული დარღვევები		
ALT მომატება	3.2%	ხშირი
AST მომატება	2.7%	ხშირი
კანის და კანქვეშა ქსოვილის დარღვევები		
ფოტოსენსიტიურობის რეაქციები	9.3%	ხშირი
გამონაყარი	30.3%	ძალიან ხშირი
ქავილი	7.9%	ხშირი
ძვალ-კუნთოვანი და შემაერთებელი ქსოვილის დარღვევები		
ართრალგია	10.0%	ძალიან ხშირი
ზოგადი და წამლის შეყვანის ადგილის დაზიანება		
გადაღლა	26.0%	ძალიან ხშირი
ასთენია	6.4%	ხშირი

2.6.1.1 ლაბორატორიული ცვლილებები

არ არის მონაცემები

2.6.2 პოსტმარკეტინგული მონაცემები

კლინიკური კვლევებიდან დადგენილი გვერდითი მოვლენების გარდა შემდეგი გვერდითი მოვლენები გამოვლინდა პირფენიდონის რეგისტრაციის შემდგომი გამოყენების შემდეგ.

იმის გამო, რომ ეს რეაქციები შეიძლება ნებაყოფლობით დაფიქსირდეს გაურკვეველი ზომის პოპულაციისგან, ყოველთვის არ არის შესაძლებელი საიმედოდ შეფასდეს მათი სიხშირე.

დარღვევები სისხლის და ლიმფური სისტემის მხრივ

აგრანულოციტოზი

იმუნური სისტემის დარღვევები

ანგიოედემა

ჰეპატობილიარული დარღვევები

ბილირუბინი გაიზარდა ALT-ის და AST-ის მომატებასთან ერთად

2.6.1.2 ლაბორატორიული ცვლილებები

არ არის მონაცემები

2.7 დოზის გადაჭარბება

შეზღუდული კლინიკური გამოცდილება არსებობს დოზის გადაჭარბების შესახებ. ესბრიეტის მრავალჯერადი დოზები 4806 მგ-მდე /დღეში ინიშნებოდა, როგორც ექვსი 267 მგ-იანი კაფსულა სამჯერ დღეში ყოველდღიურად ჯანმრთელ მოზრდილ მოხალისეებში დოზის ესკალაციის 12-დღიანი პერიოდის განმავლობაში. გვერდითი მოვლენები იყო მსუბუქი, გარდამავალი და შეესაბამებოდა ესბრიეტის ყველაზე ხშირად დაფიქსირებულ გვერდით მოვლენებს.

დოზის გადაჭარბებაზე ექვსი არსებობის შემთხვევაში, შემანარჩუნებელი მკურნალობა, მათ შორის სასიცოცხლო ნიშნების მონიტორინგი და პაციენტის კლინიკური მდგომარეობის დაკვირვება, უნდა იყოს უზრუნველყოფილი.

3. ფარმაკოლოგიური თვისებები

3.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები

3.1.1 მოქმედების მექანიზმი

ესბრიეტის მოქმედების მექანიზმი არ არის სრულად დადგენილი. თუმცა, არსებული მონაცემები მიუთითებს, რომ ესბრიეტი ახდენს გავლენას ორივე ანტიფიბროზულ და ანთების საწინააღმდეგო თვისებებზე *in vitro* კვლევებით ფილტვის ფიბროზის მქონე ცხოველთა მოდელების ნაირსახეობაზე (მლეომიცინი-და გადანერგვით -გამოწვეული ფიბროზი).

IPF არის ქრონიკული ფიბროზული და ფილტვების ანთებითი დაავადება, რომელზეც გავლენას ახდენს პროანთებითი ციტოკინების, მათ შორის სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი-ალფა (TNF- α) და ინტერლეიკინ-1-ბეტა (IL-1 β), სინთეზი და გამოყოფა, ხოლო ესბრიეტმა აჩვენა ანთებითი უკრედეტის დაგროვების შემცირება სხვადასხვა სტიმულის საპასუხოდ.

