

ესბრიეტი®

პირფენიდონი

1. აღწერა

1.1 წამლის თერაპიული / ფარმაკოლოგიური კლასი
პირფენიდონი მიეკუთვნება პირიდინის ქიმიურ კლასს.
ATC code: L04AX05

1.2 დოზირების ფორმის ტიპი
მყარი კაფსულა (კაფსულა).

1.3 მიღების მეთოდი
პერორალური მიღება

1.4 განცხადება სტერილურობის/რადიოაქტივობის შესახებ
არ არის ინფორმაცია

1.5 თვისობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა
აქტიური ნივთიერება : პირფენიდონი
ესბრიეტი (პირფენიდონი) 267 მგ-იანი კაფსულები
დამხმარე ნივთიერებები: მიკროკრისტალური ცელულოზა, ნატრიუმის კროსკარმელოზა, პოვიდონი, მაგნიუმის სტეარატი, ტიტანის დიოქსიდი, ჟელატინი და ყავისფერი მელანი.

2. კლინიკური მახასიათებლები

2.1 თერაპიული ჩვენება
ესბრიეტი ინიშნება ფილტვების იდიოპათიური ფიბროზის სამკურნალოდ (IPF).

2.2 დოზირება და მიღების წესი
მიღების მეთოდი
ესბრიეტი უნდა გადაიყლაპოს მთლიანად წყლის დაყოლებით და საკვებთან ერთად, რათა შემცირებულ იქნას გულისრევის და თავბრუსხვევის ალბათობა (იხილეთ სექცია 2.6 არასასურველი ეფექტები და 3.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები).

პოზოლოგია *მოზრდილები*

მკურნალობის დაწყებისას, დოზა ტიტრირებული უნდა იყოს რეკომენდებულ დღიურ დოზამდე 9 კაფსულა დღეში 14 დღის განმავლობაში შემდეგნაირად:

- 1 – 7 დღე: ერთი კაფსულა, დღეში სამჯერ (801 მგ / დღეში);
- 8 - 14 დღე: ორი კაფსულა, დღეში სამჯერ (1602 მგ / დღეში)
- მე-15 დღიდან: სამი კაფსულა, დღეში სამჯერ (2403 მგ / დღეში)

ესბრიეტის რეკომენდებული დღიური დოზა IPF-ის მქონე პაციენტებისთვის არის სამი 267 მგ-იანი კაფსულა დღეში სამჯერ საკვებთან ერთად, სულ 2403 მგ / დღეში. 2403 მგ-ზე მაღალი დოზების მიღება დღეში არ არის რეკომენდებული ნებისმიერი პაციენტისთვის. პაციენტები, რომლებიც ტოვებენ ესბრიეტით მკურნალობის 14 თანმიმდევრულ დღეს ან უფრო მეტს, ხელახლა უნდა დაიწყონ მკურნალობა საწყისი 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 1-2 კაფსულამდე (267 მგ - 534 მგ) 2-3-ჯერ / დღეში საკვებთან ერთად ამტანობის მიხედვით რეკომენდებული დღიური დოზის განმეორებითი ესკალაციით.

თუ სიმპტომების არსებობა კვლავ გრძელდება, პაციენტს შეიძლება მისცენ მითითება შეწყვიტონ 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 3

კავსულამდე/დღეში (1 კავსულა დღეში სამჯერ). თუ გამოწყარი კვლავ გრძელდება 7 დღის შემდეგ, ესბრიეტის მიღება უნდა შეწყდეს 15 დღით, რეკომენდებული დღიური დოზის განმეორებითი ესკალაციით იმავე წესით, როგორც დოზის ესკალაციის პერიოდში.

პაციენტებს, რომლებსაც აღნიშნულ ფოტომგრძობელობის მწვავე რეაქციები ან გამოწყარი უნდა მიეთითოთ შეწყვიტონ პრეპარატის იღება და მიმართონ ექიმს (იხილეთ სექცია 2.4 გაფრთხილებები და უსაფრთხოების ზომები). როგორც კი გამოწყარი 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 დარეგულირდეს ან მკურნალობა შეწყდეს.

