

პროდუქტის მახასიათებლები

1. სამკურნალო პროდუქტის დასახელება

ესბრიეტი 267 მგ გარსით დაფარული ტაბლეტი

ესბრიეტი 801 მგ გარსით დაფარული ტაბლეტი

2. თვისობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

გარსით დაფარული ტაბლეტი შეიცავს 267 მგ პირფენიდონს.

გარსით დაფარული ტაბლეტი შეიცავს 801 მგ პირფენიდონს.

დამხმარე ნივთიერებების სრული ჩამონათვალისთვის იხილეთ ქვეთავი 6.1.

3. ფარმაცევტული ფორმა

გარსით დაფარული ტაბლეტი.

ესბრიეტი 267 მგ გარსით დაფარული ტაბლეტები არის ყვითელი, ოვალური, დაახლოებით 1.3 x 0.6. სმ ორმხრივამოზნეპილი, ამოტვიფრული “PFD”.

ესბრიეტი 801 მგ გარსით დაფარული ტაბლეტები არის ყავისფერი, ოვალური, დაახლოებით 2 x 0.9 სმ ორმხრივამოზნეპილი, ამოტვიფრული “PFD”.

4. კლინიკური მონაცემები

4.1 თერაპიული ჩვენებები

ესბრიეტი ნაჩვენებია მოზრდილებში ფილტვის იდიოპათიური ფიბროზის სამკურნალოდ.

4.2 დოზირება და მიღების მეთოდი

ესბრიეტით მკურნალობა უნდა დაიწყოს და მეთვალყურეობა გაუწიოს ექიმებმა სპეციალისტმა, რომელსაც ფიფ-ის დიაგნოზისტირებასა და მკურნალობაში აქვს გამოცდილება.

პოზოლოგია

მოზრდილები

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)

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

2403 მგ-ზე მაღალი დღიური დოზის მიღება არ არის რეკომენდებული.(იხ. ქვეთავი 4.9)

პაციენტებმა, რომლებმაც გამოტოვეს ესბრიეტით მკურნალობის 14 თანმიმდევრული დღე ან მეტი, ხელახლა უნდა გაიარონ საწყისი 2 კვირიანი ტიტირების რეჟიმი.

14 დღეზე ნაკლები პერიოდით მკურნალობის შეწყვეტის შემთხვევაში, დოზა შეიძლება განახლდეს რეკომენდებული დღიური დოზით, ტიტირების გარეშე.

დოზის კორექტირება და უსაფრთხოებასთან დაკავშირებული სხვა მოსაზრებები

გასტროინტესტინური მოვლენები: იმ პაციენტებს, რომელთაც აღენიშნებათ გასტროინტესტინური გვერდითი მოვლენები, უნდა შეახსენონ რომ სამკურნალო საშუალება უნდა მიიღონ საკვებთან ერთად. თუ სიმპტომები კვლავ გრძელდება, ესბრიეტის მიღება შეიძლება შემცირდეს 267 მგ. დღიური - 534 მგ-მდე, 2-3-ჯერ / დღეში საკვებთან ერთად; მკურნალობის ამტანობის მიხედვით შესაძლებელია რეკომენდებული დღიური დოზის განმეორებითი ესკალაცია. თუ სიმპტომების არსებობა კვლავ გრძელდება, პაციენტს შეიძლება მიეცეს მკურნალობის შეწყვეტის რეკომენდაცია 1 დან 2 კვირამდე, სიმპტომების მოხსნის მიზნით.

ფოტომგრძნობელობის რეაქციები ან გამონაყარი: პაციენტებს, რომელთაც აღენიშნებათ მსუბუქიდან ზომიერი ფოტომგრძნობელობის რეაქციები ან გამონაყარი, უნდა შეახსენონ მითითება გამოიყენონ მზისგან დამცავი საშუალება ყოველდღიურად და თავიდან აიცილონ მზის პირდაპირი სხივები (*იხილეთ ქვეთავი 4.4*). ესბრიეტის დოზა შესაძლოა შემცირდეს 801 მგ - მდე/დღეში (267 მგ 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 ფოტომგრძნობელობის მწვავე რეაქციები ან გამონაყარი, უნდა მიეთითოს შეწყვიტონ პრეპარატის მიღება და მიმართონ ექიმს (*იხილეთ ქვეთავი 4.4*). როგორც კი გამონაყარი გაქრება, ესბრიეტი შესაძლოა ხელახლა დაინიშნოს და მოხდეს რეკომენდებული დღიური დოზის განმეორებითი ესკალაცია, ექიმის შეხედულებისამებრ.

ღვიძლისმიერი ფუნქცია: ალანინ და/ან ასპარტატ (ALT/AST) ამინოტრანსფერაზას მნიშვნელოვანი მომატების შემთხვევაში, ბილირუბინის მომატებით ან ბილირუბინის მომატების გარეშე, ესბრიეტის დოზა უნდა დარეგულირდეს ან მკურნალობა შეწყდეს სექციაში 4.4 ჩამოთვლილი მითითებების შესაბამისად.

დოზირება განსაკუთრებულ პოპულაციებში

ხანდაზმული

დოზის კორექცია არ არის საჭირო 65 წლის და მეტი ასაკის მქონე პაციენტებში (იხ. ქვეთავი 5.2).

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, ესბრიეტი სიფრთხილით უნდა იქნას გამოყენებული ამ პოპულაციაში. ესბრიეტით თერაპია არ უნდა იქნას გამოყენებული ღვიძლის მძიმე უკმარისობის მქონე პაციენტებში ან ღვიძლის დაავადების ბოლო სტადიაზე (იხ. ქვეთავი 4.3, 4.4 და 5.2).

თირკმლის უკმარისობა

დოზის კორექცია არ არის საჭირო თირკმლის მსუბუქი უკმარისობის მქონე პაციენტებში. ესბრიეტი დიდი სიფრთხილით უნდა იქნას გამოყენებული თირკმლის ზომიერად გამოხატული უკმარისობის (CrCl 30 მლ/წთ-50მლ/წთ) მქონე პაციენტებში. მწვავე უკმარისობის (CrCl <30 მლ/წთ) მქონე პაციენტებში ესბრიეტის გამოყენება არ არის დასაშვები და ასევე არ არის რეკომენდებული თირკმლის დაავადების ბოლო სტადიაზე მყოფ პაციენტებში, რომლებიც საჭიროებენ დიალიზს (იხ. ქვეთავი 4.3 და 5.2).

პედიატრიული პოპულაცია

ესბრიეტი ფიფ-ის ჩვენებით არ გამოიყენება პედიატრიულ პოპულაციაში.

მიღების წესი

ესბრიეტი მოწოდებული არის პერორალური გამოყენებისათვის. პაციენტებმა ტაბლეტები უნდა გადაყლაპონ წყლის მიყოლებით და მიიღონ საკვებთან ერთად, რათა გულისრევისა და თავბრუსხვევის წარმოქმნის რისკი (იხ. ქვეთავი 4.8 და 5.2).

4.3 უკუჩვენებები

- ჰიპერმგრძნობელობა აქტიური ნივთიერების ან რომელიმე დამხმარე ნივთიერების მიმართ, მოცემულია ქვეთავში 6.1
- ანამნეზში პირფენიდონით გამოწვეული ანგიოედემა (იხ. ქვეთავი 4.4).
- ფლუოქსამინის კომბინირებული გამოყენება (იხ. ქვეთავი 4.5).
- ღვიძლის მწვავე დაზიანებები ან ღვიძლის დაავადების ბოლო სტადია (იხ. ქვეთავი 4.2 და 4.4).
- თირკმლის მწვავე დაზიანებები (CrCl <30 მლ/წთ) ან თირკმლის დაავადების ბოლო სტადია, რომელიც საჭიროებს დიალიზს (იხ. ქვეთავი 4.2 და 5.2).

4.4 სიფრთხილის ზომები

ღვიძლის ფუნქცია

პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობენ ესბრიეტით, ჩვეულებრივ აღინიშნება მომატებული ტრანსამინაზების დონე. 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. (იხ. ქვეთავი 4.8).

თუ პაციენტს აღენიშნება ამინოტრანსფერაზების მომატება >3 to $\leq 5 \times \text{ULN}$ ესბრიეტით მკურნალობის დაწყების შემდეგ, თანმხლები მედიკამენტების მიღება უნდა შეწყდეს, გამოირიცხოს სხვა გამომწვევი მიზეზები და ვაწარმოთ დაკვირვება პაციენტებზე. თუ კლინიკური მდგომარეობა მოითხოვს, ასეთ დროს საჭიროა შემცრდეს ესბრიეტის დოზა ან შეწყდეს მკურნალობა. როგორც კი ღვიძლის ფუნქციური ტესტები ნორმის ფარგლებს დაუბრუნდება, ესბრიეტის მიღება უნდა აღდგეს რეკომენდებული დოზის მიხედვით, თუ კარგად აიტანება პაციენტის მიერ .

წამლით გამოწვეული ღვიძლისმიერი დაზიანება

იშვიათად, AST და ALT- ის მომატება ასოცირებული იყო ბილირუბინის თანმხლებ მატებასთან. ღვიძლის მძიმე დაზიანებით გამოწვეული შემთხვევები, მათ შორის ცალკეული შემთხვევები ფატალური გამოსავლით, აღწერილია პოსტ-მარკეტინგულ დაკვირვებებში (იხ.ქვეთავი 4.8).

ღვიძლის ფუნქციური ტესტების რეკომენდებული რეგულარული მონიტორინგის გარდა, ღვიძლის ფუნქციური ტესტების სწრაფი კლინიკური შეფასება და გაზომვა უნდა მოხდეს პაციენტებში, რომლებსაც გამოუვლინდებათ სიმპტომები, რომლებიც შესაძლოა მიუთითებდეს ღვიძლის დაზიანებაზე, კერძოდ: დაღლილობა, ანორექსია, მარჯვენა ზედა აბდომინალურ ნაწილში დისკომფორტი, მუქი შარდი ან სიყვითლე.