ესბრიეტი ასუსტებს ფიბრობლასტების პროლიფერაციას, ფიბროზით დაკავშირებული ცილების და ციტოკინების წარმოებას და ექსტრაცელულარული მატრიქსის გაზრდილ ბიოსინთეზს და დაგროვებას ციტოკინების ზრდის ფაქტორების, როგორცაა ტრანსფორმირებადი ზრდის ფაქტორი-ბეტა (TGF- β) და თრომბოციტული ზრდის ფაქტორი (PDGF), საპასუხოდ.

3.1.2 კლინიკური / ეფექტურობის კვლევები

ესბრიეტის კლინიკური ეფექტურობა შესწავლილია ფაზა 3, საერთაშორისო მულტიცენტრულ, რანდომიზებულ, ორმაგ ბრმა, პლაცებო-კონტროლირებად სამ კვლევაში IPF-ის მქონე პაციენტებში.

PIPF-004 და PIPF-006 კვლევებში შედარებულია ესბრიეტის 2403 მგ/დღეში დოზით მკურნალობა პლაცებოსთან. კვლევები თითქმის იდენტური იყო დიზაინით, რამდენიმე გამონაკლისის გარდა, მათ შორის შუალედური დოზის ჯგუფი (1197 მგ /დღეში) PIPF-004 კვლევაში. ორივე კვლევაში, მკურნალობა მიღებულ იქნა სამჯერ დღიურად მინიმუმ 72 კვირა. ძირითადი საბოლოო მაჩვენებელი ორივე კვლევაში იყო ცვლილება სანყის მაჩვენებლიდან 72-ე კვირამდე პროცენტულად-პროგნოზირებად ფორსირებულ სასიცოცხლო ტევადობაში (FVC).

PIPF-004 კვლევაში, პროცენტულად-პროგნოზირებადი FVC-ის დაკლება სანყის მაჩვენებლიდან მკურნალობის 72-ე კვირამდე მნიშვნელოვნად შემცირდა იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ესბრიეტს (N = 174) იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც იღებდნენ პლაცებოს (N = 174; p = 0.001, ANCOVA რანგის მიხედვით). ესბრიეტით მკურნალობამ აგრეთვე მნიშვნელოვნად შეამცირა პროცენტულად-პროგნოზირებადი FVC-ის დაკლება სანყის მაჩვენებლიდან 24-ე (p = 0.014), 36-ე (p < 0.001), 48 (p < 0.001), და 60-ე (p < 0.001) კვირას. 72-ე კვირას, შემცირება სანყის მაჩვენებლიდან პროცენტულად-პროგნოზირებად FVC-ში $\geq 10\%$ (სიკვდილიანობის რისკის ზღვარი IPF-ში) აღინიშნა პაციენტების 20%-ში, რომლებიც იღებდნენ ესბრიეტს იმ პაციენტების 35% -თან შედარებით, რომლებიც იღებენ პლაცებოს (ცხრილი 2)

ცხრილი 2: ცვლილების კატეგორიული შეფასება სანყის მაჩვენებლიდან 72-ე კვირამდე პროცენტულად-პროგნოზირებად FVC-ში PIPF-004 კვლევაში

	პირვენიდონი 2403 მგ/დღეში (N = 174)	პლაცებო (N = 174)
$\geq 10\%$ -იანი შემცირება ან სიკვდილი ან ფილტვის		

ტრანსპლანტაცია	35 (20%)	60 (34%)
10%-ზე ნაკლები შემცირება	97 (56%)	90 (52%)
შემცირების გარეშე (FVC ცვლილება >0%)	42 (24%)	24 (14%)

მიუხედავად იმისა, რომ არ არსებობდა განსხვავება ესბრიეტის პაციენტებს შორის პლაცებოსთან შედარებით, ცვლილებაში სანყისი მაჩვენებლიდან 72-ე კვირამდე ფეხით განვლილ მანძილში ექვს წუთიანი გასეირნების ტესტის დროს (6MWT) წინასწარ-დადგენილი ANCOVA რანგის მიხედვით, სპეციალურ ანალიზში, პაციენტების 37%-მა რომლებიც იღებდნენ ესბრიეტს, აჩვენეს ≥ 50 შემცირება 6MWT მანძილში, პლაცებოს 47%-თან შედარებით PIPF-004 კვლევაში.