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

თუ პაციენტს გამოუვლინდა ამინოტრანსფერაზას $>3 - \leq 5 \times \text{ULN}$ -ით მომატება ესბრიეტით მკურნალობის შემდეგ, სამკურნალო საშუალებების მიღება უნდა შეწყდეს და უნდა მოხდეს პაციენტზე დააკვირვება 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.

2.2.1 განსაკუთრებული პოპულაციები

ხანდაზმული

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

ღვიძლის უკმარისობა

დოზის კორექცია არ არის საჭირო ღვიძლის მსუბუქი დ/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 2.4 გაფრთხილებები და უსაფრთხოების ზომები და 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა სპეციალურ პოპულაციებში).

თირკმლის უკმარისობა

დოზის კორექცია არ არის საჭირო თირკმლის მსუბუქიდან ზომიერი უკმარისობის მქონე პაციენტებში. ესბრიეტით მკურნალობა არ უნდა იყოს გამოყენებული თირკმლის უკმარისობის ($\text{CrCl} < 30$ მლ/წთ) მქონე პაციენტებში ან თირკმლის დაავადების ბოლო სტადიაზე მყოფ პაციენტებში, რომლებიც საჭიროებენ დიალიზს (იხილეთ სექციები 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა სპეციალურ პოპულაციებში).

2.3 უკუჩვენებები

- ჰიპერგრძობელობა 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 მომატებას ბილირუბინში. ღვიძლის ფუნქციური ტესტები (ALT, AST და ბილირუბინი) უნდა ჩატარდეს ესბრიეტით მკურნალობის დაწყებამდე, ხოლო შემდგომში ერთჯერად ინტერვალებით პირველი 6 თვის განმავლობაში და შემდეგ ყოველ 3 თვეში ერთხელ. ღვიძლის ამინოტრანსფერაზას მნიშვნელოვანი მომატების შემთხვევაში, ესბრიეტის დოზა უნდა დარეგულირდეს ან მკურნალობა შეწყდეს ქვემოთ მოცემული გაიდლაინების თანახმად. პაციენტებში, რომელთაც აქვთ ALT-ის, AST-ის ან ბილირუბინის დადასტურებული მომატება, დოზის შემდეგი კორექცია შეიძლება გახდეს საჭირო (იხილეთ სექცია 2.2 დოზირება და მიღების წესი).

ფოტომგრძობელობის რეაქციები ან გამოწყარი

მზის ზემოქმედება (მათ შორის სოლუქსი) თავიდან უნდა იქნას აცილებული ან მინიმუმამდე შემცირებული ესბრიეტით მკურნალობის დროს. პაციენტებს უნდა მიეწოდოთ მითითება გამოიყენონ მზისგან დამცავი

ეფექტური საშუალება ყოველდღიურად, ჩაიცვან ტანსაცმელი, რომელიც დაიცავთ მზის ზემოქმედებისგან და თავიდან აიცილონ სხვა სამკურნალო საშუალებების მიღება რომელიც ცნობილია რომ იწვევს ფოტომგრძობლობას. პაციენტებს უნდა მიეწოდოთ მითითება შეატყობინონ ფოტომგრძობლობის რეაქციების ან გამონაყარის

სიმპტომები თავიანთ ექიმს. დოზის კორექცია ან მკურნალობის დროებითი შეწყვეტა შეიძლება საჭირო გახდეს ფოტომგრძობლობის 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 შესრულებულა. 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

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

ფლუვოქსამინი და CYP1A2-ის ინჰიბიტორები

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

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

ინ ვიტრო/ინ ვივო 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 (ერთი კაფსულა 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 (ორი კაფსულა დღეში სამჯერ). ესბრიეტის 250 მგ ან 500 მგ დოზები სიფრთხილით უნდა იქნას გამოყენებული 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.