თუ პაციენტს ესბრიეტით მკურნალობის დაწყების შემდეგ აღენიშნება ამინოტრანსფერაზების მომატება >3 to $\leq 5 \times \text{ULN}$, რასაც თან ახლავს ჰიპერბილირუბინემია ან ღვიძლის დაზიანებისთვის დამახასიათებელი სიმპტომები, ესბრიეტის მიღება უნდა შეწყდეს და პაციენტს განმეორებით არ უნდა დაენიშნოს მისი მიღება.

თუ პაციენტს გამოუვლინდება ამინოტრანსფერაზას მომატება $>5 \times \text{ULN}$, ესბრიეტის მიღება უნდა შეწყდეს და პაციენტს განმეორებით არ უნდა დაენიშნოს მისი მიღება.

ღვიძლის უკმარისობა

საშუალო ხარისხის ღვიძლის უკმარისობის მქონე პირებში (ჩაილდ-პიუს კლასიფიკაციის B კლასი), პირფენიდონის მიღება გაიზარდა 60%-ით. მსუბუქიდან ზომიერი ღვიძლის უკმარისობის მქონე (ჩაილდ-პიუს კლასიფიკაციის A და B კლასი) ზოგიერთ ინდივიდში, სიფრთხილით უნდა იქნას გამოყენებული ესბრიეტი, ვინაიდან პირფენიდონის დონეები პლაზმაში შეიძლება გაიზარდოს. პაციენტებს ყურადღებით უნდა დააკვირდნენ ტოქსიკურობის ნიშნების გამო, თუ იმავდროულად იღებენ CYP1A2-ის ინჰიბიტორს (იხ. ქვეთავი 4.5 და 5.2). ესბრიეტის მოქმედება არ არის შესწავლილი ღვიძლის მწვავე უკმარისობის მქონე პირებში და შესაბამისად ესბრიეტი არ უნდა იქნას გამოყენებული ღვიძლის მწვავე უკმარისობის მქონე პაციენტებში (იხ. ქვეთავი 4.3).

ფოტომგრძნობელობის რეაქციები ან გამონაყარი

მზის პირდაპირი ზემოქმედება (მათ შორის სოლუქსი) თავიდან უნდა იქნას აცილებული ან მინიმუმამდე შემცირებული ესბრიეტით მკურნალობის დროს. პაციენტებს უნდა მიეწოდოს მითითება ყოველდღიურად გამოიყენონ მზისგან დამცავი ეფექტური საშუალებები: ჩაიცვან ტანსაცმელი, რომელიც დაიცავთ მზის პირდაპირი ზემოქმედებისგან და თავიდან აიცილონ სხვა სამკურნალო საშუალებების მიღება, რომელიც ცნობილია რომ იწვევს ფოტომგრძნობელობას. პაციენტებს უნდა მიეწოდოს მითითება, შეატყობინონ თავიანთ ექიმს ფოტომგრძნობელობის რეაქციების ან გამონაყარის შესახებ. მწვავე ფოტომგრძნობელობის რეაქციები იშვიათია. შესაძლოა საჭირო გახდეს დოზის კორექცია ან მკურნალობის დროებითი შეწყვეტა, ფოტომგრძნობელობის რეაქციების ან გამონაყარის გამო. (იხ. ქვეთავი 4.2).

კანის მძიმე რეაქციები

სტივენს-ჯონსონის სინდრომი (SJS) და ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზი (TEN), რომელიც შეიძლება იყოს სიცოცხლისთვის საშიში ან ფატალური, დაფიქსირდა პოსტმარკეტინგული გამოყენების დროს ესბრიეტის მკურნალობის შემთხვევაში. თუ გამოჩნდება ნიშნები და სიმპტომები, რომლებიც მიუთითებენ ამ რეაქციებზე, ესბრიეტი დაუყოვნებლივ უნდა მოიხსნას. თუ პაციენტს განუვითარდა SJS ან TEN ესბრიეტის გამოყენების დროს - ესბრიეტით მკურნალობა არ უნდა განახლდეს და სამუდამოდ უნდა შეწყდეს.

ანგიოედემა/ანაფილაქსია

ანგიონევროზული შეშუპების (ზოგჯერ სერიოზული ხასიათის) შესახებ ცნობები, როგორიცაა სახის, ტუჩების და / ან ენის შეშუპება, რომელსაც შეიძლება თან ახლდეს სუნთქვის გაძნელება და ცემინება, მიღებულია ესბრიეტით მკურნალობის შემთხვევაში პოსტმარკეტინგული გამოყენების დროს. ასევე დაფიქსირებულია ანაფილაქსიური რეაქციების შემთხვევები. ამიტომ, პაციენტებმა, რომელთაც აღენიშნებოდათ ანგიონევროზული შეშუპების ნიშნები ან სიმპტომები ან მძიმე ალერგიული რეაქციები ესბრიეტის მიღების შემდეგ, დაუყოვნებლივ უნდა შეწყვიტონ მკურნალობა ამ მედიკამენტით. პაციენტები, რომლებსაც აქვთ ანგიონევროზული შეშუპება ან მწვავე ალერგიული რეაქციები, უნდა იმართონ მოვლის სტანდარტის შესაბამისად. ესბრიეტი არ შეიძლება გამოყენებულ იქნას პაციენტებში, რომლებსაც ანამნეზში აქვთ ანგიონევროზული შეშუპება ან ჰიპერმგრძნობელობა. (იხ. ქვეთავი 4.3).

თავბრუსხვევა

თავბრუსხვევა დაფიქსირდა პაციენტებში, რომლებიც ესბრიეტს იღებენ. ამიტომ, პაციენტებმა უნდა იცოდნენ, როგორ რეაგირებს მათი ორგანიზმი ამ სამკურნალო პროდუქტზე, სანამ შეუდგებიან გონებრივ სამუშაოს და ან ისეთ საქმიანობას, რომელიც კოორდინაციას საჭიროებს (იხ. ქვეთავი 4.7). კლინიკურ კვლევებში პაციენტთა უმეტესობას, რომლებსაც აღენიშნებოდათ თავბრუსხვევა, ჰქონდათ აღნიშნული მოვლენის ერთი ეპიზოდი და უმეტესად ეს შემთხვევები ალაგდა; მათი საშუალო ხანგრძლივობა შედაგენდა 22 დღეს. თუ თავბრუსხვევა არ გაუმჯობესდა ან ადგილი აქვს გაუარესებას, საჭიროა დოზის კორექტირება ან თუნდაც ესბრიეტით მკურნალობის შეწყვეტა.

დადლილობა

დადლილობა დაფიქსირებულია პაციენტებში, რომლებიც ესბრიეტს ღებულობენ. ამიტომ, პაციენტებმა უნდა იცოდნენ, როგორ რეაგირებს მათი ორგანიზმი ამ სამკურნალო პროდუქტზე, სანამ შეუდგებიან გონებრივ სამუშაოს და ან ისეთ საქმიანობას, რომელიც კოორდინაციას საჭიროებს.(იხ.ქვეთავი 4.7).

წონაში კლება

აღწერილია წონის კლების შემთხვევები პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობენ ესბრიეტით (იხ. ქვეთავი 4.8). ექიმებმა უნდა გააკონტროლონ პაციენტის წონა და, საჭიროების შემთხვევაში, ხელი შეუწყონ კალორიის გაზრდას, თუ წონის დაკლებას კლინიკურად მნიშვნელოვნად თვლიან.

ჰიპონატრიემია

ჰიპონატრიემია დაფიქსირდა პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ ესბრიეტით (იხ. ქვეთავი 4.8). ვინაიდან ჰიპონატრიემიის სიმპტომები შეიძლება იყოს სუსტად გამოხატული და ასევე მასკირებული/შენიშნული თანმხლები დაავადებებით, რეკომენდებულია შესაბამისი ლაბორატორიული პარამეტრების რეგულარული მონიტორინგი, განსაკუთრებით ისეთი ნიშნებისა და სიმპტომების არსებობისას, როგორიცაა გულისრევა, თავის ტკივილი ან თავბრუსხვევა.

ნატრიუმი

ესბრიეტი შეიცავს 1 მმოლზე ნაკლებ ნატრიუმს (23 მგ) თითო ტაბლეტზე, ესეიგი არსებითად "ნატრიუმისგან თავისუფალია".

4.5 ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები

პირფენიდონის დაახლოებით 70–80% მეტაბოლიზდება CYP1A2 მეშვეობით, და შემდეგ CYP-ის სხვა იზოფერმენტების, მათ შორის CYP2C9-ის, 2C19-ის, 2D6-ის და 2E1-ის უმნიშვნელო წვლილით.

გრეიფრუტის მიღება თრგუნავს CYP1A2-ის მოქმედებას, ამიტომ პირფენიდონით მკურნალობისას არ უნდა მივიღოთ იგი.

ფლუვოქსამინი და CYP1A2-ის ინჰიბიტორები

ფაზა 1 კვლევაში, ესბრიეტის და 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 ქვეთავი 4.3). ფლუვოქსამინის მიღება უნდა შეწყდეს ესბრიეტით თერაპიის დაწყებამდე და თავიდან იქნას აცილებული ესბრიეტის თერაპიის დროს,

პირფენიდონის შემცირებული კლირენსის გამო. პირფენიდონით მკურნალობის დროს თავიდან უნდა იქნას აცილებული ისეთი თერაპიული კურსი, რომლებიც არიან CYP1A2 და ერთი ან მეტი CYP იზოფერმენტების ინჰიბიტორები, რომლებიც მონაწილეობენ პირფენიდონის მეტაბოლიზმში (მაგ. CYP2C9, 2C19 და 2D6).

In 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 ქვეთავები 4.2 და 4.4).