PIPF-006 კვლევაში, ესბრიეტით მკურნალობას (N = 171) არ შეუმცირებია პროცენტულად-პროგნოზირებადი FVC-ის დაკლება სანყისი მაჩვენებლიდან 72-ე კვირას პლაცებოსთან შედარებით (N = 173; p= 0.501). თუმცა, ესბრიეტით მკურნალობამ შეამცირა პროცენტულად-პროგნოზირებადი FVC-ის დაკლება სანყისი მაჩვენებლიდან 24-ე (p < 0.001), 36-ე (p = 0.011), და 48-ე (p = 0.005) კვირას. 72-ე კვირას, FVC -ს $\geq 10\%$ შემცირება შემჩნეულ იქნა იმ პაციენტების 23%-ში რომლებიც იღებდნენ ესბრიეტს და პაციენტების 27%-ში, რომლებიც იღებდნენ პლაცებოს (ცხრილი 3).

ცხრილი 3: ცვლილების კატეგორიული შეფასება სანყისი მაჩვენებლიდან 72-ე კვირამდე პროცენტულად-პროგნოზირებად FVC-ში PIPF-006 კვლევაში

	პირვენიდონი 2403 მგ/დღეში (N = 171)	პლაცებო (N = 173)
$\geq 10\%$ -იანი შემცირება ან სიკვდილი ან ტრანსპლანტაცია	39 (23%)	46 (27%)
10%-ზე ნაკლები შემცირება	38 (52%)	89 (51%)
შემცირების გარეშე (FVC ცვლილება $>0\%$)	44 (26%)	38 (22%)

6MWT მანძილის შემცირება სანყისი მაჩვენებლიდან 72-ე კვირამდე მნიშვნელოვნად შემცირდა პლაცებოსთან შედარებით PIPF-006 კვლევაში (p < 0.001, ANCOVA რანგის მიხედვით). გარდა ამისა, სპეციალურ ანალიზში, პაციენტების 33%-მა, რომლებიც იღებდნენ ესბრიეტს, აჩვენა ≥ 50 წთ შემცირება 6MWT მანძილში, პაციენტების 47%-თან შედარებით, რომლებიც იღებდნენ პლაცებოს PIPF-016 კვლევაში.

გადარჩენის შემთავამებელ ანალიზში PIPF-004 და PIPF-006 კვლევებში სიკვდილიანობის მაჩვენებელი ესბრიეტის 2403 მგ / დღეში ჯგუფში იყო 7.8% პლაცებოს 9.8%-თან შედარებით (HR 0.77 [95% CI, 0.47–1.28]).

PIPF-016 კვლევაში შედარებული ესბრიეტის 2403 მგ / დღეში დოზით მკურნალობა პლაცებოსთან. მკურნალობა ინიშნებოდა დღეში სამჯერ ყოველდღიურად 52 კვირის განმავლობაში. ძირითადი საბოლოო მაჩვენებელი იყო ცვლილება სანყისი მაჩვენებლიდან 52-ე კვირამდე პროცენტულად-პროგნოზირებად FVC-ში.

PIPF-016 კვლევაში პროცენტულად-პროგნოზირებად FVC-ის შემცირება სანყისი მაჩვენებლიდან მკურნალობის 52-ე კვირას მნიშვნელოვნად შემცირდა იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ესბრიეტს (N = 278) პლაცებოს პაციენტებთან შედარებით (N = 277; p<0.000001, ANCOVA რანგის მიხედვით). ესბრიეტით მკურნალობამ, აგრეთვე, მნიშვნელოვნად შეამცირა პროცენტულად-პროგნოზირებად FVC-ის დაკლება სანყისი მაჩვენებლიდან 13-ე (p< 0.000001), 26-ე (p < 0.000001), და 39-ე (p = 0.000002) კვირას. 52-ე კვირას, შემცირება სანყისი მაჩვენებლიდან პროცენტულად-პროგნოზირებად FVC-ში $\geq 10\%$ ან სიკვდილი აღინიშნა პაციენტების 17%-ში რომლებიც იღებდნენ ესბრიეტს პლაცებოს 32%-თან შედარებით (ცხრილი 4).