სიგარეტის მოწვევა და CYP1A2-ის სტიმულატორები

ფაზა 1 წამლის ურთიერთქმედების კვლევამ შეაფასა სიგარეტის მოწვევის ზემოქმედება (CYP1A2 სტიმულატორი) ესბრიეტის ფარმაკოკინეტიკაზე. პირფენიდონის ექსპოზიცია მწვევლებში იყო 50 % იმისა, რაც დაფიქსირდა არამწვევლებში. მოწვევას აქვს პოტენციური გამოიწვიოს ღვიძლის ფერმენტების წარმოშობა და ამით გაზარდოს კლირენსი და შეამცროს ექსბრიეტის ზემოქმედება. CYP1A2-ს ძლიერი სტიმულატორების კომბინირებული გამოყენება, მათ შორის სიგარეტის მოწვევა, თავიდან უნდა იქნას აცილებული ესბრიეტით მკურნალობის დროს სიგარეტის მოწვევას და მის პოტენციალს შორის გამოიწვიოს CYP1A2, დაფიქსირებული ურთიერთობის საფუძველზე.

პაციენტებს უნდა დაეხმარონ შეწყვიტონ CYP1A2-ის ძლიერი სტიმულატორების გამოყენება და შეწყვიტონ მოწვევა პირფენიდონით მკურნალობის დაწყებამდე და მკურნალობის დროს.

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

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

2.5 განსაკუთრებულ პოპულაციებში გამოყენება

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 პოტენციალთან ერთად ამნიოტურ სითხეში.

მაღალ დოზებზე (≥ 1000 მგ/კგ / დღეში) ვირთხებმა გამოავლინეს ორსულობის პროლონგაცია და ნაყოფის სიცოცხლისუნარიანობის შემცირება. როგორც პრევენციული ღონისძიება, სასურველია თავიდან ავიცილოთ ესბრიეტის გამოყენება ორსულობის დროს.

ნაყოფიერება

გვერდითი ეფექტები ნაყოფიერებაზე არ დაფიქსირებულა პრეკლინიკურ კვლევებში (იხილეთ სექცია 3.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება).

2.5.2 მეტუბური დედები

არ არის ცნობილი გამოიყოფა თუ არა პირფენიდონი ან მისი მეტაბოლიტები ადამიანის რძეში. ხელმისაწვდომმა ფარმაკოკინეტიკურმა მონაცემებმა ცხოველებში აჩვენა პირფენიდონის და/ან მისი მეტაბოლიტების ექსკრეცია რძეში, რომელსაც აქვს პირფენიდონის და/ან მისი მეტაბოლიტების დაგროვების პოტენციალი რძეში (სექცია 3.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება). ტუტუმწოვარ ზავშვებში რისკი არ არის გამორიცხული.

გადაწყვეტილება უნდა იქნას მიღებული შეწყვიტონ თუ არა ტუტუთი კვება ან შეწყვიტონ თუ არა ესბრიეტით მკურნალობა ზავშვის ტუტუთი კვების სარგებლის და დედისთვის ესბრიეტით მკურნალობის სარგებლის გათვალისწინებით.

2.5.3 გამოყენება გერიატრიაში

ღოზის კორექცია არ არის საჭირო ასაკიდან გამომდინარე.

2.5.4 თირკმლის ფუნქციის დარღვევა

ესბრიეტი სიფრთხილით უნდა იყოს გამოყენებული თირკმლის ფუნქციის მსუბუქი, ზომიერი ან მწვავე დარღვევის მქონე პაციენტებში.

ესბრიეტის უსაფრთხოება, ეფექტურობა და ფარმაკოკინეტიკა არ არის შესწავლილი იმ პაციენტებში, რომლებიც იმყოფებიან თირკმლის დაავადების ბოლო სტადიაზე, რომლებიც საჭიროებენ დიალიზს. ესბრიეტის გამოყენება იმ პაციენტებში, რომლებიც იმყოფებიან თირკმლის დაავადების ბოლო ეტაპზე და რომლებიც საჭიროებენ დიალიზს, არ არის რეკომენდებული.