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 (534 მგ. 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 (მაგ. ამიოდარონი, პროპაფენონი).

სიფრთხილედ უნდა გამოვიჩინოთ აგრეთვე თუ ერთდროულად გამოიყენება CYP1A2-ის ინჰიბიტორები და CYP-ის სხვა იზოფერმენტების ერთი ან მეტი ინჰიბიტორები, რომლებიც ჩართულნი არიან პირფენიდონის მეტაბოლიზმში კერძოდ როგორცაა CYP2C9 (მაგ. ამიოდარონი, ფლუკონაზოლი), 2C19, (მაგ. ქლორამფენიკოლი) და 2D6 (მაგ. ფლუოქსეტინი, პაროქსეტინი).

მწველობა და CYP1A2 ინდუქტორები

ფაზა 1 წამლის ურთიერთქმედების კვლევამ შეაფასა ნიკოტინის ზემოქმედება (CYP1A2 სტიმულატორი) ესბრიეტის ფარმაკოკინეტიკაზე. პირფენიდონის ექსპოზიცია მწვევლებში იყო 50 % იმისა, რაც დაფიქსირდა არამწვევლებში. მოწევას შეუძლია გამოიწვიოს ღვიძლის ფერმენტების წარმოშობა და ამით გაზარდოს კლირენსი და შეამციროს ესბრიეტის ზემოქმედება. 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 დავეხმაროთ 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 თეორიულად შესაძლოა 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. რიფამპიცინი), შეიძლება გამოიწვიონ

პირფენიდონის დონის მნიშვნელოვანი შემცირება პლაზმაში. ამ სამკურნალო საშუალებების გამოყენება შეძლებისდაგვარად თავიდან უნდა იქნას აცილებული.

4.6 ფერტილობა, ორსულობა და ლაქტაცია

ორსულობა

არ არსებობს მონაცემები ესბრიეტის გამოყენების შესახებ ორსულებში.

ცხოველებში, პირფენიდონის და/ან მისი მეტაბოლიტების პლაცენტარულ გადაცემას ადგილი აქვს პირფენიდონის და/ან მისი მეტაბოლიტების ამნიონურ სითხეში პოტენციურ დაგროვებასთან ერთად.

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.

მემუძური 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 პოტენციური რისკი რძეში (ქვეთავი 5.3). ბუნებრივ კვებაზე მყოფ ბავშვებში რისკი არ არის გამორიცხული.

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

რეპროდუქციული ფუნქცია

გვერდითი ეფექტები რეპროდუქციულ ფუნქციაზე პრეკლინიკურ კვლევებში არ დაფიქსირებულა (იხ ქვეთავი 5.3.)

4.7 სატრანსპორტო საშუალების მართვის უნარი და სხვადასხვა მექანიზმებთან მუშაობაზე გავლენა

ესბრიეტმა შეიძლება გამოიწვიოს თავბრუსხვევა და დაღლილობა, რომელმაც შეიძლება გავლენა მოახდინოს მართვის უნარზე და სხვადასხვა მექანიზმების გამოყენებაზე. ამიტომ, ამ სიმპტომების გამოვლენის შემთხვევაში, პაციენტებმა სიფრთხილე უნდა გამოიჩინონ მანქანების მართვისა და მანქანადანაღარებთან მუშაობის დროს.

4.8 გვერდითი ეფექტები

უსაფრთხოების პროფილის შეჯამება

ყველაზე ხშირად გამოვლენილი გვერდითი რეაქციები ესბრიეტით მკურნალობისას კლინიკური კვლევის დროს, დოზით 2,403 მგ / დღეში, პლაცებოსთან შედარებით, იყო გულისრევა (32,4% 12,2%), გამონაყარი (26,2% 7,7%), დიარეა (18,8% 14,4%), დაღლილობა (18,5% 10,4%), დისპეფსია (16,1% 5,0%), ანორექსია (20,7% 8,0%), თავის ტკივილი (10,1% 7,7%) და ფოტომგრძნობელობის რეაქცია (9,3% 1,1%) .

წამლის გვერდითი რეაქციების შეჯამებული ჩამონათვალი

ესბრიეტის უსაფრთხოება შეფასებულია კლინიკურ კვლევებში, რომელშიც ჩართულია 1,650 მოხალისე და პაციენტი. 170 – ზე მეტი პაციენტი გამოიკვლიეს ღია კვლევებში ხუთი წლის განმავლობაში, ზოგიერთი კვლევა კი 10 წლამდე გრძელდებოდა.

ცხრილში 1 ნაჩვენებია გვერდითი რეაქციები, რომლებიც დაფიქსირებულია $\geq 2\%$ სიხშირით 623 პაციენტში, რომლებიც იღებენ ესბრიეტს რეკომენდებული დოზით 2,403 მგ / დღეში მე -3 ფაზის სამ გაერთიანებულ მნიშვნელოვან კვლევაში. პოსტ-მარკეტინგული გამოცდილების შედეგად მიღებული გვერდითი რეაქციები ასევე ჩამოთვლილია 1 ცხრილში. გვერდითი რეაქციები ჩამოთვლილია ორგანოთა კლასის მიხედვით (SOC) და დაჯგუფებულია სიხშირის მიხედვით [ძალიან ხშირი ($\geq 1/10$), ხშირი ($\geq 1/100$ to $<1/10$), არახშირი ($\geq 1/1,000$ to $<1/100$), იშვიათი ($\geq 1/10,000$ to $<1/1,000$), არ არის ცნობილი (არ ხერხდება შეფასება არსებული მონაცემების საფუძველზე)]; გვერდითი რეაქციები წარმოდგენილია სერიოზულობის ხარისხის შემცირების მიხედვით.

ცხრილი 1 გვერდითი რეაქციები SOC და MedDRA სიხშირის მიხედვით	
ინფექციები და ინვაზიები	
ძალიან ხშირი	ზემო სასუნთქი გზების ინფექციები
ხშირი	საშარდე გზების ინფექცია
სისხლისა და ლიმფური სისტემის დარღვევები	
არახშირი	აგრანულოციტოზი ¹
იმუნური სისტემის დარღვევები	
არახშირი	ანგიონევროზული შეშუპება ¹
უცნობი სიხშირე	ანაფილაქსია ¹
მეტაბოლიზმის და კვების დარღვევები	
ძალიან ხშირი	წონა შემცირდა; დაქვეითებული მადა
არახშირი	ჰიპონატრიემია ¹
ფსიქიატრიული დარღვევები	
ძალიან ხშირი	უძილობა
ნერვული სისტემის დარღვევები	
ძალიან ხშირი	თავის ტკივილი; თავბრუსხვევა
ხშირი	ძილიანობა; დისგეუზია; ლეტარგია
სისხლძარღვთა დარღვევები	
ხშირი	ცხელი ჩამოწოლა
სუნთქვის, გულმკერდის და შუასაყარის დარღვევები	

ცხრილი 1 გვერდითი რეაქციები SOC და MedDRA სიხშირის მიხედვით	
ძალიან ხშირი	დისპნოე; ხველა
ხშირი	პროდუქტიული ხველა
კუჭ-ნაწლავის დარღვევები	
ძალიან ხშირი	დისპეფსია; გულისრევა; დიარეა; გასტროფოფაგური რეფლუქს დაავადება; დებინება; ყაბზობა
ხშირი	მუცლის შებერილობა; მუცლის დისკომფორტი; მუცლის ტკივილი; მუცლის ტკივილი ზედა; კუჭის დისკომფორტი; გასტრიტი; მეტეორიზმი
ჰეპატობილარიული დარღვევები	
ხშირი	ALT გაიზარდა; გაიზარდა AST; გაიზარდა გამა გლუტამილ ტრანსფერაზა
არახშირი	შრატის მთლიანი ბილირუბინი გაიზარდა ALT და AST1 მატებასთან ერთად; მედიკამენტებით გამოწვეული ღვიძლის დაზიანება ²
კანისა და კანქვეშა ქსოვილის დარღვევები	
ძალიან ხშირი	გამონაყარი
ხშირი	ფოტომგრძნობელობის რეაქცია; ქავილი; ერითემა; მშრალი კანი; გამონაყარი ერითემატოზული; მაკულარული გამონაყარი; გამონაყარი ქავილი
უცნობი სიხშირე	სტივენს-ჯონსონის სინდრომი ¹ ; ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზი ¹
კუნთოვანი და შემაერთებელი ქსოვილის დარღვევები	
ძალიან ხშირი	ართრალგია
ხშირი	მიალგია
ზოგადი დარღვევები და შეყვანის ადგილის პირობები	
ძალიან ხშირი	დაღლილობა
ხშირი	ასთენია; გულმკერდის არაგულის ტკივილი
ტრავმის მოწამვლა და პროცედურული გართულებები	
ხშირი	მზის დამწვრობა

1. იდენტიფიცირებულია პოსტ-მარკეტინგული დაკვირვების შედეგად
2. წამლით გამოწვეული ღვიძლის მძიმე დაზიანების შემთხვევები, მათ შორის ლეტალური გამოსავლით გამოვლენილია პოსტმარკეტინგული დაკვირვების შედეგად (იხ. ქვეთავი 4.3, 4.4).

IPF-ის გაერთიანებული კლინიკური კვლევების ექსპოზიციაზე მორგებულმა ანალიზებმა დაადასტურა, რომ ესბრიეტის უსაფრთხოებისა და ტოლერანტობის პროფილი IPF-იანი შორსწასული(გავრცელებული) დაავადების მქონე (n=366) პაციენტებში შეესაბამება იგივე მაჩვენებლების მონაცემებს, რაც იყო გამოვლენილი IPF -იანი არაგავრცელებული დაავადების მქონე (n=942) პაციენტებში.

