

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

ESBRIET[®], 267 mg, film tablete

ESBRIET[®], 801 mg, film tablete

INN: pirfenidon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 267 mg pirfenidona.

Jedna film tableta sadrži 801 mg pirfenidona.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

ESBRIET film tablete od 267 mg su žute, ovalne, bikonveksne film tablete sa utisnutom oznakom „PFD” na jednoj strani.

ESBRIET film tablete od 801 mg su smeđe, ovalne, bikonveksne film tablete sa utisnutom oznakom „PFD” na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek ESBRIET je indikovano kod odraslih osoba za terapiju blagih do umereno teških oblika idiopatske plućne fibroze (IPF).

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju lekom ESBRIET treba da započne i nadgleda lekar specijalista koji ima iskustva u dijagnostikovanju i terapiji IPF.

Doziranje

Odrasli

Nakon započinjanja terapije, dozu je potrebno titrirati do preporučene dnevne doze od 2403 mg dnevno u periodu od 14 dana na sledeći način:

- 1. do 7. dan: doza od 267 mg tri puta dnevno (801 mg dnevno),
- 8. do 14. dan: doza od 534 mg tri puta dnevno (1602 mg dnevno),
- od 15. dana: doza od 801 mg tri puta dnevno (2403 mg dnevno).

Preporučena dnevna doza održavanja leka ESBRIET je 801 mg tri puta dnevno uz obrok, do ukupno 2403 mg dnevno.

Doze iznad 2403 mg dnevno ne preporučuju se ni za jednog pacijenta (pogledati odeljak 4.9).

Pacijenti koji propuste terapiju lekom ESBRIET tokom 14 uzastopnih dana ili duže, treba da ponovo počnu sa terapijom tako što će proći inicijalni režim dvonedeljne titracije do preporučene dnevne doze.

Za prekide u terapiji kraće od 14 uzastopnih dana, terapija se može nastaviti prethodnom preporučenom dnevnom dozom bez titracije.

Prilagođavanje doze i ostale mere za bezbednu upotrebu

Gastrointestinalne smetnje: Pacijente koji ne podnose terapiju zbog gastrointestinalnih neželjenih reakcija treba podsetiti da lek uzimaju uz hranu. Ukoliko se simptomi nastave, doza pirfenidona može se smanjiti na 267–534 mg, dva ili tri puta dnevno uz obrok sa postepenim povećanjem do preporučene dnevne doze koja se podnosi. Ukoliko se simptomi nastave, pacijentima se može naložiti da prekinu terapiju na jednu do dve nedelje dok se simptomi ne povuku.

Fotosenzitivna reakcija ili osip: Pacijente kod kojih se jave blaga do umerena fotosenzitivna reakcija ili osip potrebno je podsetiti da svakog dana koriste sredstvo sa zaštitnim faktorom i da izbegavaju izlaganje suncu (videti odeljak 4.4). Doza pirfenidona može se smanjiti na 801 mg svakog dana (267 mg tri puta dnevno). Ukoliko osip potraje duže od 7 dana, upotrebu leka ESBRIET treba obustaviti na 15 dana, sa ponovnim postepenim povećanjem do preporučene dnevne doze na isti način kao tokom perioda postepenog povećanja doze.

Pacijentima kod kojih se jave teška fotosenzitivna reakcija ili osip trebalo bi naložiti da prekinu upotrebu leka i da potraže savet lekara (videti odeljak 4.4). Kada se osip povuče, može se početi sa ponovnim korišćenjem leka ESBRIET uz ponovno postepeno povećanje do preporučene dnevne doze, prema odluci lekara.

Funkcija jetre: U slučaju značajnog porasta alanin i/ili aspartat aminotransferaza (ALT/AST), sa povišenom koncentracijom bilirubina ili bez nje, dozu leka ESBRIET bi trebalo prilagoditi ili prekinuti terapiju prema smernicama navedenim u odeljku 4.4.

Posebne grupe pacijenata

Starije osobe

Za pacijente od 65 godina i starije nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2.).

Oštećenje funkcije jetre

Za pacijente sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (tj. stadijuma A i B prema *Child- Pugh* klasifikaciji) nije potrebno prilagođavanje doze. Ipak, pošto bi koncentracija pirfenidona u plazmi mogla da bude povišena kod nekih osoba sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre, kod lečenja takvih pacijenata lekom ESBRIET potreban je oprez. Terapiju lekom ESBRIET ne treba primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ili u terminalnoj fazi bolesti jetre (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Za pacijente sa blagim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavanje doze. Lek ESBRIET je potrebno primenjivati uz oprez kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl 30–50 mL/min). Lek ESBRIET ne treba primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl <30 mL/min) ili u terminalnoj fazi bolesti bubrega zbog koje je neophodna dijaliza (videti odeljke 4.3 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Primena leka ESBRIET u IPF indikaciji u pedijatrijskoj populaciji nije opravdana.

Način primene

ESBRIET je namenjen za oralnu primenu. Tablete treba progutati cele sa vodom uz obrok kako bi se smanjila mogućnost pojave mučnine i vrtoglavice (videti odeljke 4.8 i 5.2).