ცხრილი 4: ცვლილების კატეგორიული შეფასება სანყისი მაჩვენებლიდან 52-ე კვირამდე პროცენტულად-პროგნოზირებად FVC-ში PIPF-016 კვლევაში

	პირვენიდონი 2403 მგ/დღეში (N = 278)	პლაცებო (N = 277)
$\geq 10\%$ -იანი შემცირება ან სიკვდილი	46 (17%)	38 (32%)
10%-ზე ნაკლები შემცირება	169 (61%)	162 (58%)
შემცირების გარეშე (FVC ცვლილება $>0\%$)	63 (23%)	27 (10%)

6MWT-ის დროს გავლილი მანძილის შემცირება სანყისი მაჩვენებლიდან 52-ე კვირას მნიშვნელოვნად შემცირდა იმ პაციენტებში რომლებიც იღებდნენ ესბრიეტს პლაცებოს პაციენტებთან შედარებით PIPF-016 კვლევაში ($p=0.036$, ANCOVA რანჯის მიხედვით); პაციენტების 26% -მა, რომლებიც იღებდნენ ესბრიეტს, აჩვენა ≥ 50 წთ შემცირება 6MWT მანძილში პაციენტების 36%-თან აშედარებით, რომლებიც იღებდნენ პლაცებოს.

PIPF-016, PIPF-004, და PIPF-006 კვლევების წინასწარ-დადგენილ შემაჯამებელ ანალიზებში მე-12 თვეს, ყველა მიზეზობრივი სიკვდილი მნიშვნელოვნად დაბალი იყო ესბრიეტის 2403 მგ / დღეში დოზის მიღების ჯგუფში (3.5%, 623 პაციენტიდან 22) პლაცებოსთან შედარებით (6.7%, 624 პაციენტიდან 42), რამაც განაპირობა ყველა მიზეზობრივი სიკვდილის რისკის 48% შემცირება პირველი 12 თვის განმავლობაში (HR 0.52 [95% CI, 0.31–0.87], $p = 0.0107$, log-rank კრიტერიუმი).

3.1.3 იმუნოგენურობა

მონაცემები არ არის

3.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები

3.2.1 აბსორბცია

ესბრიეტის მიღება საკვებთან ერთად იწვევს C_{max} (50%-ით) მკვეთრ შემცირებას და მცირე ზემოქმედებას AUC-ზე, უზმო მდგომარეობასთან შედარებით. 801 მგ ერთჯერადი დოზის პერორალური მიღების შემდეგ ჯანმრთელ ხანდაზმულ მოხალისეებში (50-66 წლამდე) ნაჭამ მდგომარეობაში, პირფენიდონის აბსორბციის სიხშირე შენედა, მაშინ როცა AUC ნაჭამ მდგომარეობაში დაახლოებით იყო უზმო მდგომარეობაში დაფიქსირებული AUC-ის 80-85%.

უზმოზე 801 მგ ტაბლეტის და სამჯერ 267 მგ კაფსულის მიღების შედარებისას გამოვლინდა ერთნაირი მდგომარეობა ანუ ბიოეკვივალენტობა. ნაჭამ მდგომარეობაში 801მგ ტაბლეტის შემთხვევაში დაფიქსირდა ბიოეკვივალენტური კრიტერიუმი AUC -ის შეფასებაზე დაყრდნობით კაფსულებთან შედარებით, 90% სანდოობის ინტერვალმა C_{max} (108.26% to 125.60%) -ის მიხედვით ცოტათი გადააჭარბა სანდოობის ინტერვალის ზედა ზღვარის სტანდარტულ ლიმიტს. საკვების გავლენა პირფენიდონის გამოყენებისას პრაქტიკულად ერთნაირი იყო ტაბლეტის და კაფსულების შემთხვევაში. გვერდითი მოვლენების (გულისრევა და თავბრუსხვევა) შემთხვევების შემცირება დაფიქსირდა ნაჭამ მდგომარეობაში მყოფ სუბიექტებში, უზმო მდგომარეობაში მყოფ სუბიექტებთან შედარებით. ამიტომ, მიზანშეწონილია, რომ ესბრიეტი მიღებულ იქნას საკვებთან ერთად გულისრევის და თავბრუსხვევის შემცირების მიზნით.