2.5.5 ღვიძლის უკმარისობა

ესბრიეტი სიფრთხილით უნდა იყოს გამოყენებული ღვიძლის მსუბუქიდან ზომიერი უკმარისობის მქონე პაციენტებში.

ესბრიეტის უსაფრთხოება, ეფექტურობა და ფარმაკოკინეტიკა არ არის შესწავლილი ღვიძლის მწვავე უკმარისობის მქონე პაციენტებში ან ღვიძლის დაავადების ბოლო სტადიაზე მყოფ პაციენტებში. ესბრიეტის გამოყენება ღვიძლის მწვავე უკმარისობის მქონე პაციენტებში ან ღვიძლის დაავადების ბოლო სტადიაზე მყოფ პაციენტებში არ არის რეკომენდებული.

2.6 გვერდითი მოვლენები

2.6.1 კლინიკური კვლევები

გვერდითი მოვლენების შეფასება პირველ რიგში ეფუძნება გამოცდილებას პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ პირფენიდონით 2403 მგ/დღეში (N = 623) ან პლაცებოთი (N = 624) III ფაზის კლინიკურ კვლევაში (PIPF-016, PIPF-004, და PIPF-006).

დარღვევები ნივთიერებათა ცვლის და კვების სისტემის მხრიდან

ანორექსია, წონის დაკლება, მადის დაქვეითება.

ფსიქიატრიული დარღვევები

უმილობა

ნერვული სისტემის დარღვევები

თავის ტკივილი, თავბრუსხვევა, დისგეგზია

კუჭ-ნაწლავის დარღვევები

გულისრევა, დიარეა, დისპეფსია, ღებინება, კუჭ-საყლაპავის რეფლუქსის დაავადება, ტკივილი მუცლის არეში,

ჰეპატობილიარული დარღვევები

ALT-ის მომატება, AST-ის მომატება,

კანისა და კანქვეშა ქსოვილის დარღვევები

გამონაყარი, ფოტომგრძობელობის რეაქციები, ქავილი

დარღვევები ძვალ-სახსროვანი სისტემის და შემავრთბელი ქსოვილების მხრივ

ართრალგია

ზოგადი დარღვევები და დარღვევები პრეპარატის მიღების ადგილას
დაღლილობა, ასთენია

2.6.2 პოსტმარკეტინგული

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

ჰეპატობილარული დარღვევები

ბილირუბინი გაიზარდა ALT-ის და AST-ის მომატებასთან ერთად

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 და ეფექტები

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 ინ ვიტრო სისტემების და ფილტვის ფიბროზის მქონე ცხოველთა მოდელების ნაირსახეობაზე (ბლომიცინი-და გადანერგვით გამოწვეული ფიბროზი).

IPF არის ქრონიკული ფიბროზული და ფილტვის ანთებითი დაავადება, რომელზეც გავლენას ახდენს პრო ანთებითი ციტოკინების, მათ შორის სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი-ალფა (TNF- α) და ინტერლეიკინ-1-ბეტა (IL-1 β), სინთეზი და გამოყოფა, ხოლო ესბრიეტმა აჩვენა ანთებითი უჯრედების 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, მრავალჯერადი, მულტიცენტრული, რანდომიზებული, ორმაგი 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 იყო ცვლილება საწყის მაჩვენებლიდან 72-ე კვირამდე პროცენტულად-პროგნოზირებად ფორსირებულ სასიცოცხლო ტევადობაში (FVC).

PIPF-004 კვლევაში, პროცენტულად-პროგნოზირებადი FVC-ის დაკლება საწყისი 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 საწყისი 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 საწყისი 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 1)

ცხრილი 1: ცვლილების კატეგორიული შეფასება

საწყისი მაჩვენებლიდან 72-ე კვირამდე პროცენტულად-პროგნოზირებად FVC-ში PIPF-004 კვლევაში

	პირფენიდონი 2403 მგ/დღეში (N = 174)	პლაცებო (N = 174)
≥10%-იანი შემცირება ან სიკვდილი ან ფილტვის ტრანსპლანტაცია	35 (20%)	60 (35%)
10%-ზე ნაკლები შემცირება	97 (56%)	90 (52%)
შემცირების გარეშე (FVC ცვლილება >0%)	42 (24%)	24 (14%)