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- Anamneza angioedema povezanog sa pirfenidonom (videti odeljak 4.4)
- Istovremena primena fluvoksamina (videti odeljak 4.5)
- Teško oštećenje funkcije jetre ili terminalna faza bolesti jetre (videti odeljke 4.2 i 4.4)
- Teško oštećenje funkcije bubrega (CLCr <30 mL/min) ili terminalna faza bolesti bubrega u kojoj je neophodna dijaliza (videti odeljke 4.2 i 5.2)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Funkcija jetre

Kod pacijenata koji su uzimali lek ESBRIET primećene su povišene koncentracije ALT i AST >3 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti (GGN). To je retko bilo povezano sa istovremenim porastom koncentracije ukupnog bilirubina u serumu. Pre započinjanja terapije lekom ESBRIET potrebno je uraditi testove funkcije jetre (ALT, AST i bilirubin) i nakon toga svakog meseca u prvih 6 meseci, a zatim na svaka 3 meseca (videti odeljak 4.8). U slučaju značajnog porasta aminotransferaza u jetri, dozu leka ESBRIET trebalo bi prilagoditi ili bi trebalo prekinuti terapiju prema dole navedenim smernicama. Kod pacijenata sa potvrđenim porastom koncentracija ALT, AST ili bilirubina tokom terapije mogu biti potrebna sledeća prilagođavanja doze.

Preporuke u slučaju porasta koncentracija ALT/AST

Ako se kod pacijenta nakon započinjanja terapije lekom ESBRIET pojavi porast koncentracije aminotransferaza od >3 do ≤5 x GGN, primenu svih istovremeno primenjivanih lekova treba prekinuti, isključiti druge uzroke, a pacijenta pažljivo pratiti. Ako je to klinički opravdano, dozu leka ESBRIET treba smanjiti ili prekinuti terapiju. Kada rezultati testova funkcije jetre budu opet u normalnim granicama, lek ESBRIET se može ponovno uvesti u terapiju, uz postupno povećavanje doze do preporučene dnevne doze, ako je pacijent podnosi.

Ako se kod pacijenta javi porast koncentracije aminotransferaza ≤5 x GGN zajedno sa pojavom simptoma ili hiperbilirubinemijom, uzimanje leka ESBRIET treba prekinuti i ne treba ga ponovno uvoditi.

Ako se kod pacijenta javi porast koncentracije aminotransferaza >5 x GGN uzimanje leka ESBRIET treba prekinuti i ne treba ga ponovno uvoditi.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (tj. stadijum B prema *Child-Pugh* klasifikaciji), izloženost leku ESBRIET bila je povećana za 60%. Lek ESBRIET treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa već postojećim blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (tj. stadijuma A i B prema *Child-Pugh* klasifikaciji), imajući u vidu mogućnost povećane izloženosti pirfenidonu. Kod pacijenata treba pažljivo pratiti pojavu simptoma toksičnosti, naročito ako istovremeno uzimaju poznati inhibitor CYP1A2 (videti odeljke 4.5 i 5.2). Primena leka ESBRIET nije ispitana kod osoba sa teškim oštećenjem funkcije jetre, zato se lek ESBRIET ne sme koristiti kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3).

Fotosenzitivna reakcija i osip

Izlaganje direktnoj sunčevoj svetlosti (uključujući lampe za sunčanje) treba izbegavati ili svesti na minimum tokom terapije lekom ESBRIET. Pacijentima treba naložiti da svakodnevno koriste sredstva sa zaštitnim faktorom, da nose odeću koja ih štiti od izloženosti suncu i da izbegavaju druge lekove za koje se zna da izazivaju fotosenzitivnost. Pacijentima treba naložiti da svom lekaru prijave svaku pojavu simptoma fotosenzitivne reakcije ili osipa. Ozbiljne fotosenzitivne reakcije nisu česte. U slučaju blage do teške

fotosenzitivne reakcije ili osipa može biti potrebno prilagođavanje doze ili privremeni prekid terapije (videti odeljak 4.2).

Angioedem

Nakon stavljanja leka ESBRIET u promet primećena je pojava angioedema (ponekad ozbiljnog) poput oticanja lica, usana odnosno jezika koja mogu biti povezana sa otežanim disanjem ili vizingom (šištanjem). Stoga pacijenti kod kojih se jave znaci ili simptomi angioedema nakon primene leka ESBRIET odmah moraju prekinuti terapiju. Pacijenti sa angioedemom zbrinjavaju se u skladu sa standardom zdravstvene nege. Lek ESBRIET se ne sme koristiti kod pacijenata sa anamnezom angioedema zbog primene leka ESBRIET (videti odeljak 4.3).

Vrtoglavica

Kod pacijenata koji su uzimali lek ESBRIET zabeležena je vrtoglavica. Stoga bi pacijenti trebalo da znaju kako reaguju na lek pre nego što započnu aktivnosti koje zahtevaju koncentraciju ili koordinaciju pokreta (videti odeljak 4.7). U kliničkim ispitivanjima, vrtoglavica se javila samo jednom kod većine pacijenata i u većini slučajeva je prolazila sama od sebe, sa medijanom dužine trajanja od 22 dana. Ako vrtoglavica ne prođe sama od sebe ili ako se pogorša, potrebno je prilagoditi dozu ili čak prekinuti terapiju lekom ESBRIET.