საექვო გვერდითი რეაქციების შეტყობინება

მადის დაქვეითება

ძირითადი კლინიკური კვლევების დროს მადის დაქვეითების შემთხვევები ადვილად მართვადი იყო და არ იყო დაკავშირებული რაიმე საყურადღებო/მნიშვნელოვან შედეგებთან. იშვიათად, მადის დაქვეითების შემთხვევები დაკავშირებული იყო წონის მნიშვნელოვან კლებასთან და საჭიროებდა სამედიცინო ჩარევას.

წამლის სავარაუდო გვერდითი რეაქციების შესახებ შეტყობინება
საექვო გვერდითი რეაქციების შესახებ შეტყობინების გადაცემა ძალზედ მნიშვნელოვანია წამლის (ავტორიზაციის) ბაზარზე გატანის ნებართვის მიღების შემდეგ. ეს საშუალებას იძლევა გავაგრძელოთ სამკურნალო პროდუქტის სარგებელისა და რისკის ბალანსის მონიტორინგი. ჯანდაცვის პროფესიონალებს სთხოვენ შეატყობინონ ნებისმიერი საექვო გვერდითი რეაქციის შესახებ ანგარიშგების ეროვნული სისტემის მეშვეობით.

4.9 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 ექვის არსებობის შემთხვევაში, შემანარჩუნებელი მკურნალობა, მათ შორის სასიცოცხლო ნიშნების მონიტორინგი და პაციენტის კლინიკური მდგომარეობის დაკვირვება, უნდა იყოს უზრუნველყოფილი.

5. ფარმაკოლოგიური თვისებები და ეფექტები

5.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები და ეფექტები

L04AX05 ფარმაკოლოგიური ჯგუფი: იმუნოსუპრესანტები, სხვა იმუნოსუპრესანტები, ATC კოდი: L04AX05

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 (ბლეომიცინით და გადანერგვით გამოწვეული ფიბროზი).

ფიფ არის ქრონიკული ფიბროზული და ფილტვების ანთებითი დაავადება, რომელზეც გავლენას ახდენს პროანთებითი ციტოკინების, მათ შორის სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი-ალფას (TNF- α) და ინტერლეიკინ-1-ბეტას (IL-1 β), სინთეზი და გამოყოფა, ხოლო ესბრიეტმა აჩვენა ანთებითი უჯრედების დაგროვების შემცირება სხვადასხვა გამომწვევის საპასუხოდ.

ესბრიეტი ახდენს ფიბრობლასტების პროლიფერაციის ატენუირებას, ფიბროზით დაკავშირებული ცილების და ციტოკინების წარმოქმნას და ექსტრაცელულარული მატრიქსის გაზრდილ ბიოსინთეზს და ციტოკინების ზრდის ფაქტორების დაგროვებას, როგორიცაა ტრანსფორმირებადი ზრდის ფაქტორი-ბეტა (TGF- β) და თრომბოციტული ზრდის ფაქტორი (PDGF).

კლინიკური უსაფრთხოება

ესბრიეტის კლინიკური ეფექტურობა შესწავლილია ფაზა 3, მულტიცენტრულ, რანდომიზებულ, ორმაგ ბრმა, პლაცებო-კონტროლირებად ოთხ კვლევაში ფიფ-ის მქონე პაციენტებში. ფაზა 3 კვლევებიდან სამი კვლევა (PIPF-004, PIPF-006, and PIPF-016) იყო საერთაშორისო, და ერთი (SP3) ჩატარდა იაპონიაში.

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 საწყის მაჩვენებლიდან 72-ე კვირამდე პროცენტულად-პროგნოზირებად ფორსირებულ სასიცოცხლო ტევადობაში (FVC). კომბინირებული კვლევების: PIPF-004 და PIPF-006 პოპულაციაში, რომლებიც მკურნალობდნენ დოზით 2,403 მგ/დღეში, რომელიც მოიცავდა სულ 692 პაციენტს, მედიანური საწყისი FVC -ის წინასწარ განსაზღვრული პროცენტული მნიშვნელობები შეადგენდა 73.9%-ს ესბრიეტის ჯგუფში და 72.0%-ს პლაცებო ჯგუფში (დიაპაზონი: 50-123% და 48-138%, შესაბამისად), და საშუალო საბაზისო ნახშირბადის მონოქსიდის დიფუზური მოცულობა (DLco) პროცენტებში შეადგენდა - 45.1% -ს ესბრიეტის ჯგუფში და 45.6%-ს პლაცებო ჯგუფში (დიაპაზონი: 25-81% და 21-94 %, შესაბამისად). PIPF-004-კვლევაში, პაციენტების 2.4%-ს ესბრიეტის ჯგუფში და 2.1%-ს პლაცებოს ჯგუფში ჰქონდა წინასწარ განსაზღვრული FVC-ის პროცენტული მაჩვენებელი 50%-ზე ქვემოთ და/ან წინასწარ განსაზღვრული DLco-ს პროცენტული მაჩვენებელი 35%-ზე ქვემოთ საწყის ეტაპზე. PIPF-006-კვლევაში, პაციენტების 1.0%-ს ესბრიეტის ჯგუფში და 1.4%-ს პლაცებოს ჯგუფში ჰქონდა წინასწარ განსაზღვრული FVC-ის პროცენტული მაჩვენებელი 50%-ზე ქვემოთ და/ან წინასწარ განსაზღვრული DLco-ს პროცენტული მაჩვენებელი 35%-ზე ქვემოთ საწყის ეტაპზე.

PIPF-004 კვლევაში, პროცენტულად-პროგნოზირებადი FVC-ის კლება 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 ფიფ-ში) აღინიშნა პაციენტების 20%-ში, რომლებიც იღებდნენ ესბრიეტს იმ პაციენტების 35% -თან შედარებით, რომლებიც იღებენ პლაცებოს (ცხრილი 2)

ცხრილი 2: ცვლილების კატეგორიების მიხედვით შეფასება საწყისი მაჩვენებლიდან 72-ე კვირამდე პროცენტულად-პროგნოზირებად FVC-ში PIPF-004 კვლევაში		
	პირფენიდონი 2,403მგ/დღეში (N = 174)	პლაცბო (N = 174)
≥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, ექვს წუთიანი ტესტის დროს (6MWT) საწყისი მაჩვენებლიდან 72-ე კვირამდე ფეხით განვლილ მანძილში 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 კლება საწყისი მაჩვენებლიდან 72-ე კვირას პლაცებოსთან შედარებით (N = 173; p= 0.501). თუმცა, ესბრიეტით მკურნალობამ შეამცირა პროცენტულად-პროგნოზირებადი FVC-ის კლება 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 ესბრიეტს და პაციენტების 27%-ში, რომლებიც იღებდნენ პლაცებოს (ცხრილი 3).

ცხრილი 3: ცვლილების კატეგორიების მიხედვით შეფასება საწყისი მაჩვენებლიდან 72-ე კვირამდე პროცენტულად-პროგნოზირებად FVC-ში PIPF-006 კვლევაში		
	პირფენიდონი 2,403 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 ნაკლები იყო 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-006 კვლევაში.

გადარჩენის შემაჯამებელ 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 შედარებულია ესბრიეტის 2,403 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. საერთო ჯამში 555 პაციენტიდან, საშუალო საბაზისო პროცენტულად-პროგნოზირებადი FVC და %DL_{CO} იყო 68% (საზღვრები: 48–91%) და 42% (საზღვრები: 27–170%). პაციენტების 2%-ს პროცენტულად-პროგნოზირებადი FVC ჰქონდა 50%-ზე ქვემოთ და პაციენტების 21% პროცენტულად-პროგნოზირებადი DL_{CO} ჰქონდათ 35% ზე ქვემოთ საბაზისო მაჩვენებელთან მიმართებაში.

PIPF-016 კვლევაში პროცენტულად-პროგნოზირებად FVC-ის შემცირება საწყისი 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 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 $\geq 10\%$ ან სიკვდილი აღინიშნა პაციენტების 17%-ში რომლებიც იღებდნენ ესბრიეტს პლაცებოს 32%-თან შედარებით (ცხრილი 4).

ცხრილი 4: ცვლილების კატეგორიების მიხედვით შეფასება საწყისი მაჩვენებლიდან 52-ე კვირამდე პროცენტულად პროგნოზირებად FVC-ში PIPF-016 კვლევაში		
	პირფენიდონი 2,403 მგ/დღეში (N = 278)	პლაცებო (N = 277)
$\geq 10\%$ -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 ნაკლები იყო 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], $p = 0.0107$, log-rank კრიტერიუმი).

იაპონელ პაციენტებში ჩატარებულმა კვლევამ (SP3) შეადარა პირფენიდონი 1800 მგ დღეში (შედარებულია 2403 მგ / დღეში აშშ – ს და PIPF 004/006-ს ევროპულ მოსახლეობაში წონის ნორმალიზებით) პლაცებოსთან ($N=110$, $N=109$). პირფენიდონით მკურნალობამ მნიშვნელოვნად შეამცირა სასიცოცხლო შესაძლებლობების (VC) საშუალო დაქვეითება 52-ე კვირაში (ძირითადი საბოლოო წერტილი) პლაცებოსთან შედარებით (0.09 ± 0.02 ლ versus 0.16 ± 0.02 ლ, $p = 0.042$).

პაციენტები ფილტვების ფუნქციის შორსწასული დარღვევით

PIPF-004, PIPF-006 და PIPF-016 კვლევების გაერთიანებულ პოსტ-ჰოკ ანალიზებში, გავრცელებული IPF-ის პოპულაციაში ($n = 170$) FVC < 50% საწყის ეტაპზე და/ან DLco < 35% საწყის ეტაპზე, წლიური FVC-ის დაქვეითება პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ესბრიეტს ($n=90$) შედარებით იმ პაციენტებთან, რომლებიც იღებდნენ პლაცებოს ($n=80$) იყო -150.9 მლ და -277.6 მლ, შესაბამისად.

