

Esbriet(吡非尼酮[pirfenidone])使用说明书 2014 年第一版

批准日期： 2014 年 10 月 15 日；公司： InterMune, Inc.

FDA 药品评价和研究中心药物评价 II 室主任说：“对有特发性肺纤维化患者，一种严重，慢性肺病，Esbriet 提供一种新的治疗选择”。“我们将通过批准影响治疗公共卫生条件的产品继续帮助推动先进药物治疗”。快速通道，优先审评，孤儿产品，和突破性治疗指定。

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022535s0001b1.pdf

处方资料重点

这些重点不包括安全和有效使用 ESBRIET 所需所有资料。请参阅 ESBRIET 完整处方资料。

ESBRIET®(吡非尼酮[pirfenidone])胶囊，为口服使用

美国初始批准：2014

适应证和用途

ESBRIET 是一个吡啶酮适用为特发性肺纤维化 (IPF) 的治疗。(1)

剂量和给药方法

(1) 推荐剂量：801 mg (三粒胶囊) 每日三次与食物服用。(2)

(2) 治疗开始时，每天剂量滴定调整至每天 9 粒胶囊完全剂量跨越 14 天期间如下：

治疗天	剂量
第1至7天	1胶囊1天3次与餐
第 8至14天	2胶囊1天3次与餐
第15以后	3胶囊1天3次与餐

(3) 为处理不良反应考虑暂时减低剂量，治疗中断，或终止，。(2.3, 5.1, 5.2, 5.3)

(4) 治疗前，进行肝功能检验。(2.1)

剂型和规格

胶囊：267 mg (3)

禁忌证

无

警告和注意事项

(1) 肝酶升高：用 ESBRIET 曾发生 ALT, AST, 和胆红素升高。监视 ALT, AST, 和胆红素治疗前和期间。可能需要暂时减低剂量或终止。(2.1, 5.1)

(2) 光敏性和皮疹：用 ESBRIET 曾注意到光敏性和皮疹。避免暴露至日光和日光灯。每天穿防晒和防护服。可能需要暂时减低剂量或终止。(5.2)

(3) 胃肠道疾病：用 ESBRIET 曾发生恶心，呕吐，腹泻，消化不良，胃食管反流病，和腹痛。可能需暂时减低剂量或终止。(5.3)

不良反应

最常见不良反应(≥10%)是恶心，皮疹，腹痛，上呼吸道感染，腹泻，疲乏，头痛，消化不良，眩晕，呕吐，厌食，胃食管反流病，鼻窦炎，失眠，体重减轻，和关节炎。(6.1)

报告怀疑不良反应，联系 InterMune 电话 1-888-486-6411 或 FDA 电话 1-800-FDA-1088 或 www.fda.gov/medwatch.

药物相互作用

CYP1A2 的中度(如，环丙沙星[ciprofloxacin])和强抑制剂(如，氟伏沙明[fluvoxamine])增加 ESBRIET 的全身暴露和可能改变 ESBRIET 的不良反应图形。ESBRIET 给予前终止氟伏沙明或减少至 1 粒胶囊 1 天 3 次。使用环丙沙星考虑减低剂量。(7.1)

特殊人群中使用

(1) 肝受损：监视不良反应和必要时考虑剂量调整或终止。有严重肝受损患者建议不使用 ESBRIET。(8.6, 12.3)

(2) 肾受损：监视不良反应和考虑剂量调整或必要时终止。有肾病终末期用透析患者建议不使用 ESBRIET，(8.7, 12.3)

(3) 吸烟者：吸烟者曾注意到减低暴露，可能改变 ESBRIET 的疗效图形。(8.8)

完整处方资料

1 适应证和用途

ESBRIET 是适用为特发性肺纤维化 (IPF) 的治疗。

2 剂量和给药方法

2.1 ESBRIET 给药前检验

用 ESBRIET 治疗开始前进行肝功能检验[见警告和注意事项 (5.1)]，

2.2 推荐剂量

推荐的 ESBRIET 每天维持剂量为 801 mg (t 三粒 267 mg 胶囊) 1 天 3 次与食物总共 2403 mg/day。在每天相同时间服用剂量。

治疗开始，点滴调整至每天 9 粒胶囊，完全剂量跨越 14 天期间如下：

表 1. 对有特发性肺纤维化[IPF]患者中对 ESBRIET 点滴调整剂量	
治疗天	剂量
第1至7天	1胶囊1天3次与食物
第8至14天	2胶囊1天3次与食物
第15天以后	3胶囊1天3次与食物