Umor

Kod pacijenata koji su uzimali lek ESBRIET zabeležen je umor. Stoga bi pacijenti trebalo da znaju kako reaguju na lek pre nego što započnu aktivnosti koje zahtevaju koncentraciju ili koordinaciju pokreta (videti odeljak 4.7).

Gubitak telesne mase

Gubitak telesne mase zabeležen je kod pacijenata koji su lečeni lekom ESBRIET (videti odeljak 4.8). Potrebno je da lekari prate telesnu masu pacijenta i, ako je gubitak telesne mase klinički značajan, pacijente je potrebno podstaći na povećani unos kalorija.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Oko 70–80% pirfenidona metaboliše se pomoću CYP1A2, uz manji doprinos drugih CYP izoenzima, uključujući CYP2C9, 2C19, 2D6 i 2E1.

Konzumiranje soka od grejpfruta povezano je sa inhibicijom CYP1A2 i stoga ga treba izbegavati tokom lečenja pirfenidonom.

Fluvoksamin i inhibitori CYP1A2

Tokom faze 1 ispitivanja, istovremena primena leka ESBRIET i fluvoksamina (snažnog inhibitora CYP1A2, sa inhibirajućim efektom na druge CYP izoenzime [CYP2C9, 2C19 i 2D6]) rezultirala je četverostrukim porastom izloženosti pirfenidonu kod nepušača.

Lek ESBRIET je kontraindikovano kod pacijenata koji istovremeno koriste fluvoksamin (videti odeljak 4.3). Sa uzimanjem fluvoksamina treba prekinuti pre započinjanja terapije lekom ESBRIET i izbegavati njegovu primenu tokom terapije lekom ESBRIET zbog sniženog klirensa pirfenidona. Tokom terapije pirfenidonom treba izbegavati druge lekove koji inhibiraju CYP1A2 i jedan ili više drugih izoenzima CYP uključenih u metabolizam pirfenidona (npr. CYP2C9, 2C19 i 2D6).

In vitro i *in vivo* ekstrapolacije ukazuju da snažni i selektivni CYP1A2 inhibitori (npr. enoksacin) mogu da povećaju izlaganje pirfenidonu približno 2 do 4 puta. Ako je istovremena upotreba leka ESBRIET sa snažnim i selektivnim CYP1A2 inhibitorima neizbežna, dozu leka ESBRIET potrebno je smanjiti na 801 mg dnevno (267 mg tri puta dnevno). Pacijente treba pažljivo pratiti zbog pojave neželjenih reakcija povezanih sa terapijom lekom ESBRIET. Ako je potrebno, primenu leka ESBRIET treba prekinuti (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Istovremena primena leka ESBRIET sa 750 mg ciprofloksacina (umereni CYP1A2 inhibitor) povećala je izloženost pirfenidonu za 81%. Ako je neizbežna primena ciprofloksacina u dozi od 750 mg dvaput dnevno, doza leka ESBRIET mora se sniziti na 1602 mg dnevno (534 mg tri puta dnevno). ESBRIET se mora primenjivati oprezno kada se ciprofloksacin primenjuje u dozi od 250 mg ili 500 mg jednom ili dva puta dnevno.

Lek ESBRIET se mora primenjivati oprezno kod pacijenata koji su na terapiji drugim umerenim inhibitorima CYP1A2 (npr. amjodaron, propafenon).

Potreban je poseban oprez ako se istovremeno sa inhibitorima CYP1A2 koriste snažni inhibitori jednog ili više drugih izoenzima CYP uključenih u metabolizam pirfenidona, kao što su CYP2C9 (npr. amjodaron, flukonazol), 2C19 (npr. hloramfenikol) i 2D6 (npr. fluoksetin, paroksetin).

Pušenje cigareta i induktori CYP1A2

U fazi 1 ispitivanja interakcija procenjivao se efekat pušenja (induktor CYP1A2) na farmakokinetiku pirfenidona. Izloženost pirfenidonu kod pušača iznosila je 50% izloženosti uočene kod nepušača. Pušenje ima sposobnost indukcije enzima jetre i time povećava klirens leka i smanjuje izloženost. Istovremena upotreba snažnih induktora CYP1A2, uključujući pušenje, treba izbegavati tokom terapije lekom ESBRIET, na osnovu zapaženog odnosa pušenja cigareta i potencijalne indukcije CYP1A2. Pacijente treba podstaći da prestanu da koriste jake induktore CYP1A2 i da prestanu da puše pre i za vreme terapije pirfenidonom.

U slučaju umerenih induktora CYP1A2 (npr. omeprazol), istovremena upotreba može teoretski imati za posledicu smanjenje koncentracije pirfenidona u plazmi.

Istovremena primena lekova koji deluju kao potencijalni induktori CYP1A2 i drugih izoenzima CYP uključenih u metabolizam pirfenidona (npr. rifampicin) može imati za posledicu značajno smanjenje koncentracije pirfenidona u plazmi. Ove lekove treba izbegavati kad god je to moguće.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primeni leka ESBRIET kod trudnica.