MA29957-ში, მხარდამჭერი 52-კვირიანი ფაზა IIb, მულტიცენტრული, რანდომიზებული, ორმაგად ბრმა, პლაცებოზე კონტროლირებადი კლინიკური კვლევა IPF პაციენტებში ფილტვის ფუნქციის გავრცელებული დარღვევით (DLco < 40% პროგნოზის) და მე-3 ხარისხის ფილტვის ჰიპერტენზიის მაღალი რისკის ქვეშ 89 პაციენტს, რომლებიც მკურნალობდნენ ესბრიეტის მონოთერაპიით, ჰქონდათ FVC-ის მსგავსი დაქვეითება, როგორც ესბრიეტით ნამკურნალებ პაციენტებს PIPF-004, PIPF-006 და PIPF-016 ფაზის 3 გაერთიანებული კვლევების პოსტ-ჰოკ ანალიზში.

პედიატრიული პოპულაცია

ევროპის წამლის სააგენტომ უარი თქვა ესბრიეტის კვლევის შედეგების წარდგენის ვალდებულებაზე ფიფ პედიატრიული პოპულაციის ყველა ქვეჯგუფში (იხილეთ პედიატრიული გამოყენების შესახებ ინფორმაციისთვის ქვეთავი 4.2).

5.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები

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%.

801 მგ ტაბლეტის სამ 267 მგ კაფსულასთან შედარებისას გამოიკვეთა ბიოეკვივალენტობა უზმო (არანაჭამი) მდგომარეობაში. ნაკვებ მდგომარეობაში, 801 მგ ტაბლეტმა დააკმაყოფილა ბიოეკვივალენტობის კრიტერიუმები AUC

გაზომების საფუძველზე, კაფსულებთან შედარებით, ხოლო 90% ნდობის ინტერვალით C_{max} (108,26% - 125,60%) ოდნავ გადაჭარბა სტანდარტული ბიოეკვივალენტობის ლიმიტის ზედა საზღვარს (90% CI : 80.00% - 125.00%). საკვების მოქმედება პირფენიდონის პერორალურ AUC-ზე ერთნაირი იყო ტაბლეტისა და კაფსულის ფორმებს შორის. უზმო მდგომარეობასთან შედარებით, ნებისმიერი ფორმის (ტაბლეტი ან კაფსულა) მიღებამ საკვებთან ერთად შეამცირა პირფენიდონის C_{max} , თუმცა ესბრიეტის ტაბლეტმა შეამცირა C_{max} ოდნავ ნაკლები (40% -ით) პროცენტით ვიდრე ესბრიეტის კაფსულებმა (50%). 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 ბიოშელწევადობა არ არის განსაზღვრული ადამიანებში.

განაწილება

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

ბიოტრანსფორმაცია

პირფენიდონის დაახლოებით 70–80% ძირითადად მეტაბოლიზდება CYP1A2-ის მეშვეობით და სხვა CYP იზოფერმენტების, მათ შორის CYP2C9-ის, 2C19-ის, 2D6-ის და 2E1-ის მცირე წვლილით. In vitro კვლევებმა გამოავლინა ძირითადი მეტაბოლიტის ფარმაკოლოგიურად მნიშვნელოვანი აქტივობა (5 კარბოქსი-პირფენიდონი) იმ კონცენტრაციებზე, რომელიც აღემატება პიკურ პლაზმურ კონცენტრაციას ფიფ-ის მქონე პაციენტებში. ეს შეიძლება გახდეს კლინიკურად მნიშვნელოვანი და საყურადღებო თირკმლის საშუალო უკმარისობის მქონე პაციენტებში, სადაც პლაზმაში 5 კარბოქსი-პირფენიდონის ზემოქმედება იზრდება.

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.

განსაკუთრებული პოპულაციები

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 ფუნქციის 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 4.2 და 4.4). ესბრეტი უკუნაჩვენებია ღვიძლის მძიმე უკმარისობის და ღვიძლის დაავადების ბოლო სტადიის დროს (იხ. ქვეთავი 4.2 და 4.3).

თირკმლის ფუნქციის დარღვევა

კლინიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავებები პირფენიდონის ფარმაკოკინეტიკაში არ დაფიქსირებულა თირკმლის ფუნქციის მსუბუქი დარღვევიდან მძიმე დარღვევის მქონე სუბიექტებში თირკმლის ნორმალური დარღვევის მქონე სუბიექტებთან შედარებით. პრეპარატის საწყისი ნივთიერება ძირითადად მეტაბოლიზდება 5 კარბოქსი-პირფენიდონში (მედიკამენტის წინამორბედი ფორმულა უხშირესად არის მეტაბოლიზებული 5-კარბოქსი-პირფენიდონი). 5-კარბოქსი-პირფენიდონის საშუალო (SD) $AUC_{0-\infty}$ მნიშვნელოვნად მაღალი იყო თირკმლის საშუალო ხარისხის ($p = 0.009$) და მძიმე ($p < 0.0001$) დარღვევების ჯგუფში, ნორმალური თირკმლის ფუნქციის მქონე ჯგუფთან შედარებით; და შეადგენდა 100 (26.3) მგ•h/L და 168 (67.4) მგ•h/L 28.7-თან შედარებით (4.99) მგ•h/L.

თირკმლის დაზიანების ჯგუფი	სტატისტიკა	$AUC_{0-\infty}$ (mg•hr/L)	
		პირფენიდონი	5-კარბოქსი-პირფენიდონი
ნორმალური n=6	ზომიერი(SD) საშუალო (25 th -75 th)	42.6 (17.9) 42.0 (33.1–55.6)	28.7 (4.99) 30.8 (24.1–32.1)
ზომიერი n=6	ზომიერი (SD) საშუალო (25 th -75 th)	59.1 (21.5) 51.6 (43.7–80.3)	49.3 ^a (14.6) 43.0 (38.8–56.8)
საშუალო n=6	ზომიერი(SD) საშუალო(25 th -75 th)	63.5 (19.5) 66.7 (47.7–76.7)	100 ^b (26.3) 96.3 (75.2–123)
მწვავე n=6	ზომიერი(SD) საშუალო(25 th -75 th)	46.7 (10.9) 49.4 (40.7–55.8)	168 ^c (67.4) 150 (123–248)

$AUC_{0-\infty}$ = მონაკვეთი კონცენტრაციის-დროის მრუდის ქვეშ ნულოვანი დროიდან უსასრულობამდე.

^a p-მაჩვენებელი ნორმასთან მიმართებაში = 1.00 (წყვილში შედარება ბონფერონისთან)

^b p-მაჩვენებელი ნორმასთან მიმართებაში = 0.009 (წყვილში შედარება ბონფერონისთან)

^c p--მაჩვენებელი ნორმასთან მიმართებაში < 0.0001 (წყვილში შედარება ბონფერონისთან)

5-კარბოქსი-პირფენიდონის ზემოქმედება იზრდება 3,5-ჯერ ან მეტჯერ თირკმლის საშუალო ხარისხის უკმარისობის მქონე პაციენტებში. ასევე არ გამოირიცხება მეტაბოლიტების კლინიკურად მნიშვნელოვანი ფარმაკოდინამიკური აქტივობა თირკმლის საშუალო ხარისხის უკმარისობის მქონე პაციენტებში. დოზის კორექცია არ არის საჭირო თირკმლის მსუბუქი ხარისხის უკმარისობის მქონე პაციენტებში, რომლებიც იღებენ პირფენიდონს. პირფენიდონი სიფრთხილით უნდა იქნას გამოყენებული თირკმლის საშუალო ხარისხის უკმარისობის მქონე პაციენტებში. პირფენიდონის გამოყენება უკუნაჩვენებია თირკმლის მწვავე უკმარისობის მქონე პაციენტებში ($\text{CrCl} < 30$ მლ / წთ) ან თირკმლის ბოლო სტადიის დაავადების მქონე პირებში, რომელთაც სჭირდებათ დიალიზი (იხ. ქვეთავები 4.2 და 4.3).

4 კვლევის, სადაც ჩართული იყვნენ ჯანსაღი ან თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტები, და 1 კვლევის სადაც ჩართული იყვნენ ფიფ პაციენტები, პოპულაციის ფარმაკოკინეტიკურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ ასაკს, სქესს ან სხეულის ზომას კლინიკურად მნიშვნელოვანი გავლენა არ აქვს პირფენიდონის ფარმაკოკინეტიკაზე.

5.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება

არალინიკურმა მონაცემებმა არ აჩვენა ადამიანებისთვის განსაკუთრებული საფრთხე ფარმაკოლოგიური უსაფრთხოების, განმეორებითი დოზის ტოქსიკურობის, გენოტოქსიკურობისა და კანცეროგენულობის პოტენციური რისკი.

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

საშვილოსნოს სიმსივნეების სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ზრდა დაფიქსირდა მდედრ 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 გაშუალებული სასქესო ჰორმონების დისბალანსს, რაც გულისხმობს სახეობებისთვის დამახასიათებელ ენდოკრინულ მექანიზმს ვირთხებში, რომელიც არ არსებობს ადამიანებში.

რეპროდუქციული ტოქსიკოლოგიის გამოკვლევებმა არ გამოავლინა უარყოფითი ზეგავლენა მამაკაცთა და ქალთა ნაყოფიერებაზე ან ვირთხებში შთამომავლობის შემდგომ განვითარებაზე; ასევე არ გამოვლენილა ვირთხებში (1000 მგ / კგ / დღეში) ან კურდღლებში (300 მგ / კგ / დღეში) ტერატოგენული ეფექტები. ცხოველებში პირფენიდონის და /ან მისი მეტაბოლიტების პლაცენტარული გადაცემა ხდება პირფენიდონის და /ან მისი მეტაბოლიტების დაგროვების პოტენციულით 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 მეძუძურ ვირთხებში მიუთითებს, რომ პირფენიდონი და/ან მისი მეტაბოლიტები გამოიყოფა რძეში პირფენიდონის და/ან მისი მეტაბოლიტების დაგროვების პოტენციურ ალბათობას.