მიუხედავად იმისა, რომ არ არსებობდა განსხვავება ესბრეტის პაციენტებს შორის პლაცებოსთან შედარებით, ცვლილებაში საწყისი მაჩვენებლიდან 72-ე კვირამდე ფეხით განვილი მანძილში ექვსი წუთიანი გასეინების ტესტის დროს (6MWT) წინასწარ-დადგენილი ANCOVA რანგის მიხედვით, სპეციალური ანალიზში, პაციენტების 37%-მა რომლებიც იღებდნენ ესბრეტს, აჩვენეს ≥50 შემცირება 6MWT მანძილში, პლაცებოს 47%-თან შედარებით PIPF-004 კვლევაში.

PIPF-006 კვლევაში, ესბრეტით მკურნალობას (N = 171) არ შეუმცირებია პროცენტულად-პროგნოზირებადი FVC-ის დაკლება საწყისი მაჩვენებლიდან 72-ე კვირას პლაცებოსთან შედარებით (N = 173; p= 0.501). თუმცა, ესბრეტით მკურნალობამ შეამცირა პროცენტულად-პროგნოზირებადი FVC-ის დაკლება საწყისი მაჩვენებლიდან 24-ე (p < 0.001), 36-ე (p = 0.011), და 48-ე (p = 0.005) კვირას. 72-ე კვირას, FVC -ს ≥10% შემცირება შემჩნეულ იქნა იმ პაციენტების 23%-ში რომლებიც იღებდნენ ესბრეტის და პაციენტების 27%-ში, რომლებიც იღებდნენ პლაცებოს (ცხრილი 2).

ცხრილი 2: ცვლილების კატეგორიული შეფასება საწყისი მაჩვენებლიდან 72-ე კვირამდე პროცენტულად-პროგნოზირებად FVC-ში PIPF-006 კვლევაში

	პირფენიდონი 2403 მგ/დღეში (N = 171)	პლაცებო (N = 173)
≥10%-იანი შემცირება ან სიკვდილი ან ფილტვის ტრანსპლანტაცია	39 (23%)	46 (27%)
10%-ზე ნაკლები შემცირება	88 (52%)	89 (51%)
შემცირების გარეშე (FVC ცვლილება >0%)	44 (26%)	38 (22%)

6MWT მანძილის შემცირება საწყისი 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 ესბრეტის, აჩვენა ≥50 წთ შემცირება 6MWT მანძილში, პაციენტების 47%-თან შედარებით, რომლებიც იღებდნენ პლაცებოს PIPF-016 კვლევაში.

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

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

PIPF-016 კვლევაში პროცენტულად-პროგნოზირებად FVC-ის შემცირება საწყისი მაჩვენებლიდან მკურნალობის 52-ე კვირას მნიშვნელოვნად შემცირდა იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ესბრეტის (N = 278) პლაცებოს პაციენტებთან შედარებით (N = 277; p<0.000001, ANCOVA რანგის მიხედვით). ესბრეტით მკურნალობამ აგრეთვე მნიშვნელოვნად შეამცირა პროცენტულად-პროგნოზირებად FVC-ის დაკლება საწყისი მაჩვენებლიდან 13-ე (p < 0.000001), 26-ე (p < 0.000001), და 39-ე (p = 0.000002) კვირას. 52-ე კვირას, შემცირება საწყისი მაჩვენებლიდან პროცენტულად-პროგნოზირებად FVC-ში ≥10% ან სიკვდილი აღინიშნა პაციენტების 17%-ში რომლებიც იღებდნენ ესბრეტის პლაცებოს 32%-თან შედარებით (ცხრილი 3).