Kod životinja pirfenidon i/ili njegovi metaboliti prolaze kroz placentu i mogu se akumulirati u amnionskoj tečnosti.

U visokim dozama (≥ 1000 mg/kg dnevno) kod pacova primećeno je produženje gestacije i smanjenje fetalne održivosti.

Kao mera predostrožnosti savetuje se izbegavanje primene leka ESBRIET tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se pirfenidon ili njegovi metaboliti izlučuju u majčinom mleku kod ljudi. Postojeći farmakokinetički podaci o ispitivanjima na životinjama pokazuju da se pirfenidon odnosno njegovi metaboliti izlučuju u mleko i da se u njemu akumuliraju (videti odeljak 5.3). Rizik za dete koje se doji ne može se isključiti.

Mora se doneti odluka da li će se prekinuti dojenje ili terapija lekom ESBRIET, imajući pri tom na umu korist od dojenja za dete i korist od terapije lekom ESBRIET za majku.

Plodnost

Tokom prekliničkih ispitivanja nisu primećeni štetni efekti na plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

ESBRIET može izazvati vrtoglavicu i umor koji mogu donekle uticati na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama, stoga je potrebno da pacijenti budu posebno oprezni kada upravljaju vozilima ili rukuju mašinama ukoliko se kod njih jave ovi simptomi.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljene neželjene reakcije tokom kliničkog ispitivanja primene leka ESBRIET u dozi od 2403 mg dnevno u poređenju sa placeboom bile su mučnina (32,4% prema 12,2%), osip (26,2% prema 7,7%), dijareja (18,8% prema 14,4%), umor (18,5% prema 10,4%), dispepsija (16,1% prema 5,0%), anoreksija (11,4% prema 3,5%), glavobolja (10,1% prema 7,7%) i fotosenzitivna reakcija (9,3% prema 1,1%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Bezbednost leka ESBRIET procenjivana je u kliničkim ispitivanjima koja su obuhvatila 1650 dobrovoljaca i pacijenata. U otvorenim studijama ispitivano je preko 170 pacijenata u periodu od više od pet godina, a neki i do 10 godina.

U tabeli 1 prikazane su neželjene reakcije prijavljene sa učestalošću od $\geq 2\%$ kod 623 pacijenta koji su primali lek ESBRIET u preporučenoj dozi od 2403 mg dnevno tokom treće faze tri pivotalne studije. Neželjene reakcije nakon stavljanja leka u promet takođe su navedene u tabeli 1. Neželjene reakcije su navedene prema klasi sistema organa (*System Organ Class (SOC)*) i u okviru svake grupe po učestalosti [veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)] neželjene reakcije su navedene prema opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Tabela 1 Neželjene reakcije prema klasifikaciji SOC i MedDRA učestalosti	
Infekcije i infestacije	
Često	Infekcije gornjeg respiratornog trakta; infekcije urinarnog trakta
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Retko	Agranulocitoza ¹
Poremećaji imunskog sistema	
Povremeno	Angioedem ¹
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Veoma često	Anoreksija
Često	Smanjena telesna masa, smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji	
Često	Insomnija
Poremećaji nervnog sistema	
Veoma često	Glavobolja
Često	Vrtoglavica; somnolencija; disgeuzija; letargija
Vaskularni poremećaji	
Često	Napadi vrućine
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Često	Dispneja; kašalj; produktivni kašalj
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma često	Dispepsija; mučnina; dijareja
Često	Gastroezofagealna refluksna bolest; povraćanje; abdominalna distenzija; nelagodan osećaj u trbuhu; bolovi u trbuhu; bolovi u gornjem trbuhu; neprijatan osećaj u želucu; gastritis; konstipacija; flatulencija
Hepatobilijarni poremećaji	
Često	Povećana vrednost ALT; povećana vrednost AST; povećana vrednost gama-glutamil-transferaza
Retko	Povećana koncentracija ukupnog serumskog bilirubina u kombinaciji sa povećanim vrednostima ALT i AST ¹
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Veoma često	Fotosenzitivna reakcija; osip
Često	Pruritus; eritem; suva koža; eritematozni osip; makulozni osip; pruritički osip
Poremećaji mišićno-koštanog sistema, i vezivnog tkiva	
Često	Mijalgija; artralgiya
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Veoma često	Umor
Često	Astenija; bol u grudima koji nije srčanog porekla
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Često	Opekotine od sunca

1. Ustanovljeno u praćenju nakon stavljanja leka u promet

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Klinička iskustva sa predoziranjem su ograničena. Višestruke doze pirfenidona do ukupne doze od 4806 mg dnevno primenjivane su u obliku šest kapsula od 267 mg tri puta dnevno zdravim dobrovoljcima, uz postupno povećanje doze tokom 12 dana. Neželjene reakcije su bile blage, prolazne i sastojale su se od najčešće prijavljivanih neželjenih reakcija za pirfenidon.