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

ფოტოტოქსიკურობა და გაღიზიანება დაფიქსირდა გვინეის ღორებში პირფენიდონის პერორალური მიღების და UVA UVB სინათლის ზემოქმედების შემდეგ. ფოტოტოქსიკურობის დაზიანების სიმწვავე მინიმუმამდე შემცირდა მზისგან დამცავი საშუალების გამოყენებით.

6. ფარმაცევტული მახასიათებლები

6.1 შემავსებლები

ტაბლეტის გული

მიკროკრისტალური ცელულოზა
კროსკარმელოზა ნატრიუმი
პოვიდონ K30
კოლოიდური უწყლო სილიციუმი
მაგნიუმის სტეარატი

ტაბლეტის გარსი

პოლივინილის სპირტი
ტიტანის დიოქსიდი (E171)
მაკროგოლი 3350
ტალკი
267 მგ ტაბლეტი
რკინის ოქსიდი ყვითელი (E172)
801 მგ ტაბლეტი
რკინის ოქსიდი წითელი (E172)
რკინის ოქსიდი შავი (E172)

6.2 შეუთავსებლობა

არ აღინიშნება

6.3 შენახვის ვადა

267 მგ და 801 მგ ტაბლეტები

4 წელი ბოთლის შემთხვევაში.

6.4 შენახვის განსაკუთრებული სიფრთხილის ზომები

ეს სამკურნალო პრეპარატი არ საჭიროებს შენახვის სპეციალურ პირობებს.

6.5 კოლოფის შემცველობა

მაღალი სიმკვრივის პოლიეთილენის (HDPE) ბოთლი ბავშვებისადმი მდგრადი და ხელსაყრელი ხრახნიანი თავსახურით.

შეფუთვის ზომები

267 მგ გარსით დაფარული ტაბლეტი

1 ბოთლი შეიცავს 90 გარსით დაფარულ ტაბლეტს

801 მგ გარსით დაფარულ ტაბლეტი

1 ბოთლი შეიცავს 90 გარსით დაფარულ ტაბლეტს

6.6 განკარგვის განსაკუთრებული სიფრთხილის ზომები

ნებისმიერი გამოუყენებელი სამკურნალო პროდუქტი ან ნარჩენები უნდა განადგურდეს ადგილობრივი მოთხოვნების შესაბამისად.

7. მარკეტინგის ავტორიზაციის მფლობელი

Roche რეგისტრაცია GmbH Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen გერმანია
ან
F. Hoffmann-La Roche Ltd. Grenzachstrasse 124, CH-4070
ბაზელი
შვეიცარია

8. მარკეტინგის ავტორიზაციის მფლობელის ნომერი

EU/1/11/667/007
EU/1/11/667/008
EU/1/11/667/009
EU/1/11/667/010
EU/1/11/667/011
EU/1/11/667/012
EU/1/11/667/013
EU/1/11/667/014
EU/1/11/667/015
EU/1/11/667/016
EU/1/11/667/017
EU/1/11/667/018
EU/1/11/667/019

9. პირველი ავტორიზაციის თარიღი / ავტორიზაციის განახლება

პირველი ავტორიზაციის თარიღი: 28 თებერვალი 2011

ბოლო განახლების თარიღი: 08 სექტემბერი 2015

10. ტექსტის განახლების/გადახედვის თარიღი

2023 წლის 24 მარტი

აღნიშნული მედიკამენტის შესახებ დეტალური ინფორმაცია მოცემულია ევროპის წამლის სააგენტოს ვებგვერდზე <http://www.ema.europa.eu>.

პრეპარატის გამოყენების ინსტრუქცია: ინფორმაცია მომხმარებლისთვის
ესბრიეტი 267 მგ გარსით დაფარული ტაბლეტები
ესბრიეტი 801 მგ გარსით დაფარული ტაბლეტები
პირფენიდონი

ყურადღებით წაიკითხეთ ეს ბროშურა თავიდან ბოლომდე, სანამ ამ წამლის მიღებას დაიწყებთ, რადგან ის შეიცავს თქვენთვის მნიშვნელოვან ინფორმაციას.

შეინახეთ ეს ბროშურა. შეიძლება მისი ხელმეორედ წაკითხვა დაგჭირდეთ.

- თუ გაქვთ დამატებითი კითხვები, ჰკითხეთ თქვენს მკურნალ ექიმს ან პროვიზორს.
- ეს წამალი გამოწერილია მხოლოდ თქვენთვის. არ გადასცეთ ის სხვებს. სხვებს მან შეიძლება ზიანი მოუტანოს, მიუხედავად იმისა, რომ მათი დაავადების სიმპტომები შესაძლოა იყოს მსგავსი.
- თუ გაგივითარდებათ რაიმე სახის გვერდითი მოვლენა, გაესაუბრეთ თქვენს მკურნალ ექიმს ან პროვიზორს. ეს მოიცავს ნებისმიერ შესაძლო გვერდით მოვლენას, რომლებიც ამ ბროშურაში არ არის ჩამოთვლილი. იხილეთ ქვეთავი 4.

რას მოიცავს ეს ბროშურა

1. რა არის ესბრიეტი და რისთვის გამოიყენება ის
2. რა უნდა იცოდეთ ესბრიეტის მიღებამდე
3. როგორ უნდა მიიღოთ ესბრიეტი
4. შესაძლო გვერდით მოვლენები
5. როგორ უნდა შეინახოთ ესბრიეტი
6. პაკეტის შემადგენლობა და სხვა ინფორმაცია

1. რა არის ესბრიეტი და რისთვის გამოიყენება ის

ესბრიეტი შეიცავს აქტიურ ნივთიერებას პირფენიდონს და ის გამოიყენება ფილტვის იდიოპათური ფიბროზის (ფიფ) სამკურნალოდ მოზრდილებში.

ფილტვის იდიოპათური ფიბროზი არის დაავადება, რომელიც დროთა განმავლობაში იწვევს თქვენი ფილტვის ქსოვილების ცვლილებას და შემაერთებელი ქსოვილით ჩანაცვლებას, რის შედეგად ხდება ღრმა სუნთქვის გაძნელება. ამის გამო თქვენი ფილტვები სათანადოდ ვეღარ მუშაობს. ესბრიეტი ეხმარება ფილტვებში დანაწიბურების და ანთების შემცირებას, და თქვენი სუნთქვის გაუმჯობესებას.

2. რა უნდა იცოდეთ ესბრიეტის მიღებამდე

არ მიიღოთ ესბრიეტი

- თუ ხართ ალერგიული პირფენიდონის ან ამ წამლის ნებისმიერი სხვა შემადგენელი ნივთიერების მიმართ (ჩამოთვლილია პარაგრაფში 6)
- თუ ადრე გქონიათ პირფენიდონით გამოწვეული კვინკეს შეშუპება, რაც მოიცავს ისეთ სიმპტომებს, როგორიცაა სახის, ტუჩების და/ან ენის შეშუპება, რომლებიც შეიძლება უკავშირდებოდეს სუნთქვის გაძნელებას ან მსტვინავ/ხიხინით სუნთქვას
- თუ ღებულობთ წამალს სახელწოდებით ფლუვოქსამინი (გამოიყენება დეპრესიის და ობსესიურ-კომპულსიური დარღვევის სამკურნალოდ [OCD])
- თუ გაქვთ ღვიძლის მძიმე ან ბოლო სტადიის დაავადება

- თუ გაქვთ თირკმლის მძიმე ან ბოლო სტადიის დაავადება, რომელიც მოითხოვს დიალიზს.

არ მიიღოთ ესბრიეტი, თუ გაქვთ რომელიმე ზემოაღნიშნული დაავადება. თუ არ ხართ დარწმუნებული, ჰკითხეთ თქვენს მკურნალ ექიმს ან პროვიზორს.

სიფრთხილის ზომები

გაესაუბრეთ თქვენს ექიმს ან პროვიზორს ესბრიეტის მიღებამდე

- ესბრიეტით მკურნალობის პერიოდში თქვენ შესაძლოა გახდეთ უფრო მგრძნობიარე მზის შუქის მიმართ (ფოტოსენსიტიურობის რეაქცია). მოერიდეთ მზეს (და მზის ნათურებს) ესბრიეტით მკურნალობის პერიოდში. ატარეთ მზისგან დამცავი კრემი ყოველდღე და დაფარული გქონდეთ მკლავები/ხელები, ფეხები და თავი მზის პირდაპირი ზემოქმედების შესამცირებლად (იხ. პარაგრაფი 4: შესაძლო გვერდითი მოვლენები).
- არ უნდა მიიღოთ ისეთი მედიკამენტები, როგორიცაა ტეტრაციკლინის ჯგუფის ანტიბიოტიკები (მაგ. დოქსიციკლინი), რომელმაც შესაძლოა გააძლიეროს მზისადმი თქვენი მგრძნობელობა.
- უნდა უთხრათ თქვენს ექიმს, თუ გაქვთ თირკმლის პრობლემები
- უნდა უთხრათ თქვენს ექიმს, თუ გაქვთ ღვიძლის მსუბუქიდან ზომიერამდე სიმძიმის პრობლემები.
- თქვენ უნდა შეწყვიტოთ თამბაქოს მოხმარება ესბრიეტით მკურნალობამდე და მკურნალობის განმავლობაში. სიგარეტის მოწევამ შეიძლება შეასუსტოს ესბრიეტის ეფექტი.
- ესბრიეტმა შესაძლოა გამოიწვიოს თავბრუსხვევა და დაღლილობა. ფრთხილად იყავით, თუ მონაწილეობას ღებულობთ ისეთ აქტივობებში, რომლებიც მოითხოვს სიფხიზლის და კოორდინაციის უნარის შენარჩუნებას.
- ესბრიეტმა შესაძლოა გამოიწვიოს წონის შემცირება. თქვენი ექიმი აწარმოებს თქვენი წონის მონიტორინგს ამ წამლით მკურნალობის განმავლობაში.
- სტივენს-ჯონსონის სინდრომი და ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზი დაფიქსირდა ესბრიეტით მკურნალობის დროს. შეწყვიტეთ ესბრიეტის გამოყენება და დაუყოვნებლივ მიმართეთ სამედიცინო დახმარებას, თუ შეამჩნევთ რომელიმე სიმპტომს, რომელიც დაკავშირებულია აღნიშნულ კანის სერიოზულ რეაქციასთან, რომელიც აღწერილია მე-4 ნაწილში.