ცხრილი 3: ცვლილების კატეგორიული შეფასება საწყისი მაჩვენებლიდან 52-ე კვირამდე პროცენტულად-პროგნოზირებად FVC-ში PIPF-016 კვლევაში

	პირფენიდონი 2403 მგ/დღეში (N = 278)	პლაცებო (N = 277)
≥10%-იანი შემცირება ან სიკვდილი	46 (17%)	88 (32%)
10%-ზე ნაკლები შემცირება	169 (61%)	162 (58%)
შემცირების გარეშე (FVC ცვლილება >0%)	63 (23%)	27 (10%)

6MWT-ის დროს გავლილი მანძილის შემცირება საწყისი მაჩვენებლიდან 52-ე კვირას მნიშვნელოვნად შემცირდა იმ

პაციენტებში რომლებიც იღებდნენ ესბრიეტს პლაცებოს პაციენტებთან შედარებით PIPF-016 კვლევაში ($p=0.036$, ANCOVA რანგის მიხედვით); პაციენტების 26% -მა, რომლებიც იღებდნენ ესბრიეტს, აჩვენა ≥ 50 წთ შემცირება 6MWT მანძილში პაციენტების 36%-თან შედარებით, 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], $p = 0.0107$, ლოგრანული კრიტერიუმი).

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%. 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 შეამცირების მიზნით.

პირფენიდონის ბიოშელწევაა არ არის განსაზღვრული ადამიანებში.

3.2.2 განაწილება

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

3.2.3 მეტაბოლიზმი

მეტაბოლიზმის ინ ვიტრო კვლევები ღვიძლის მიკროსომების შესახებ აჩვენებს, რომ პირფენიდონი ძირითადად მეტაბოლიზდება CYP1A2-ის მეშვეობით და სხვა CYP ოზოფერმენტების, მათ შორის CYP2C9-ის, 2C19-ის, 2D6-ის და 2E1-ის მცირე წვლილით. დღემდე არსებულ ინ ვივო და ინ ვიტრო კვლევებს არ გამოუვლენია ძირითადი მეტაბოლიტის რაიმე აქტივობა (5 კარბოქსი-პირფენიდონი) მაღალ კონცენტრაციებსა და დოზებზეც 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 ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა

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

პირფენიდონი სიფრთხილით უნდა იყოს გამოყენებული ღვიძლის 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).

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 საწყისი ნივთიერება ძირითადად მეტაბოლიზდება 5 კარბოქსი-პირფენიდონში, ხოლო მისი მეტაბოლიტის ფარმაკოკინეტიკა იცვლება თირკმლის ფუნქციის მსუბუქი დარღვევიდან მწვავე დარღვევის მქონე სუბიექტებში. თუმცა მეტაბოლიტების დაგროვების სავარაუდო რაოდენობა სტაციონალურ მდგომარეობაში არ არის ფარმაკოდინამიურად მნიშვნელოვანი, რადგან ნახევარდაგამოყოფის ტერმინალური ელიმინაცია არის მხოლოდ 1-2 საათი

ამ სუბიექტებში.

დოზის კორექცია არ არის საჭირო თირკმლის ფუნქციის მსუბუქიდან ზომიერი დარღვევის მქონე სუბიექტებში, რომლებიც იღებენ პირფენიდონს. პირფენიდონი არ უნდა იქნას გამოყენებული თირკმლის ფუნქციის მწვავე დარღვევის მქონე პაციენტებში (კრეატინინის კლირენსი <30 მლ / წთ) ან თირკმლის დაავადების ბოლო სტადიაზე მყოფ პაციენტებში, რომლებიც საჭიროებენ დიალიზს (იხ სექცია 2.2 დოზირება და მიღების წესი).

ჯანმრთელ სუბიექტებში ან თირკმლის ფუნქციის დარღვევის მქონე სუბიექტებში ჩატარებული ოთხი კვლევიდან მიღებული პოპულაციის ფარმაკოკინეტიკურმა ანალიზებმა და IPF-ს მქონე პაციენტებში ჩატარებულმა ერთმა კვლევამ არ გამოავლინა ასაკის, სქესისა და სხეულის ზომის კლინიკურად მნიშვნელოვანი ეფექტი პირფენიდონის ფარმაკოკინეტიკაზე.