U slučaju sumnje na predoziranje, potrebno je osigurati dodatnu medicinsku negu uključujući praćenje vitalnih znakova i pažljivo posmatranje kliničkog stanja pacijenta.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivna sredstva; Ostali imunosupresivi

ATC šifra: L04AX05

Mehanizam delovanja pirfenidona još nije u potpunosti utvrđen. Ipak, postojeći podaci ukazuju na to da pirfenidon ima fibrinolitička i antiinflamatorna svojstva u različitim *in vitro* sistemima i životinjskim modelima plućne fibroze (bleomicinom i transplantacijom indukovana fibroza).

IPF je hronična fibrozirajuća i inflamatorna bolest pluća na koju utiču sinteza i otpuštanje proinflamatornih citokina, uključujući faktor nekroze tumora-alfa (TNF- α) i interleukin-1-beta (IL-1 β), a za pirfenidon se pokazalo da smanjuje nagomilavanje upalnih ćelija kao odgovor na različite stimulanse.

Pirfenidon smanjuje proliferaciju fibroblasta, stvaranje proteina povezanih sa fibrozom, stvaranje citokina i povećanu biosintezu i akumulaciju ekstracelularnog matriksa kao odgovor na faktore rasta citokina, kao što su transformišući faktor rasta beta (TGF- β) i faktor rasta koji potiče iz trombocita (PDGF).

Klinička efikasnost

Klinička efikasnost leka ESBRIET ispitivana je u četiri multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana ispitivanja treće faze na pacijentima sa IPF. Tri ispitivanja treće faze (PIPF-004, PIPF-006 i PIPF-016) bila su multinacionalna, a jedna (SP3) je sprovedena u Japanu.

PIPF-004 i PIPF-006 poredila su terapiju lekom ESBRIET u dozi od 2403 mg dnevno sa placebom. Ispitivanja su bila gotovo identično dizajnirana, uz nekoliko izuzetaka, uključujući grupu ispitanika u PIPF-004, koja je primala srednju dozu leka (1197 mg dnevno). U oba ispitivanja terapija je primenjivana tri puta dnevno u periodu od najmanje 72 nedelje. Primarni parametar praćenja u oba ispitivanja bila je promena od početne vrednosti procenta predviđenog forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) do 72. nedelje terapije.

U studiji PIPF-004, pad predviđenih vrednosti FVC od početnih vrednosti u 72. nedelji terapije bio je značajno niži kod pacijenata koji su primali ESBRIET (N=174) u poređenju sa pacijentima koji su primali

placebo (N=174, p=0,001, rang ANCOVA). Terapija lekom ESBRIET je značajno smanjila pad procenta predviđenog FVC od početnih vrednosti u 24. nedelji (p=0,014), 36. nedelji (p<0,001), 48. nedelji (p<0,001) i 60. nedelji (p<0,001). U 72. nedelji, pad procenta predviđenog FVC $\geq 10\%$ u odnosu na početne vrednosti (prag indikativan za mortalitet kod IPF) primećen je kod 20% pacijenata koji su primali ESBRIET, u poređenju sa 35% pacijenata koji su primali placebo (tabela 2).

Tabela 2 Kategorijska procena promene, od početnih vrednosti procenta predviđenog FVC u 72. nedelji terapije u studiji PIPF-004		
	Pirfenidon 2403 mg dnevno (N = 174)	Placebo (N = 174)
Pad $\geq 10\%$ ili smrt ili transplantacija pluća	35 (20%)	60 (34%)
Pad manji od 10%	97 (56%)	90 (52%)
Bez pada (promena FVC >0%)	42 (24%)	24 (14%)

Iako nije bilo razlike između pacijenata koji su primali lek ESBRIET u poređenju sa placebom u promeni pređene udaljenosti tokom šestominutnog testa hodanja (6MWT), od početnih vrednosti do onih izmerenih u 72. nedelji terapije na osnovu prethodno definisanog testa rang ANCOVA, *ad hoc* analiza 37% pacijenata koji su primali ESBRIET pokazala je pad udaljenosti ≥ 50 m tokom 6MWT testa, u poređenju sa 47% pacijenata koji su primali placebo u studiji PIPF-004.

U studiji PIPF-006 terapija lekom ESBRIET (N=171) nije smanjila pad procenta predviđenog FVC od početnih vrednosti do vrednosti u 72. nedelji terapije u poređenju sa placebom (N=173, p=0,501). Ipak, terapija lekom ESBRIET takođe je smanjila pad procenta predviđenog FVC od početnih vrednosti u 24. nedelji (p<0,001), 36. nedelji (p=0,011) i 48. nedelji (p=0,005). U 72. nedelji, pad u FVC $\geq 10\%$ je primećen kod 23% pacijenata koji su primali ESBRIET i 27% pacijenata koji su primali placebo (tabela 3).

Tabela 3 Kategorijska procena promene, od početnih vrednosti procenta predviđenog FVC u 72. nedelji terapije u studiji PIPF-006		
	Pirfenidon 2403 mg dnevno (N = 171)	Placebo (N = 173)
Pad $\geq 10\%$ ili smrt ili transplantacija pluća	39 (23%)	46 (27%)
Pad manji od 10%	88 (52%)	89 (51%)
Bez pada (promena FVC >0%)	44 (26%)	38 (22%)

U studiji PIPF-006 pad udaljenosti tokom 6MWT testa, od polaznih vrednosti do vrednosti izmerenih u 72. nedelji, bio je značajno niži u poređenju sa grupom koja je primala placebo (p<0,001; rang ANCOVA). Takođe, u *ad hoc* analizi kod 33% pacijenata koji su primali ESBRIET utvrđen je pad udaljenosti ≥ 50 m tokom 6MWT testa, u poređenju sa 47% pacijenata koji su primali placebo u studiji PIPF-006.