ესბრიეტმა შეიძლება გამოიწვიოს სერიოზული პრობლემები ღვიძლის მხრივ, რომლებიც ზოგიერთ შემთხვევაში ფატალური აღმოჩნდა. თქვენ უნდა გაიკეთოთ სისხლის ანალიზი ესბრიეტით მკურნალობის დაწყებამდე და ერთთვიანი ინტერვალებით პირველი 6 თვის განმავლობაში, შემდეგ კი 3 თვეში ერთხელ, სანამ იტარებთ მკურნალობას ამ წამლით; ამით მოწმდება, ფუნქციონირებს, თუ არა სათანადოდ თქვენი ღვიძლი. აღნიშნული სისხლის ანალიზების ჩატარება აუცილებელია, ესბრიეტის მკურნალობისას.

ბავშვები და მოზარდები

არ მისცეთ ესბრიეტი ბავშვებს და 18 წლის ასაკამდე მოზარდებს.

სხვა წამლები და ესბრიეტი

უთხარით თქვენს ექიმს ან პროვიზორს, თუ თქვენ ღებულობთ, ახლახან მიიღეთ, ან შესაძლოა მიიღოთ ნებისმიერი სხვა წამალი.

ეს განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, თუ ღებულობთ ქვემოთ ჩამოთვლილ წამლებს, რადგან მათ შეიძლება შეცვალონ ესბრიეტის ეფექტურობა.

წამლები, რომლებმაც შესაძლოა გააძლიეროს ესბრიეტით გამოწვეული გვერდითი მოვლენები:

- ენოქსაცინი (გარკვეული ტიპის ანტიბიოტიკი)
- ციპროფლოქსაცინი (გარკვეული ტიპის ანტიბიოტიკი)
- ამიოდრონი (გამოიყენება გულის ზოგიერთი დაავადების სამკურნალოდ)
- პროპაფენონი (გამოიყენება გულის ზოგიერთი დაავადების სამკურნალოდ)
- ფლუოქსამინი (გამოიყენება დეპრესიის და ობსესიურ-კომპულსიური დარღვევის სამკურნალოდ).

წამლები, რომლებმაც შესაძლოა შეასუსტოს ესბრიეტის მოქმედება:

- ომეპრაზოლი (გამოიყენება ისეთი დაავადებების სამკურნალოდ, როგორიცაა საჭმლის მონელების დარღვევა, გასტრო-ეზოფაგალური რეფლუქსი)
- რიფამპიცინი (გარკვეული ტიპის ანტიბიოტიკი).

ესბრიეტის მიღება საკვებთან და სასმელთან ერთად

არ დალიოთ გრეიპფრუტის წვენი ამ წამლით მკურნალობის განმავლობაში. გრეიპფრუტმა შესაძლოა ხელი შეუშალოს ესბრიეტის სათანადო მოქმედებას.

ორსულობა და ძუძუთი კვება

როგორც სიფრთხილის ზომა, სასურველია არ გამოიყენოთ ესბრიეტი, თუ ხართ ორსულად, გეგმავთ დაორსულებას ან ფიქრობთ, რომ შესაძლოა ორსულად იყოთ, რადგან უცნობია ამ წამლის პოტენციური რისკი მუცლად მყოფ ბავშვზე.

თუ ბავშვს ძუძუთი კვებავთ ან გეგმავთ ძუძუთი კვებას, გაესაუბრეთ თქვენს ექიმს ან პროვიზორს ესბრიეტის მიღებამდე. თუ გადაწყვეტთ ბავშვის ძუძუთი კვებას, თქვენი ექიმი განიხილავს ამ წამლის მიღების რისკებს და სარგებელს ძუძუთი კვების განმავლობაში, რადგან უცნობია, გადადის თუ არა ესბრიეტი დედის რძეში.

ავტომატური მართვა და მექანიზმების გამოყენება

არ მართოთ ავტომატური და არ ისარგებლოთ მექანიზმებით, თუ გრძნობთ თავბრუსხვევას ან დაღლილობას ესბრიეტის მიღების შემდეგ.

ესბრიეტი შეიცავს ნატრიუმს

ეს მედიკამენტი შეიცავს 1 მმოლ-ზე ნაკლებ ნატრიუმს (23 მგ) თითოეულ ტაბლეტზე, ანუ ის ნატრიუმს პრაქტიკულად არ შეიცავს.

3. როგორ უნდა მიიღოთ ესბრიეტი

ესბრიეტით მკურნალობის დაწყებას და მკურნალობაზე ზედამხედველობას უნდა ახორციელებდეს ექიმი-სპეციალისტი, რომელსაც აქვს ფილტვის იდიოპათური ფიბროზის დიაგნოსტიკის და მკურნალობის გამოცდილება.

ყოველთვის მიიღეთ ეს წამალი თქვენი ექიმის ან პროვიზორის მითითების მიხედვით. თუ არ ხართ დარწმუნებული, გადაამოწმეთ თქვენს ექიმთან ან პროვიზორთან.

ჩვეულებრივ, წამალს მოგცემენ მზარდი დოზით, ისე როგორც ეს ქვემოთ არის აღწერილი:

- პირველი 7 დღის განმავლობაში მიიღეთ დოზა 267 მგ (1 ყვითელი ტაბლეტი) 3-ჯერ დღეში საკვებთან ერთად (სულ 801 მგ/დღეში)

- მე-8 დღიდან მე-14 დღემდე მიიღეთ დოზა 534 მგ (2 ყვითელი ტაბლეტი ან 1 ნარინჯისფერი ტაბლეტი) 3-ჯერ დღეში საკვებთან ერთად (სულ 1602 მგ/დღეში)
- მე-15 დღის შემდეგ (შემნარჩუნებელი მკურნალობა), მიიღეთ დოზა 801 მგ (3 ყვითელი ტაბლეტი ან 1 ყავისფერი ტაბლეტი), 3-ჯერ დღეში საკვებთან ერთად (სულ 2403 მგ/დღეში).

ესბრიეტის რეკომენდებული შემნარჩუნებელი დღიური დოზაა 801 მგ (3 ყვითელი ტაბლეტი ან 1 ყავისფერი ტაბლეტი) სამჯერ დღეში საკვებთან ერთად, სულ 2403 მგ/დღეში.

გადაყლაპეთ ტაბლეტები მთლიანად წყლის მიყოლებით, საკვების მიღების დროს ან შემდეგ ისეთი გვერდითი მოვლენების რისკის შესამცირებლად, როგორიცაა გულისრევა და თავბრუსხვევა. თუ სიმპტომები გრძელდება, საკონსულტაციოდ მიმართეთ თქვენს ექიმს.

დოზის შემცირება გვერდითი მოვლენების გამო

თქვენმა ექიმმა შეიძლება შეგიმციროთ დოზა, თუ გაქვთ ისეთი გვერდითი მოვლენები, როგორიცაა კუჭის მხრივ პრობლემები, კანის რაიმე სახის რეაქცია მზის სხივებზე ან მზის ნათურებზე, ან მნიშვნელოვანი ცვლილებები ღვიძლის ფერმენტებში.

თუ მიიღეთ იმაზე მეტი ესბრიეტი, ვიდრე უნდა მიგელოთ

თუ მიიღეთ მეტი ტაბლეტები, ვიდრე უნდა მიგელოთ, დაუყოვნებლივ დაუკავშირდით თქვენს ექიმს, პროვიზორს ან მიმართეთ უახლოესი საავადმყოფოს გადაუდებელი დახმარების განყოფილებას, და თან წაიღეთ თქვენი წამალი.

თუ დაგავიწყდათ ესბრიეტის მიღება

თუ დოზა გამოტოვეთ, მიიღეთ ის მაშინვე, როგორც კი გაგახსენდებათ. არ დალიოთ ორმაგი დოზა გამოტოვებული დოზის შესავსებად. თითოეული დოზის მიღებას შორის შუალედი უნდა იყოს მინიმუმ 3 საათი. არ მიიღოთ ყოველდღიურად იმაზე მეტი ტაბლეტები, ვიდრე დანიშნული გაქვთ დღიური დოზის მიხედვით.

თუ შეწყვეტთ ესბრიეტის მიღებას

ზოგიერთ სიტუაციაში თქვენმა ექიმმა შესაძლოა გირჩიოთ ესბრიეტის შეწყვეტა. თუ თქვენ უნდა შეწყვიტოთ ესბრიეტის მიღება რაიმე მიზეზით 14 თანმიმდევრულ დღეზე მეტის განმავლობაში, თქვენი ექიმი თავიდან დაიწყებს მკურნალობას დოზით 267 მგ 3-ჯერ დღეში, და თანდათანობით გაზრდის დოზას 801 მგ-მდე 3-ჯერ დღეში.

თუ გაქვთ დამატებითი კითხვები ამ წამლის გამოყენებასთან დაკავშირებით, დაუსვით ისინი თქვენს ექიმს ან პროვიზორს.

4. შესაძლო გვერდითი მოვლენები

ისევე, როგორც ყველა წამალი, ეს წამალიც იწვევს გვერდით მოვლენებს, თუმცა ისინი ყველა პაციენტს არ უვითარდება.