建议对任何患者不用剂量超过 2403 mg/day (9 胶囊每天)。

2.3 由于不良反应调整剂量

患者丢失 14 天或更多天 ESBRIET 应重新-开始治疗通过进行初始 2-周滴定调整方案至完全维持剂量[见剂量和给药方法 (2.2)]。

对治疗中断小于 14 天，可恢复中断前剂量。

如患者经历重要不良反应(即，胃肠道，光敏性反应或皮疹)，为解决症状允许考虑暂时减低剂量或中断 ESBRIET [见警告和注意事项 (5.1, 5.2, 5.3)]。

由于肝酶升高调整剂量

当表现肝酶和胆红素升高可能还需要剂量调整或中断。对肝酶升高，调整剂量如下：

如一例患者出现 >3 但 $\leq 5 \times$ 正常上限 (ULN) ALT 和/或 AST 无症状或高胆红素血症开始 ESBRIET 治疗后：

- 终止混杂药物，除外其他原因，和严密监视患者。
- 当临床指示时重复肝化学检验。
- 可能用每天完全剂量维持，如临床上适宜，或减低或中断(如，直至肝化学检验在正常界限内)与当耐受时随后重新滴定调整至完全剂量。

如一例患者出现 >3 但 $\leq 5 \times$ ULN ALT 和/或 AST 伴症状或高胆红素血症：

- 永久地终止 ESBRIET。
- 患者不要再次用 ESBRIET。

如一例患者出现 $>5 \times$ ULN ALT 和/或 AST：

- 永久地终止 ESBRIET。
- 患者不要再次用 ESBRIET。

2.4 由于药物相互作用剂量调整

强 CYP1A2 抑制剂 (如，氟伏沙明，依诺沙星[enoxacin])

减低 ESBRIET 至一粒胶囊 1 天 3 次。

中度 CYP1A2 抑制剂 (如，环丙沙星)

与使用环丙沙星在剂量 750 mg 每天 2 次，减低 ESBRIET 至 2 粒胶囊 1 天 3 次。

3 剂型和规格

胶囊：267 mg，白色，硬明胶胶囊，在胶囊帽上以棕色油墨印有“InterMune®”和“267 mg”。

4 禁忌证

无。

5 警告和注意事项

5.1 肝酶升高

用 ESBRIET 治疗患者中曾报道 ALT 和 AST 增加 $>3 \times \text{ULN}$ 。罕见地这些曾伴随胆红素同时升高。在三项 3 期试验中用 ESBRIET 2403 mg/day 治疗患者比安慰剂患者有较高 ALT 或 AST 升高 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 的发生率 (分别 3.7% 相比 0.8%)。在 ESBRIET 2403 mg/day 组 ALT 或 AST 升高 $\geq 10 \times \text{ULN}$ 发生 0.3% 患者和安慰剂组 0.2% 患者。用调整剂量或治疗终止 ALT 和 AST 增加 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 被逆转。没有报道肝移植或由于肝脏衰竭死亡病例与 ESBRIET 相关。但是, 转氨酶升高和升高的胆红素组合无观察证据一般地被认为是严重肝损伤重要预测指标, 在有些患者中可能导致死亡或需要肝移植。在所有患者中开始用 ESBRIET 治疗前进行肝功能检验 (ALT, AST, 和胆红素), 然后头 6 个月每月和其后每 3 个月。对肝酶升高可能需要剂量调整或中断 [见剂量和给药方法 (2.1, 2.3)]。

5.2 光敏性反应或皮疹

在三项 3 期研究中用 2403 mg/day ESBRIET 治疗患者有光敏性反应 (9%) 与用安慰剂患者治疗 (1%) 比较较高发生率。光敏性反应多数发生在开始 6 个月期间。指导患者避免或暴露至日光 (包括日光灯) 最小化, 使用防晒霜 (SPF 50 或更高), 和穿防止日光暴露衣服。此外, 指导患者避免同时用已知致光敏性药物。有些光敏性反应或皮疹病例可能需要减低剂量或终止 [见剂量和给药方法 (2.3)]。

5.3 胃肠道疾病

在临床研究中, 在 ESBRIET 治疗组患者比服用安慰剂患者更频地报道恶心, 腹泻, 消化不良, 呕吐, 胃食管反流病, 和腹痛胃肠道事件。在 2403 mg/day 组 18.5% 患者需要对胃肠道事件剂量减低或中断, 与之比较安慰剂组患者为 5.8%; 在 ESBRIET 2403 mg/day 组 2.2% 患者由于某种胃肠道事件终止治疗, 相比较安慰剂组为 1.0%。最常见 ($>2\%$) 导致剂量减低或中断胃肠道事件是恶心, 腹泻, 呕吐, 和消化不良。在治疗疗程中早期胃肠道事件发生率最高 (初始 3 个月期间发生率最高) 和随时间减低。胃肠道不良反应的有些病例需要剂量调整 [见剂量和给药方法 (2.3)]。