U zbirnoj analizi preživljavanja u PIPF-004 i PIPF-006, stopa mortaliteta u grupi koja je primala lek ESBRIET 2403 mg dnevno iznosila je 7,8% u poređenju sa 9,8% u placebo grupi (HR 0,77 [95% CI, 0,47–1,28]).

Studija PIPF-016 poredila je terapiju lekom ESBRIET 2403 mg dnevno sa placebom. Terapija je primenjivana tri puta dnevno u periodu od 52 nedelje. Primarni parametar praćenja bila je promena od početne vrednosti procenta predviđenog forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) do 52. nedelje terapije. Kod ukupno 555 pacijenata, medijana početne vrednosti procenta predviđenog FVC iznosila je 68% (raspon: 48–91%), a %DL_{CO} 42% (raspon: 27–170%). Dva odsto pacijenata imalo je manji procenat predviđenog FVC od 50%, dok je 21% pacijenata imalo manji procenat predviđenog DL_{CO} od 35% na početku ispitivanja.

U studiji PIPF-016, pad procenta predviđenih vrednosti FVC od početnih vrednosti u 52. nedelji terapije bio je značajno niži kod pacijenata koji su primali lek ESBRIET (N=278) u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo (N=277, $p < 0,000001$, rang ANCOVA). Terapija lekom ESBRIET takođe je značajno smanjila pad procenta predviđenog FVC od početnih vrednosti u 13. nedelji ($p < 0,000001$), 26. nedelji ($p < 0,000001$) i 39. nedelji ($p = 0,000002$). U 52. nedelji, pad procenta predviđenog FVC $\geq 10\%$ u odnosu na početne vrednosti ili smrt primećeni su kod 17% pacijenata koji su primali lek ESBRIET, u poređenju sa 32% pacijenata koji su primali placebo (tabela 4).

Tabela 4 Kategorijska procena promene, od početnih vrednosti procenta predviđenog FVC u 52. nedelji terapije u studiji PIPF-016		
	Pirfenidon 2403 mg dnevno (N = 278)	Placebo (N = 277)
Pad $\geq 10\%$ ili smrt	46 (17%)	88 (32%)
Pad manji od 10%	169 (61%)	162 (58%)
Bez pada (promena FVC $> 0\%$)	63 (23%)	27 (10%)

Pad predene udaljenosti tokom 6MWT testa, od polaznih vrednosti do vrednosti izmerenih u 52. nedelji, bio je značajno niži kod pacijenata koji su primali lek ESBRIET tokom studije PIPF-016 u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo ($p = 0,036$; rang ANCOVA); kod 26% pacijenata koji su primali lek ESBRIET utvrđen je pad udaljenosti ≥ 50 m tokom 6MWT testa, u poređenju sa 36% pacijenata koji su primali placebo.

U prethodno određenoj zbirnoj analizi studija PIPF-016, PIPF-004 i PIPF-006 u 12. mesecu, stopa mortaliteta bilo kog uzroka u grupi koja je primala 2403 mg leka ESBRIET dnevno bila je značajno niža (3,5%, 22 od 623 pacijenta) u poređenju sa placebom (6,7%, 42 od 624 pacijenata), što je rezultiralo smanjenjem od 48% rizika od mortaliteta bilo kog uzroka u prvih 12 meseci (HR 0,52 [95% CI; 0,31–0,87], $p = 0,0107$; log-rang test).

Studija (SP3) na japanskim pacijentima poredila je pirfenidon od 1800 mg dnevno (što je uporedivo sa 2403 mg dnevno u evropskoj populaciji i populaciji SAD u PIPF-004/006 s obzirom na telesnu masu ispitanika) sa placebom (N=110, odnosno N=109). Terapija pirfenidonom značajno je smanjila srednju vrednost pada vitalnog kapaciteta (VC) u 52. nedelji (primarni parametar praćenja) u poređenju sa placebom ($-0,09 \pm 0,02$ L prema $-0,16 \pm 0,02$ L, $p = 0,042$)

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je izuzela obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka ESBRIET u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa IPF (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Uzimanje kapsula leka ESBRIET uz hranu dovodi do velikog pada C_{max} (za 50%) i manjeg uticaja na PIK, u poređenju sa uzimanjem natašte. Nakon oralne primene pojedinačne doze od 801 mg na pun želudac kod zdravih starijih dobrovoljaca (starosti 50–66 godina), usporila se stopa resorpcije pirfenidona, a vrednost PIK je kod pacijenata sa punim želucem bila oko 80–85% vrednosti PIK kod pacijenata koji su lek uzeli natašte. Bioekvivalentnost je pokazana pri uzimanju natašte, pri poređenju tablete od 801 mg sa tri kapsule od 267 mg. Na pun želudac, tableta od 801 mg ispunila je kriterijume bioekvivalentnosti na osnovu merenja PIK u poređenju sa kapsulama, dok su intervali pouzdanosti od 90% za C_{max} (108,26–125,60%) malo premašili gornju granicu standardne granice bioekvivalentnosti (90% CI: 80,00–125,00%). Dejstvo hrane na PIK pirfenidona uzetog oralno bilo je konzistentno između tablete i kapsule. U poređenju sa uzimanjem natašte, uzimanje bilo kog oblika uz hranu smanjuje C_{max} pirfenidona, a tableta ESBRIETA smanjuje C_{max} nešto manje (za 40%) od kapsula ESBRIETA (za 50%). Primećena je niža incidenca neželjenih događaja (mučnine i