პირფენიდონის ბიომეცნიერებადობა არ არის განსაზღვრული ადამიანებში.

3.2.2 განაწილება

პირფენიდონი ებმის ადამიანის პლაზმის პრотеინებს, უპირველეს ყოვლისა შრატის ალბუმინს. ბმის საერთო საშუალო მაჩვენებელი მერყეობს 50% -დან 58%-მდე კლინიკურ კვლევებში დაფიქსირებულ (1 -100 μg /მლ) კონცენტრაციებზე. საშუალო საგარეო ორალური განაწილების წონასწორული მოცულობა დაახლოებით არის 70 ლ, რომელიც მიუთითებს, რომ პირფენიდონის განაწილება ქსოვილებში არის ზომიერი.

3.2.3 მეტაბოლიზმი

მეტაბოლიზმის *In vitro* კვლევები ღვიძლის მიკროსომების შესახებ აჩვენებს, რომ პირფენიდონი ძირითადად მეტაბოლიზდება CYP1A2-ის მეშვეობით და სხვა CYP იზოფერმენტების, მათ შორის CYP2C9-ის, 2C19-ის, 2D6-ის და 2E1-ის მცირე წვლილით.

დღემდე არსებულ *In vitro* და *in vivo* კვლევებს არ გამოუვლენია ძირითადი მეტაბოლიტის რაიმე აქტივობა (5 კარბოქსი-პირფენიდონი) მაღალ კონცენტრაციებსა და დოზებზე კი რომელიც თვით პირფენიდონის აქტივობას უკავშირდება.

3.2.4 ელიმინაცია

პირფენიდონის პერორალური კლირენსი ზომიერად გაჯერებულია. მრავალჯერადი დოზის, ოპტიმალური დოზის განსაზღვრის კვლევაში ჯანმრთელ ხანდაზმულებში მიღებული დოზები მერყეობს 267 მგ-დან 1335 მგ-მდე სამჯერ დღეში, საშუალო კლირენსი შემცირებულია დაახლოებით 25% -ით დღეში სამჯერ მიღებულ 801 მგ მაღალ დოზაზე. პირფენიდონის ერთჯერადი დოზის მიღების შემდეგ ჯანმრთელ ხანდაზმულებში, ნახევარგამოყოფის საშუალო საბოლოო ელიმინაცია დაახლოებით 2.4 სთ იყო. პირფენიდონის პერორალურად მიღებული დოზის დაახლოებით 80% გამოყოფილია შარდში დოზირებიდან 24 საათის განმავლობაში. პირფენიდონის უმეტესობა გამოყოფილია როგორც 5 კარბოქსი-პირფენიდონის მეტაბოლიტი (აღდგენილის>95%), აქედან პირფენიდონის 1%-ზე ნაკლები უცვლელად გამოიყოფა შარდში.

3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა სპეციალურ პოპულაციებში

თირკმლის ფუნქციის დარღვევა

კლინიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავებები პირფენიდონის ფარმაკოკინეტიკაში არ დაფიქსირებულა თირკმლის ფუნქციის მსუბუქი დარღვევიდან მწვავე დარღვევის მქონე სუბიექტებში თირკმლის ნორმალური დარღვევის მქონე სუბიექტებთან შედარებით. პრეპარატის სანყისი ნივთიერება ძირითადად მეტაბოლიზდება 5 კარბოქსი-პირფენიდონში, მედიკამენტის წინამორბედი ფორმულა უხშირესად არის მეტაბოლიზებული 5-კარბოქსი-პირფენიდონი. 5-კარბოქსი-პირფენიდონის $AUC_{0-\infty}$ მნიშვნელოვნად მაღალი იყო თირკმლის საშუალო ხარისხის ($p = 0.009$) და მწვავე ($p < 0.0001$) დარღვევების ჯგუფში ნორმალური თირკმლის ფუნქციის მქონე ჯგუფთან შედარებით.