6 不良反应

说明书的其他节中更详细讨论以下不良反应:

- 肝酶升高 [见警告和注意事项 (5.1)]
- 光敏性反应或皮疹 [见警告和注意事项 (5.2)]
- 胃肠道疾病 [见警告和注意事项 (5.3)]

6.1 临床试验经验

因为临床试验是在广泛不同情况下进行的, 临床试验观察到不良反应率不能与另一种药临床试验发生率直接比较而且可能不反映实践中观察到的发生率。

在临床试验中在多于 1400 例受试者中曾评价吡非尼酮的安全性有超过 170 例受试者暴露于吡非尼酮共 5 年以上。

在 3 项随机化, 双盲, 安慰剂-对照试验 (研究 1, 2, 和 3) 研究 ESBRIET 其中总共 623 例患者接受 2403 mg/day ESBRIET 和 624 例患者接受安慰剂。受试者年龄范围从 40 至 80 岁 (均数年龄 67 岁)。大多数患者是男性 (74%) 和高加索人 (95%)。在这些 3 项试验中对 ESBRIET 暴露均数时间是 62 周 (范围: 2 至 118 周)。

在推荐剂量 2403 mg/day, 用 ESBRIET 患者 14.6% 与之比较用安慰剂 9.6% 因为一种不良事件永久地终止治疗。最常见 ($>1\%$) 不良反应导致终止为皮疹和恶心。最常见 ($>3\%$) 不良反应导致剂量减低或中断是皮疹, 恶心, 腹泻, 和光敏性反应。

表 2 中列出最常见不良反应有发生率 $\geq 10\%$ 和 ESBRIET 比安慰剂治疗组更频。

表 2. 在研究 1, 2,和 3 中 ESBRIET-治疗患者发生 ≥10%和比安慰剂更常见的不良反应

不良反应	患者% (0至118周)	
	ESBRIET 2403 mg/day (N = 623)	安慰剂 (N = 624)
恶心	36%	16%
皮疹	30%	10%
腹痛 ¹	24%	15%
上呼吸道感染	27%	25%
腹泻	26%	20%
疲乏	26%	19%
头痛	22%	19%
消化不良	19%	7%
眩晕	18%	11%
呕吐	13%	6%
厌食	13%	5%
胃食管反流病	11%	7%
鼻窦炎	11%	10%
失眠	10%	7%
体重减轻	10%	5%
关节炎	10%	7%

¹ 包括腹痛，上腹痛，腹胀，和胃不适。

ESBRIET-治疗患者不良反应发生≥5 至 <10%和比安慰剂更常见是光敏性反应(9%相比 1%)，食欲减退(8%相比 3%)，瘙痒(8%相比 5%)，无力(6%相比 4%)，味觉障碍(6%相比 2%)，和非-心胸痛(5%相比 4%)。

6.2 上市后经验

除了从临床试验鉴定的不良反应在批准后使用吡非尼酮期间曾鉴定以下不良反应。因为这些反应是从大小不确定的人群自愿报告，并不是总能可靠估算它们的频数。

血液和淋巴系统疾病

粒细胞缺乏

免疫系统疾病

血管水肿

肝胆疾病

随 ALT 和 AST 增加组合胆红素增加。

7 药物相互作用

7.1 CYP1A2 抑制剂

吡非尼酮是主要地通过 CYP1A2 被代谢 (70 to 80%)与次要来自其他 CYP 同工酶包括 CYP2C9，2C19，2D6 和 2E1 的贡献。

强 CYP1A 抑制剂

建议 ESBRIET 和氟伏沙明或其他强 CYP1A2 抑制剂(如，依诺沙星)不同时给药因为它对 ESBRIET 显著增加暴露[见临床药理学 (12.3)]。ESBRIET 的给药前应终止氟伏沙明或其他强 CYP1A2 抑制剂使用和 ESBRIET 治疗期间避免。在氟伏沙明或其他强 CYP1A2 抑制剂是唯一选择药物事件中，建议减低剂量。需要时监视不良反应和考虑终止 ESBRIET[见剂量和给药方法 (2.4)]。

中度 CYP1A 抑制剂

ESBRIET 和环丙沙星 (一种 CYP1A2 的中度抑制剂)的同时给药中度地增加对 ESBRIET 暴露[见临床药理学 (12.3)]。如不能避免用环丙沙星在剂量 750 mg 每天 2 次，建议剂量减低[见剂量和给药方法 (2.4)]。当使用环丙沙星剂量 250 mg 或 500 mg 每天 1 次时严密监视患者。