vrtočlavice) kod pacijenata sa punim želucem u poređenju sa grupom natašte. Zato se preporučuje da se lek ESBRIET uzima uz obrok radi smanjenja incidence mučnine i vrtočlavice.

Bioraspoloživost pirfenidona kod ljudi još nije određena.

Distribucija

Pirfenidon se veže za proteine ljudske plazme, prvenstveno za serumske albumine. Srednja vrednost celokupnog vezivanja kretala se od 50% do 58%, pri koncentracijama zabeleženim u kliničkim studijama (1 do 100 mikrograma/mL). Srednja vrednost prividnog volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže nakon oralne doze iznosi oko 70 L, što ukazuje da je distribucija pirfenidona u tkivima umerena.

Biotransformacija

Oko 70–80% pirfenidona metaboliše se pomoću CYP1A2, uz manji doprinos drugih CYP izoenzima, uključujući CYP2C9, 2C19, 2D6 i 2E1. Podaci dobijeni *in vitro* ukazuju na određenu farmakološki relevantnu aktivnost najvažnijeg metabolita (5-karboksi-pirfenidona) u koncentracijama koje su iznad najviših koncentracija u plazmi pacijenata sa IPF. Ovo može biti klinički relevantno kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega kod kojih je povećana izloženost 5-karboksi-pirfenidonu u plazmi.

Eliminacija

Izgleda da je klirens pirfenidona nakon oralne primene umereno saturabilan. U ispitivanju primene višestruke doze različite koncentracije kod zdravih starijih ispitanika, u kome su primenjene doze od 267 mg do 1335 mg tri puta dnevno, srednja vrednost klirensa pala je za oko 25% kod primene doza iznad 801 mg tri puta dnevno. Nakon jednokratne primene pirfenidona kod zdravih starijih odraslih ispitanika, srednja vrednost prividnog terminalnog poluvremena eliminacije iznosila je oko 2,4 sata. Oko 80% oralno uzete doze pirfenidona izlučilo se urinom tokom 24 sata od uzimanja. Najveći deo pirfenidona izlučuje se u obliku metabolita 5-karboksi-pirfenidona (>95%), a manje od 1% nepromenjeno urinom.

Posebne populacije pacijenata

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika pirfenidona i metabolita 5-karboksi-pirfenidona upoređena je kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (stadijum B prema klasifikaciji *Child-Pugh*) i ispitanika sa normalnom funkcijom jetre. Rezultati su pokazali da postoji srednji porast izloženosti pirfenidonu od 60% nakon jednokratne primene pirfenidona u dozi od 801 mg (3 x 1 kapsula od 267 mg) kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre. Pirfenidon zato treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre i takve pacijente treba pažljivo pratiti zbog pojave znakova toksičnosti, posebno ako istovremeno koriste poznate inhibitore CYP1A2 (videti odeljke 4.2 i 4.4). Lek ESBRIET je kontraindikovano kod teškog oštećenja funkcije jetre ili terminalne faze bolesti jetre (videti odeljke 4.2 i 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu primećene klinički relevantne razlike u farmakokinetici pirfenidona kod ispitanika sa blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega, u poređenju sa ispitanicima sa normalnom bubrežnom funkcijom. Pirfenidon se prvenstveno metaboliše u 5-karboksi-pirfenidon. Srednja vrednost (SD) $PIK_{0-\infty}$ 5-karboksi-pirfenidona bila je značajno viša u grupi sa umerenim ($p = 0,009$) i teškim ($p < 0,0001$) oštećenjem funkcije bubrega nego u grupi sa normalnom bubrežnom funkcijom; 100 (26,3) $mg \cdot h/L$ odnosno 168 (67,4) $mg \cdot h/L$, u poređenju sa 28,7 (4,99) $mg \cdot h/L$.