მეტაბოლიტების დაგროვების საგარეო რაოდენობა სტაციონალურ მდგომარეობაში არ არის ფარმაკოდინამიურად მნიშვნელოვანი, რადგან ნახევარდგამოყოფის ტერმინალური ელიმინაცია არის მხოლოდ 1-2 საათი

ლეიძლის ფუნქციის დარღვევა

პირფენილონის და 5 კარბოქსი-პირფენილონის მეტაბოლიტის ფარმაკოკინეტიკა შეადარეს ლეიძლის ფუნქციის ზომიერი დარღვევის მქონე (ჩაილდ-პიუს კლასიფიკაციის B კლასი) და ლეიძლის ფუნქციის ნორმალური ფუნქციის მქონე სუბიექტებში. შედეგებმა აჩვენა, რომ პირფენილონის ექსპოზიციის საშუალო 60% ზრდას ჰქონდა ადგილი 801 მგ პირფენილონის (3 × 267 მგ კაფსულა) ერთჯერადი დოზის მიღების შემდეგ ლეიძლის ფუნქციის ზომიერი დარღვევის მქონე პაციენტებში.

პირფენილონი სიფრთხილით უნდა იყოს გამოყენებული ლეიძლის ფუნქციის ზომიერიდან მსუბუქი დარღვევის მქონე პაციენტებში და ყურადღებით უნდა დააკვირდნენ ტოქსიკურობის ნიშნების გამო, განსაკუთრებით თუ კომბინირებულად იღებენ ცნობილ CYP1A2 ინჰიბიტორს (იხ სექციები 2.2 დოზირება და მიღების წესი და 2.4 გაფრთხილებები და უსაფრთხოების ზომები).

3.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება

არალინიკურმა მონაცემებმა არ აჩვენა ადამიანებისთვის განსაკუთრებული საფრთხე ფარმაკოლოგიური უსაფრთხოების, განმეორებითი დოზის ტოქსიკურობის, გენოტოქსიკურობისა და კანცეროგენული პოტენციალის სტანდარტული კვლევების საფუძველზე.

3.3.1 კანცეროგენობა

განმეორებითი დოზის ტოქსიკურობის კვლევებში ლეიძლის წონის მომატება დაფიქსირდა თავველებში, ვირთხებსა და ძაღლებში; ამას ხშირად თან ახლავდა ლეიძლის ცენტრილობულარული? ჰიპერტროფია. შექცევადობა დაფიქსირდა მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ. ლეიძლის სიმსივნეების გაზრდილი შემთხვევა დაფიქსირდა ვირთხებსა და თავველებში ჩატარებულ კანცეროგენულ კვლევებში. ლეიძლის შესახებ ეს მონაცემები შესაბამისაა ლეიძლის მიკროსოპული ფერმენტების ინდექსიას, ეფექტს, რომელიც არ შეინიშნება იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ესბრიეტს. ეს მონაცემები არ განიხილება ადამიანისთვის შესაბამისად.

სამვილოსნოს სიმსივნეების სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ზრდა დაფიქსირდა მდებარე ვირთხებში, რომლებიც იღებდნენ 1500 მგ / კგ / დღეში, ადამიანის 2403 მგ / დღეში დოზაზე 37-ჯერ მეტს. მექანიკური კვლევების შედეგები მიუთითებს, რომ სამვილოსნოს სიმსივნეების შემთხვევა საავარუდოდ უკავშირდება ქრონიკული დოზამინით მდიდრებული სექსის ჰორმონების დისბალანსს, რაც გულისხმობს სახეობებისთვის-დახასიათებელ ენდოკრინულ მექანიზმს ვირთხებში, რომელიც არ არსებობს ადამიანებში.