同时 CYP1A2 和其他 CYP 抑制剂

药物或药物的组合是中度或强抑制剂 CYP1A2 和 1 种或以上涉及 ESBRIET 代谢的其他 CYP 同工酶(即, CYP2C9, 2C19, 2D6, 和 2E1) ESBRIET 治疗前应被终止和避免 ESBRIET 期间使用。

7.2 CYP1A2 诱导剂

ESBRIET 和某种 CYP1A2 诱导剂的同时使用可能减低 ESBRIET 暴露和这可能导致丧失疗效。因此, ESBRIET 治疗前终止使用强 CYP1A2 诱导剂和避免 ESBRIET 和某种强 CYP1A2 诱导剂同时使用[见临床药理学(12.3)]。

8 特殊人群中使用

8.1 妊娠

致畸胎作用: 妊娠类别 C。

在妊娠妇女中没有 ESBRIET 的适当和对照良好研究。在大鼠和兔中吡非尼酮没有致畸胎性。因为底物生殖研究往往不能预测人反应, 只有如获益胜过对患者风险妊娠期间才应使用 ESBRIET。

一项用大鼠生育力和胚胎-胎儿发育研究和一项胚胎-胎儿发育研究用兔接受口服剂量至成年中最大推荐每天剂量(MRDD)分别 3 和 2 倍(在 mg/m² 基础上在母体剂量至分别 1000 和 300 mg/kg/day)揭示无由于吡非尼酮生育力受损或危害胎儿证据。在存在母体毒性, 在大鼠在剂量约等于和高于成年中 MRDD(在一个 mg/m² 基础上在母体剂量 450 mg/kg/day 和更高)见到无周期/周期不规则(如, 动情周期延长)。在围产期发育研究中, 在大鼠在口服剂量在成年 MRDD(在 mg/m² 基础上在母体剂量 1000 mg/kg/day)约 3 倍见到怀孕期的延长, 减低新生畜存活数, 和幼畜活力和体重减低。

8.3 哺乳母亲

一项在大鼠中用放射标记吡非尼酮研究显示吡非尼酮或其代谢物在乳汁排泄。不知道 ESBRIET 是否哦爱心在人乳汁。因为许多药物被排泄在人乳汁和因为在哺乳婴儿中对严重不良反应潜能, 应做出决策是否终止哺乳或终止 ESBRIET, 考虑药物对母亲的重要性。

8.4 儿童使用

尚未确定在儿童患者 ESBRIET 的安全性和有效性。

8.5 老年人使用

在临床研究中接受 ESBRIET 受试者总数, 714(67%)是 65 岁和以上, 而 231(22%)为 75 岁和以上。老年和较年轻患者间未观察到安全性和有效性总体差别。无需根据年龄调整剂量。

8.6 肝受损

在有轻度(Child Pugh 类别 A)至中度(Child Pugh 类别 B)肝受损患者应谨慎使用 ESBRIET。需要时监视不良反应和考虑剂量调整或终止 ESBRIET [见剂量和给药方法(2.2)]。

在有严重肝受损患者中未曾研究 ESBRIET 的安全性, 疗效和药代动力学。建议在有严重(Child Pugh 类别 C)肝受损患者不使用 ESBRIET [见临床药理学(12.3)]。

8.7 肾受损

在有轻(CLcr 50 – 80 mL/min), 中度(CLcr 30 – 50 mL/min), 或严重(CLcr 小于 30 mL/min)肾受损患者中谨慎使用 ESBRIET[见临床药理学(12.3)]。需要时监视不良反应和考虑剂量调整或终止 ESBRIET[见剂量和给药方法(2.3)]。在有肾病终末期需要透析患者中未曾研究 ESBRIET 的安全性, 疗效和药代动力学。 建议在有肾病终末期需要透析患者不使用 ESBRIET。

8.8 吸烟者

吸烟致对 ESBRIET 暴露减低[见临床药理学(12.3)], 可能改变 ESBRIET 的疗效图形。指导患者用 ESBRIET 治疗前停止吸烟和当使用 ESBRIET 时避免吸烟。

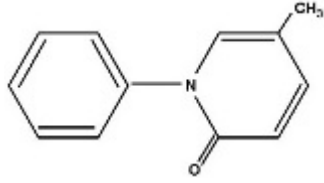
10 药物过量

用药物过量临床经验有限。多个剂量 ESBRIET 至最大耐受剂量 4005 mg 每天给予为 5 粒 267 mg 胶囊每日三次至健康成年志愿者历时 12-天剂量递增。

在一个怀疑药物过量事件, 应提供适当支持医护, 包括监视生命征象和患者临床状态的观察。

11 一般描述

每粒 ESBRIET 胶囊含 267 mg 吡非尼酮[pirfenidone], 属于化学类别吡啶酮。为口服给药可得到白色硬明胶胶囊 ESBRIET 。吡非尼酮的化学名为 5-methyl-1-phenyl-2-1(H)-吡啶酮。分子式 C₁₂H₁₁N₀ 和分子量 185.23。吡非尼酮结构式为:



吡非尼酮是白色至浅黄色，非吸湿性粉。在甲醇，乙醇，丙酮和氯仿中比水和 1.0 N HCl 中更溶解。熔点为约 109° C。

ESBRIET 胶囊含吡非尼酮和以下无活性成分：微晶纤维素，羧甲基纤维素钠，聚维酮，和硬脂酸镁。

此外，胶囊壳含明胶和二氧化钛。胶囊棕色打印油墨包括虫胶，铁黑，氧化铁红，氧化铁黄，丙二醇，氢氧化铵。

12 临床药理学

12.1 作用机制

尚未确定吡非尼酮在治疗特发性肺纤维化 [IPF] 的作用机制。

12.2 药效动力学

心脏电生理学：

在一项随机化，安慰剂，和阳性对照平行研究在 160 例健康成年志愿者中评价 ESBRIET 对 QT 间隔的影响。志愿者接受 ESBRIET 2403 mg/day (推荐剂量) 和 4005 mg/day (推荐剂量 1.6 倍) 或安慰剂共 10 天或一个单剂量 400 mg 莫西沙星 [moxifloxacin] (阳性对照)。

相对于安慰剂，对 ESBRIET 2403 mg/day 和 4005 mg/day 最大均数从基线变化在研究-特异性 QT 间隔分别为 3.2 ms 和 2.2 ms。无志愿者有一个 QTc 间隔长于 480 ms 或从基线变化长于 60 ms。尽管在这项研究中没有证据 ESBRIET 延长 QTc 间隔，不可能下确定性结论因为在这项研究没有进行阳性对照 (莫西沙星)，和 ESBRIET 在 4005 mg/day (最大推荐剂量 1.7 倍) 没有覆盖最大吡非尼酮暴露增加与氟伏沙明，一个强 CYP1A2 抑制剂共同给药。

12.3 药代动力学

吸收：

单次口服-剂量给予 801 mg ESBRIET 后，最大观察的血浆浓度 (C_{max}) 在 30 分钟和 4 小时实现 (中位时间 0.5 小时)。食物减低吸收速率和程度。随食物中位 T_{max} 从 0.5 小时增加至 3 小时。有食物最大血浆浓度和 AUC_{0-inf} 分别约减低 49% 和 16%。当与空腹组比较进食组观察到不良反应发生率减低。在有特发性肺纤维化 [IPF] 患者对照研究，ESBRIET 是与食物服用 [见剂量和给药方法 (2) 和临床研究 (14)]。

尚未在人中测定吡非尼酮的绝对生物利用度。

分布：

ESBRIET 与人血浆蛋白结合，主要地与血清蛋白，在临床试验中跨越观察到浓度范围以浓度-无关方式。在临床研究 (1 至 10 μg/mL) 浓度时观察到总体均数结合为 58%。均数表观口服分布容积为约 59 至 71 立升。

代谢：

在体外肝细胞和肝微粒体图研究曾显示 ESBRIET 是主要地在肝中被 CYP1A2 和多种其他 CYPs (CYP2C9, 2C19, 2D6, 和 2E1) 被代谢。口服给予 ESBRIET 导致四个代谢物的形成。在人中，在血浆中只有吡非尼酮和 5-羧基-吡非尼酮是存在显著量。均数代谢物-与-母体比值范围从约 0.6 至 0.7。

无正式放射性标记研究评估在人中吡非尼酮的代谢。在体外数据提示代谢物在观察到的代谢物浓度时预计没有药理学活性。

消除：

在健康受试者中均数末端半衰期是约 3 小时。吡非尼酮主要地以代谢物 5-羧基-吡非尼酮被排泄，主要地在尿中 (约剂量的 80%)。ESBRIET 的多数以 5-羧基代谢物被排泄 (约回收的 99.6%)。

特殊人群：

肝受损

在 12 例受试者有中度肝受损 (Child Pugh 类别 B) 和在 12 例有正常肝功能受试者中研究 ESBRIET 和 5-羧基-吡非尼酮代谢物的药代动力学。结果显示在受试者有中度肝受损中吡非尼酮的均数暴露，AUC_{0-inf} 和 C_{max} 分别增加约 1.6-和约 1.4-倍。有中度肝受损受试者中 5-羧基-吡非尼酮的暴露没有显著变化。