3.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება

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

3.3.1 კარცენოგენობა

განმეორებითი დოზის ტოქსიკურობის კვლევებში ღვიძლის წონის მომატება დაფიქსირდა თავებში, ვირთხებსა და ძაღლებში; ამას ხშირად თან ახლავდა ღვიძლის ცენტრილოზულარული ჰიპერტროფია. შექცევადობა დაფიქსირდა მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ. ღვიძლის სიმსივნეების გაზრდილი შემთხვევა დაფიქსირდა ვირთხებსა და თავებში ჩატარებულ კანცეროგენულ კვლევებში. ღვიძლის შესახებ ეს მონაცემები შეესაბამება ღვიძლის მიკროსომული ფერმენტების ინდუქციას, ეფექტს, რომელიც არ შეინიშნება იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ესბრიეტის. ეს მონაცემები არ განიხილება ადამიანისთვის შესაბამისად.

საშვილოსნოს 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 საშვილოსნოს სიმსივნეების შემთხვევა სავარაუდოდ უკავშირდება ქრონიკული დოფამინით მედიირებული სექსის ჰორმონების დისბალანსს, რაც გულისხმობს სახეობებისთვის-მახასიათებელ ენდოკრინულ მექანიზმს ვირთხებში, რომელიც არ არსებობს ადამიანებში.

3.3.2 მუტაგენურობა

პირფენიდონს არ უჩვენებია მუტაგენური ან გენოტოქსიკური აქტივობა მთელ რიგ სტანდარტულ ტესტებში, ხოლო როდესაც შემოწმებულია UV-ის ზემოქმედების ქვეშ, მუტაგენობა არ გამოუვლენია. როდესაც შემოწმებულია UV-ის ზემოქმედების ქვეშ, პირფენიდონი იყო დადებითი ჩინური ზაზუნის ფილტვის უჯრედებზე შესრულებულ ფოტო-კლასტოგენურ ანალიზში.

3.3.3 ნაყოფიერების შემცირება

ცხოველებში პირფენიდონის და /ან მისი მეტაბოლიტების პლაცენტარული გადაცემა ხდება პირფენიდონის და /ან მისი მეტაბოლიტების დაგროვების პოტენციალით ამნიონურ სითხეში. მაღალ დოზებზე (≥450 მგ / კგ / დღეში) ვირთხებმა აჩვენეს ესტრალური ციკლის პროლონგაცია და არარეგულარული ციკლების მაღალი სიხშირე. მაღალ დოზებზე (≥1000 მგ / კგ / დღეში) ვირთხებმა აჩვენეს ორსულობის პროლონგაცია და ნაყოფის სიცოცხლისუნარიანობის შემცირება.

კვლევები მეტემურ ვირთხებში მიუთითებს რომ პირფენიდონი და/ან მისი მეტაბოლიტები გამოიყოფა რძეში პირფენიდონის და/ან მისი მეტაბოლიტების დაგროვების პოტენციალით.

3.3.4 ტერატოგენულობა

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

ფოტოტოქსიკურობა და გალიზიანება დაფიქსირდა გვიწის ღორებში პირფენიდონის პერორალური მიღების და UVA UVB სინათლის ზემოქმედების შემდეგ. ფოტოტოქსიკურობის დაზიანების სიწმევე მინიმუმამდე შემცირდა მზისგან დამცავი საშუალების გამოყენებით.

4. ფარმაცევტული მახასიათებლები

4.1 შენახვა

არ შეინახოთ 30°C-ზე ზემოთ.

4.2 შეფუთვა

მყარი კაფსულები 267 მგ

270

მედიკამენტი შეინახეთ ბავშვებისათვის მიუწვდომელ ადგილას

ვერსია 2014 წლის ნოემბერი

დამზადებულია F. Hoffmann-La Roche Ltd-თვის, ზაზელი, შვეიცარია Catalent Pharma Solutions LLC-ის მიერ, ვინჩესტერი (KY), ამერიკის შეერთებული შტატები