დაუყოვნებლივ შეწყვიტეთ ესბრიეტის მიღება და უთხარით თქვენს ექიმს

- თუ გაქვთ სახის, ტუჩების და/ან ენის შეშუპება, ქავილი, ჭინჭრის ციება, სუნთქვის გაძნელება ან მსტინავი სუნთქვა, ან გაქვთ სისუსტე, რაც წარმოადგენს

ანგიონევროზული/კვინკეს შეშუპების, სერიოზული ალერგიული რეაქციის ან ანაფილაქსიის ნიშნებს.

- თუ გაქვთ თვალების ან კანის გაყვითლება, მუქი ფერის შარდი, რასაც პოტენციურად ახლავს კანის ქავილი, ტკივილი მუცლის მარჯვენა ზედა ნაწილში, უმადობა, სისხლდენის ან დალურჯების უფრო ადვილად განვითარება, ვიდრე ჩვეულებრივ, ან დაღლილობის შეგრძნება. ეს შეიძლება იყოს ღვიძლის ფუნქციების მოშლის ნიშნები და მიუთითებდეს ღვიძლის დაზიანებაზე, რაც ესბრიეტის არცთუ ისე ხშირი გვერდითი მოვლენაა.
- თუ გაგიჩნდებათ მოწითალო, კანიდან არაწამოწეული, ან წრიული ლაქები ტანზე, ხშირად ცენტრალური ბუშტუკებით, კანის აქერცვლა, პირის ღრუს, ყელის, ცხვირის, სასქესო ორგანოების და თვალების წყლულები. კანის ამ სერიოზული ტიპის გამოჩენას შეიძლება წინ უსწრებდეს ცხელება და გრიპის მსგავსი სიმპტომები. ეს ნიშნები და სიმპტომები შეიძლება მიუთითებდეს სტივენს-ჯონსონის სინდრომზე ან ტოქსიკურ ეპიდერმულ ნეკროლიზზე.

სხვა გვერდითი მოვლენები შეიძლება იყოს

თუ გაგივითარდებათ რაიმე სახის გვერდითი მოვლენა, დაელაპარაკეთ თქვენს ექიმს.

ძალიან ხშირი გვერდითი მოვლენები (შეიძლება ჰქონდეს 10-დან 1-ზე მეტ ადამიანს):

- ყელის ან ფილტვისკენ მიმავალი სასუნთქი გზების ინფექცია და/ან სინუსიტი
- გულისრევის შეგრძნება
- კუჭის მხრივ პრობლემები, როგორიცაა რეფლუქსი გულმკარვით, ღებინება და შეკრულობის შეგრძნება
- დიარეა (ფაღარათი)
- საჭმლის მონელების დარღვევა
- წონის დაქვეითება
- მადის დაქვეითება
- ძილის დარღვევა
- დაღლილობა
- თავბრუსხვევა
- თავის ტკივილი
- ქოშინი
- ხველა
- სახსრების ტკივილი.

ხშირი გვერდითი მოვლენები (შეიძლება ჰქონდეს 10-დან 1-მდე ადამიანს):

- შარდის ბუშტის ინფექციები
- ძილიანობა
- გემოს შეცვლა
- წამოხურება
- კუჭის პრობლემები, როგორიცაა მუცლის შეზერილობის შეგრძნება, მუცლის ტკივილი და დისკომფორტი, კუჭის წვა
- სისხლის ტესტებმა შეიძლება უჩვენოს ღვიძლის ფერმენტების დონის მომატება
- კანის რეაქციები მზეზე გასვლის შემდეგ და მზის ნათურების გამოყენებისას
- კანის პრობლემები, მაგ. ქავილი, კანის გაწითლება ან წითელი კანი, კანის სიმშრალე, კანზე გამოჩენილი
- კუნთების ტკივილი
- სისუსტის შეგრძნება ან ენერგიის დაქვეითების შეგრძნება

- ტკივილი გულ-მკერდის არეში
- მზის დამწვრობა.

არცთუ ისე ხშირი გვერდით მოვლენები (შეიძლება ჰქონდეს 100-დან 1-მდე ადამიანს):

- ნატრიუმის დონის დაქვეითება სისხლში. ამან შეიძლება გამოიწვიოს თავის ტკივილი, გაბრუება, ცნობიერების დაბინდვა, სისუსტე, კუნთების მტკივნეული შეკუმშვა (კრამპი), გულისრევა და ღებინება.
- სისხლის ანალიზებში შესაძლოა იწიფოს სისხლის თეთრი უჯრედების რაოდენობის შემცირება.

გვერდითი მოვლენების დარეპორტება

თუ გექნებათ რაიმე სახის გვერდითი მოვლენა, გაესაუბრეთ თქვენს ექიმს ან პროვიზორს. ეს მოიცავს ნებისმიერ შესაძლო გვერდით მოვლენებს, რომლებიც ამ ბროშურაში არ არის ჩამოთვლილი. გარდა ამისა, თქვენ შეგიძლიათ მოახსენოთ გვერდითი მოვლენები უშუალოდ მოხსენების ეროვნული სისტემის საშუალებით. გვერდითი მოვლენების მოხსენებით თქვენ დაეხმარებით დამატებითი ინფორმაციის მიწოდებას წამლის უსაფრთხოების შესახებ.

5. როგორ უნდა შეინახოთ ეს ბრიეტი

შეინახეთ ეს წამალი ბავშვებისთვის უხილავ და მიუწვდომელ ადგილზე.

არ გამოიყენოთ ეს წამალი ვადის გასვლის თარიღის შემდეგ, რომელიც მითითებულია ფლაკონის ეტიკეტზე, ბლისტერი და მუყაოს კოლოფზე წარწერის EXP შემდეგ. ვადის გასვლის თარიღი გულისხმობს იმ თვის ბოლო დღეს.

ეს წამალი არ მოითხოვს რაიმე განსაკუთრებულ შენახვის პირობებს.

არ გადაყაროთ რაიმე სახის წამალი კანალიზაციაში ან საყოფაცხოვრებო ნაგავში. ჰკითხეთ თქვენს ფარმაცევტს, თუ როგორ უნდა გადაყაროთ წამლები, რომლებსაც აღარ იყენებთ. ეს ღონისძიებები ხელს შეუწყობს გარემოს დაცვას.

6. პაკეტის შემადგენლობა და სხვა ინფორმაცია

რას შეიცავს ეს ბრიეტი

267 მგ ტაბლეტი

აქტიური ნივთიერებაა პირფენიდონი. თითოეული გარსით დაფარული ტაბლეტი შეიცავს 267 მგ პირფენიდონს.

სხვა ინგრედიენტებია: მიკროკრისტალური ცელულოზა, ნატრიუმის კროსკარმელოზა, (იხილეთ ქვეთავი 2 „ეს ბრიეტი შეიცავს ნატრიუმს“), პოვიდონი K30, სილიციუმის კოლოიდური დიოქსიდი, მაგნიუმის სტეარატი
ტაბლეტის გარსის შემადგენლობა: პოლივინილის სპირტი, ტიტანის დიოქსიდი (E171), მაკროგოლი 3350, ტალკი, რკინის ყვითელი ოქსიდი (E172)

801 მგ ტაბლეტი

აქტიური ნივთიერებაა პირფენიდონი. თითოეული გარსით დაფარული ტაბლეტი შეიცავს 801 მგ პირფენიდონს.

სხვა ინგრედიენტებია: მიკროკრისტალური ცელულოზა, ნატრიუმის კროსკარმელოზა, (იხილეთ ქვეთავი 2 „ესბრიეტი შეიცავს ნატრიუმს“), პოვიდონი K30, სილიციუმის კოლოიდური დიოქსიდი, მაგნიუმის სტეარატი

ტაბლეტის გარსის შემადგენლობა: პოლივინილის სპირტი, ტიტანის დიოქსიდი (E171), მაკროგოლი 3350, ტალკი, რკინის ყვითელი ოქსიდი (E172) და რკინის შავი ოქსიდი (E172)

როგორ გამოიყურება ესბრიეტი და პაკეტების შემადგენლობა

267 მგ ტაბლეტი

ესბრიეტის 267 მგ გარსით დაფარული ტაბლეტები არის ყვითელი, ოვალური, ორმხრივ ამოზნექილი, მასზედ ამოტვიფრულია “PFD”.

ფლაკონის შეფუთვის პაკეტებში დევს ერთი ფლაკონი 90 ტაბლეტით ან ორი ფლაკონი თითოეული 90 ტაბლეტით (სულ 180 ტაბლეტი).

801 მგ ტაბლეტი

ესბრიეტის 801 მგ გარსით დაფარული ტაბლეტები არის ყავისფერი, ოვალური, ორმხრივ ამოზნექილი, ამოტვიფრულია “PFD”.

ფლაკონის შეფუთვის პაკეტში დევს ერთი ფლაკონი 90 ტაბლეტით.

შესაძლოა ყველა ზომის პაკეტი არ იყოს რეგისტრირებული.

სარეგისტრაციო მოწმობის მფლობელი

Roche Registration GmbH გერმანია

ან

F. Hoffmann-La Roche Ltd. შვეიცარია

მწარმოებელი

დამზადებულია კომპანიისთვის F. Hoffmann - La Roche Ltd. შვეიცარია, კომპანიის მიერ Delpharm Milano S.r.l., Segrate, იტალია

ნებისმიერი ინფორმაციისთვის ამ წამალთან დაკავშირებით, დაუკავშირდით სარეგისტრაციო მოწმობის მფლობელის ადგილობრივ წარმომადგენელს.

ამ ბროშურის ბოლო გადახედვა ჩატარდა 2023 წლის მარტში

დეტალური ინფორმაცია ამ წამლის შესახებ ხელმისაწვდომია ევროპის წამლის სააგენტოს ვებგვერდზე: <http://www.ema.europa.eu>.

There are also links to other websites about rare diseases and treatments. ასევე არსებობს ბმულები სხვა ვებსაიტებზე იშვიათი დაავადებებისა და მკურნალობის შესახებ.