肾受损

在 18 例受试者有轻度 (CLcr 50 至 80 mL/min)，中度 (CLcr 30 至 50 mL/min)，和严重 (CLcr 小于 30 mL/min) 肾受损 (n=6/组) 和在 6 例有正常 CLcr (大于或等于 80 mL/min) 肾功能受试者中研究吡非尼酮和 5-羧基-吡非尼酮代谢物的药代动力学。结果显示在有轻，中度和严重肾受损受试者中对吡非尼酮全身暴露 (AUC_{0-inf}) 分别约增加 1.4，1.5，和 1.2-倍。相应的 5-羧基-吡非尼酮 AUC_{0-inf} 增加 1.7，3.4，和 5.6-倍，尽管在有轻度肾受损患者变化无统计显著性。在有中度至严重肾受损患者中 5-羧基-吡非尼酮的肾清除显著减低。

尚未在有肾病终末期需要透析受试者中研究 ESBRIET 的药代动力学和安全性。

老年人

群体药代动力学分析的结果提示在老年患者中无需剂量调整。

性别

ESBRIET 的群体药代动力学分析结果显示男性和女性间药代动力学无显著差别。

肥胖

群体药代动力学分析的结果显示肥胖 (体重指数 [BMI] 大于或等于 30 kg/m²) 对 ESBRIET 的药代动力学无显著影响。

种族

群体药代动力学分析显示种族对吡非尼酮的药代动力学无显著影响。

药物相互作用研究：

细胞色素 P450 1A2 抑制剂

吡非尼酮是细胞色素 P450 1A2 的底物。在一项单-剂量药物相互作用研究在 25 例健康非吸烟者和 25 例吸烟者，ESBRIET 与氟伏沙明共同给药 (在睡前 50 mg 共 3 天；50 mg 1 天 2 次共 3 天，和在早晨 50 mg 和睡前 100 mg 共 4 天)。观察到在非吸烟者中对吡非尼酮暴露增加约 4-倍和在吸烟者暴露增加约 7-倍。

在一项单-剂量药物相互作用研究在 27 例健康受试者，ESBRIET 801 mg 和环丙沙星 750 mg (一种 CYP1A2 中度抑制剂) 在第 6 天的共同给药 (环丙沙星被给予 750 mg 每天 2 次从第 2 天至第 7 天) 增加对吡非尼酮暴露 81%。

细胞色素 P450 1A2 诱导剂

在 25 例吸烟者和 25 例健康非吸烟者单次口服剂量 801 mg ESBRIET 后，在吸烟者与非吸烟者比较全身暴露显著较低。在吸烟者中吡非尼酮的分别为非吸烟者 AUC_{0-inf} 和 C_{max} 的 46% 和 68%。

吡非尼酮对 P-糖蛋白 (Pgp) 的抑制性影响

在体外系统中在缺乏和存在吡非尼酮在浓度范围从 1 至 1000 μM 评价吡非尼酮一种 Pgp 介导的地高辛 [digoxin] (5.0 μM) 转运潜能。在 100 μM 浓度和以上吡非尼酮显示弱抑制作用 (10 至 30%) Pgp 促进地高辛 B-A 流出。在人中尚未评价吡非尼酮对 Pgp 底物药代动力学和安全性的影响。

吡非尼酮 对 CYP2C9，2C19 或 1A2，2D6，3A4 的抑制性影响

在体外在浓度至 1000 μM (约人均数 C_{max} 的 10-倍) 评价吡非尼酮抑制 CYP2C9，2C19 或 1A2 潜能。 吡非尼酮显示对 CYP2C9，2C19 或 1A2，2D6，和 3A4 浓度依赖抑制作用。在 1000 μM，吡非尼酮抑制这些酶的活性分别为 30.4%，27.5%，34.1%，21%，和 9.6%。尚未在人中评价吡非尼酮对 CYP2C9，2C19，1A2，2D6，和 3A4 底物药代动力学和安全性的影响。

13 非临床毒理学

13.1 癌发生，突变发生，生育力受损

癌发生

在小鼠和大鼠用吡非尼酮与食物混合物进行长期研究评价其致癌性潜能。

在一项 B6C3F1 小鼠中 24-个月致癌性研究，在雄性小鼠中在剂量 800 mg/kg 和以上 (在 MRDD 时成年暴露 AUC 暴露约 0.4 倍)。吡非尼酮致统计显著剂量-相关增加肝细胞腺癌和癌和肝母细胞瘤的组合。在雌性小鼠中在剂量 2000 mg/kg 和以上 (在 MRDD 时成年暴露 AUC 暴露约 0.7 倍) 有统计显著剂量-相关肝细胞腺癌和癌组合增加。在一项 Fischer 大鼠中 24-个月致癌性研究，吡非尼酮致雄性大鼠中在剂量 750 mg/kg 和以上 (在 MRDD 时成年暴露 AUC 暴露约 1.9 倍) 统计显著剂量-相关肝细胞腺癌和癌组合增加。在剂量 500 mg/kg/day (在 MRDD 时成年暴露 AUC 暴露的约 3.0 倍) 有肝细胞腺癌和癌组合和子宫腺癌和腺瘤组合统计显著增加。