3.3.2 მუტაგენურობა

პირფენილონი არ უჩვენებია მუტაგენური ან გენოტოქსიკური აქტივობა მოელ რიგ სტანდარტულ ტესტებში, ხოლო როდესაც შემოწმებულია UV-ის ზემოქმედების ქვეშ, მუტაგენობა არ გამოუვლენია. როდესაც შემოწმებულია UV-ის ზემოქმედების ქვეშ, პირფენილონი იყო დადებითი ჩინური ზაზუნის ფილტვის უკრედებზე შესრულებულ ფორტო-კლასტოგენურ ანალიზში.

3.3.3 ნაყოფიერების შემცირება

ცხოველებში პირფენილონის და /ან მისი მეტაბოლიტების პლაცენტარული გადაცემა ხდება პირფენილონის და /ან მისი მეტაბოლიტების დაგროვების პოტენციალით ამნიონურ სითხეში. მაღალ დოზებზე, როგორცაა ≥ 450 მგ / კგ / დღეში ვირთხებმა აჩვენეს ესტრალური ციკლის პროლონგაცია და არარეგულარული ციკლების მაღალი სიხშირე. მაღალ დოზებზე, კერძოდ კი ≥ 1000 მგ/კგ / დღეში ვირთხებმა აჩვენეს ორსულობის პროლონგაცია და ნაყოფის სიცოცხლისუნარიანობის შემცირება. კვლევები მიუთითებს ვირთხებში მიუთითებს რომ პირფენილონი და/ან მისი მეტაბოლიტები გამოიყოფა რძეში პირფენილონის და/ან მისი მეტაბოლიტების დაგროვების პოტენციალით.

3.3.4 ტერატოგენობა

რეპროდუქციული ტოქსიკოლოგიის კვლევებს არ უჩვენებია უარყოფითი ზეგავლენა მამრის და მდედრის ნაყოფიერებაზე და ნაყოფის პოსტნატალურ განვითარებაზე ვირთხებში და არ არსებობს ტერატოგენულობის მტკიცებულება ვირთხებში (1000 მგ / კგ / დღეში) ან ბოცვრებში (300 მგ / კგ / დღეში).

3.3.5 სხვა

ფორტოქსიკურობა და გალიზიანება დაფიქსირდა გვინის ღორებში პირფენილონის პერორალური მიღების და UVA UVB სინათლის ზემოქმედების შემდეგ. ფორტოქსიკურობის დაზიანების სიმწვავე მინიმუმამდე შემცირდა მზისგან დამცავი საშუალების გამოყენებით.

4. ფარმაცევტული მახასიათებლები

4.1 შენახვა

შენახვის ვადა: ადგილობრივი რეგისტრაციის მიხედვით

შენახვის პირობები : ადგილობრივი რეგისტრაციის მიხედვით

აღნიშნული მედიკამენტი არ გამოიყენება ვადის გახვლის შემდეგ (EXP), რომელიც მითითებულია კოლოფზე.

4.2 სპეციალური ინსტრუქციები გამოყენების, განკარგვის და უტილიზაციის შესახებ

გამოყენებელი/ვადაგასული წამლის გადავდება

გარემოში მედიკამენტების მოხვედრა მინიმუმამდე უნდა დავიყვანოთ. წამლები არ უნდა ჩაისხას//ჩაიყაროს წყალში და საყოფაცხოვრებო ნაგავში. თუ ხელმოსაწვდომია თქვენს რეგიონში, გამოიყენეთ სპეციალური "შესაგროვებელი სისტემები".

4.3 შეფუთვა

ესბრიეტი 267მგ, ესბრიეტი 534 მგ, ესბრიეტი 801 მგ:

ერთი ფლაკონი შეიცავს 90 შემოგარსულ ტაბლეტს

მედიკამენტი შეინახეთ ბავშვებისათვის მიუწვდომელ ადგილას

ვერსია 2017 წლის მარტი

დამზადებულია F. Hoffmann-La Roche Ltd-თვის, ბაზელი, შვეიცარია Delpharm Milano S.r.l., -ის მიერ, სვერატე, იტალია