Grupa prema stepenu oštećenja bubrežne funkcije	Statistika	$PIK_{0-\infty}$ ($mg \cdot h/L$)	
		Pirfenidon	5-karboksi-pirfenidon
Normalna funkcija n=6	Srednja vrednost (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Medijana (25–75)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Blago oštećenje n=6	Srednja vrednost (SD)	59,1 (21,5)	49,3 (14,6)
	Medijana (25–75)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Umereno oštećenje n=6	Srednja vrednost(SD)	63,5 (19,5)	100 (26,3)
	Medijana (25–75)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Teško oštećenje n=6	Srednja vrednost(SD)	46,7 (10,9)	168 (67,4)
	Medijana (25–75)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

$PIK_{0-\infty}$ = površina ispod krive koncentracija-vreme od nulte tačke do beskonačnosti

^a p-vrednost naspram normalne funkcije = 1,00 (poređenje parova uz *Bonferroni* korekciju)

^b p-vrednost naspram normalne funkcije = 0,009 (poređenje parova uz *Bonferroni* korekciju)

^c p-vrednost naspram normalne funkcije < 0,0001 (poređenje parova uz *Bonferroni* korekciju)

Izloženost 5-karboksi-pirfenidonu povećava se 3,5 ili više puta kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Klinički relevantna farmakodinamska aktivnost metabolita kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega se ne može isključiti. Za pacijente koji primaju pirfenidon, a imaju blago do umereno oštećenje bubrega, nije potrebno prilagođavanje doze. Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega pirfenidon treba primenjivati sa oprezom. Upotreba pirfenidona je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ($CLCr < 30$ mL/min) ili u terminalnoj fazi bolesti bubrega u kojoj je neophodna dijaliza (videti odeljke 4.2 i 4.3).

Populacione farmakokinetičke analize iz 4 ispitivanja obavljena na zdravim osobama ili osobama sa oštećenjem funkcije bubrega, i iz jednog ispitivanja obavljenog na pacijentima sa IPF nisu pokazale klinički relevantan uticaj starosti, pola ili telesne mase na farmakokinetiku pirfenidona.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenosti.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza primećeno je povećanje težine jetre kod miševa, pacova i pasa; ovaj nalaz je često bio praćen centrilobularnom hipertrofijom jetre. Primećeno je da su promene nakon prekida primene leka reverzibilne. U ispitivanjima karcinogenosti primećena je povećana incidenca tumora jetre kod pacova i miševa. Ovi nalazi na jetri se poklapaju s indukcijom mikrozomalnih enzima jetre, međutim ovaj efekat nije primećen kod pacijenata koji primaju lek ESBRIET. Ovi nalazi se ne smatraju relevantnim za ljude.

Statistički značajan porast tumora uterusa primećen je kod ženki pacova kod kojih je primenjivano 1500 mg/kg dnevno, što je 37 humanih doza od 2403 mg dnevno. Rezultati ispitivanja mehanizma nastanka uterinih tumora ukazuju na to da oni verovatno nastaju zbog hronično neuravnoteženog lučenja polnih hormona pod uticajem dopamina, koje uključuje posebni endokrini mehanizam kod pacova koji ne postoji kod ljudi.

Toksikološka ispitivanja uticaja na reprodukciju nisu pokazala neželjena dejstva na mušku i žensku plodnost, kao ni na postnatalni razvoj potomstva pacova, i nisu primećeni znaci teratogenosti kod pacova (1000 mg/kg

dnevno) ili kunića (300 mg/kg dnevno). Kod životinja pirfenidon odnosno njegovi metaboliti prolaze kroz placentu i mogu se akumulirati u amnionskoj tečnosti. Pri visokim dozama (≥ 450 mg/kg/dan), kod pacova je došlo do produženja ciklusa estrusa i visoke incidence nepravilnih ciklusa. U visokim dozama (≥ 1000 mg/kg dnevno) kod pacova je primećeno produženje gestacije i smanjenje fetalne održivosti. Ispitivanja obavljena na ženkama pacova koje doje pokazuju da se pirfenidon i/ili njegovi metaboliti izlučuju u mleko i da se u njemu akumuliraju.

Pirfenidon nije pokazao nikakvu mutagenu ili genotoksičnu aktivnost u standardnom nizu testova, a nije pokazao ni mutagenost kada je testiran uz izlaganje UV svetlu. Kada je testiran uz izlaganje UV svetlu, pirfenidon je bio pozitivan u fotoklastogenom testu na kulturi plućnih ćelija kineskog hrčka.

Fototoksičnost i iritacija su primećeni kod zamoraca nakon oralne primene pirfenidona uz istovremeno izlaganje UVA/UVB svetlu. Težina fototoksičnih lezija umanjena je primenom sredstva za sunčanje.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

tableta 267 mg

Jezgro tablete

celuloza, mikrokristalna
kroskarmeloza-natrijum
povidon K30
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijum-stearat

Film tablete

Opadry[®] II Yellow 85F220022

polivinilalkohol
titan-dioksid (E171)
makrogol 3350
talk
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)

tableta 801 mg

Jezgro tablete

celuloza, mikrokristalna
kroskarmeloza-natrijum
povidon K30
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijum-stearat

Film tablete

Opadry[®] II Purple 85F200005

polivinilalkohol
titan-dioksid (E171)
makrogol 3350
talk
gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)
gvožđe(III)-oksid, crni (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Boca od polietilena visoke gustine (HDPE) sa plastičnim sigurnosnim zatvaračem za decu.

Veličine pakovanja

film tablete od 267 mg

1 boca sadrži 90 film tableta

film tablete od 801 mg

1 boca sadrži 90 film tableta

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ROCHE D.O.O. BEOGRAD
Milutina Milankovića 11a
Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

ESBRIET[®], 267 mg, film tableta: 515-01-04297-17-003

ESBRIET[®], 801 mg, film tableta: 515-01-04294-17-004

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

15.03.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2019.