不知道在啮齿类中这些肿瘤发现与人类中相关性。

突变发生

在以下试验中：在细菌中致突变性试验，在中国仓鼠肺细胞染色体畸变试验，和一项在小鼠中微核试验。吡非尼酮没有致突变性或只染色体断裂。

生育力受损

在大鼠中在剂量至吡非尼酮 1000 mg/kg/day(在 mg/m² 基础上成年 MRDD 暴露约 3 倍)对大鼠生育力和生殖行为无影响。

14 临床研究

在三项 3 期，随机化，双盲，安慰剂-对照，多中心试验(研究 1, 2, 和 3)在有特发性肺纤维化[IPF]患者中评价 ESBRIET 的疗效。

研究 1 是在有 IPF 患者一项 52-周试验比较 ESBRIET 2403 mg/day(n=278)相比安慰剂(n=277)。研究 2 和研究 3 在设计上彼此接近相同，有少数例外，包括在研究 2 中一个中间剂量治疗臂。研究 2 比较治疗用或 ESBRIET 2403 mg/day(n=174)或 ESBRIET 1197 mg/day(n=87)与安慰剂(n=174)，而研究 3 比较 ESBRIET 2403 mg/day(n=171)与安慰剂(n=173)。研究药物是给予每日三次与食物共最少 72 周。患者继续使用治疗之中最后患者完成 72 周治疗，其中包括观察至约 120 周研究治疗。主要终点是预测的用力肺活量百分率(%FVC)从基线至研究结束变化，研究 1 在 52 周时测量，和研究 2 和 3 在 72 周。

研究 1, 2 和 3 纳入成年患者有一个特发性肺纤维化[IPF](有或无伴手术肺活检)临床和放射影像学诊断，对间质性肺疾病一种另外诊断无证据或怀疑。合格患者是在基线时有%FVC 大于或等于 50%和在基线时一种对一氧化碳预测的肺扩散容量预计百分率(%DLCO)大于或等于 30%(研究 1)或 35%(研究 2 和 3)。在所有三项试验，超过 80%患者完成研究治疗。

在这些三项试验中总共 1247 例有特发性肺纤维化[IPF]患者被随机化接受 ESBRIET 2403 mg/day(n=623)或安慰剂(n=624)。跨越治疗组基线特征是一般地被平衡。研究人群范围从 40 至 80 岁(均数年龄 67 岁)。大多数患者是男性(74%)，白种人(95%)，和当前或以前吸烟者(65%)。用高分辨率的计算机断层扫描(HRCT)确定特发性肺纤维化[IPF]约 93%患者符合标准。基线均数%FVC 和%DLCO 分别为 72%和 46%。从各治疗组约 15%受试者终止。

预测的用力肺活量百分率从基线变化

在研究 1 中，主要疗效分析对%FVC 从基线至 52 周的变化证实 a 统计显著治疗 effect of ESBRIET 2403 mg/day(n=278)与安慰剂比较(n=277)用一个等级协方差分析[ranks ANCOVA] 对由于死亡丢失数据计算用最低等级结算。在研究 2 中，在 72 周时%FVC 从基线变化有统计显著差别。在研究 3，在 72 周时%FVC 从基线变化无统计显著差别。

图 1 展示对研究 1 在 52 周时对所有截止值对%FVC 从基线变化累积分布。在非功能中对所有类别下降，用 ESBRIET 比用安慰剂下降患者的比例是较低。研究 2 显示相似结果。

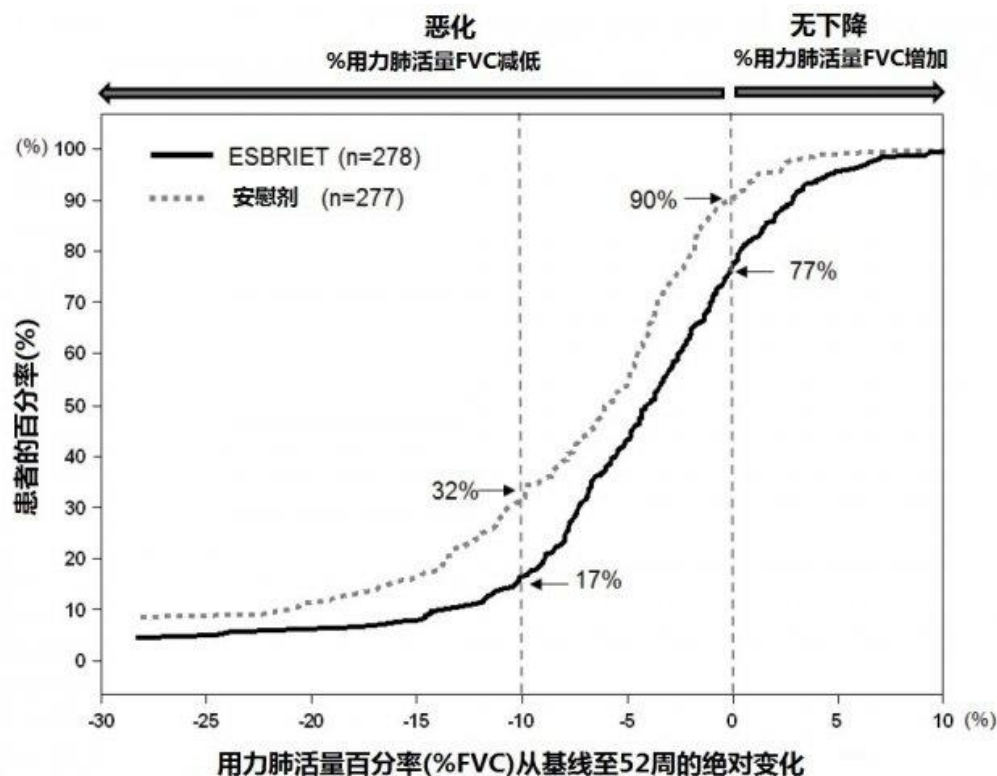


图 1. 按预测 FVC 百分率从基线至 52 周变化的患者累积分布 (研究 1)。虚线表示 $\geq 10\%$ 下降或 $\geq 0\%$ 下降。

FVC (mL) 从基线均数变化

在研究 1 中, 在 52 周时观察到在接受 ESBRIET 2403 mg/day (-235 mL) 患者与安慰剂比较 (-428 mL) (均数治疗差别 193 mL) FVC (mL) 均数下降减低 (见图 2)。在研究 2 中, 在 72 周时接受 ESBRIET 2403 mg/day 与安慰剂患者比较 (均数治疗差别 157 mL) 也观察到 FVC 容量下降的减少。研究 3 见到的 FVC 容积下降无 统计显著差别。

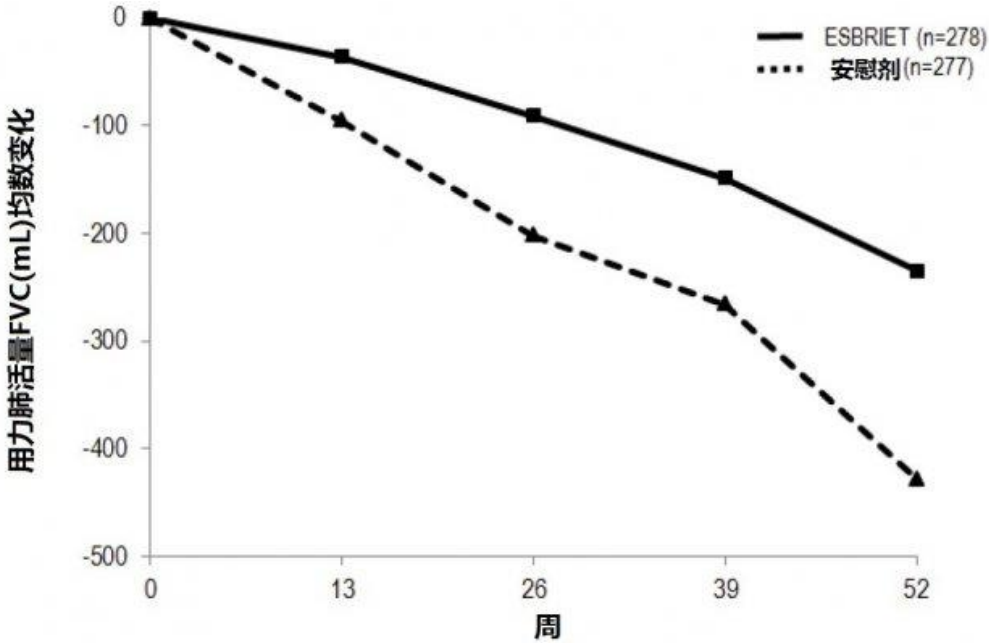


图 2. 用力肺活量从基线均数变化 (研究 1)。

生存

在研究 1, 2, 和 3 作为一项探索性分析支持主要终点 (FVC) 对 ESBRIET 与安慰剂比较评价生存。跨越研究时间和可得到随访期, 不管死亡原因和患者是否继续治疗评估所有原因死亡率。所有原因死亡率不显示统计显著差别 (见图 3)。

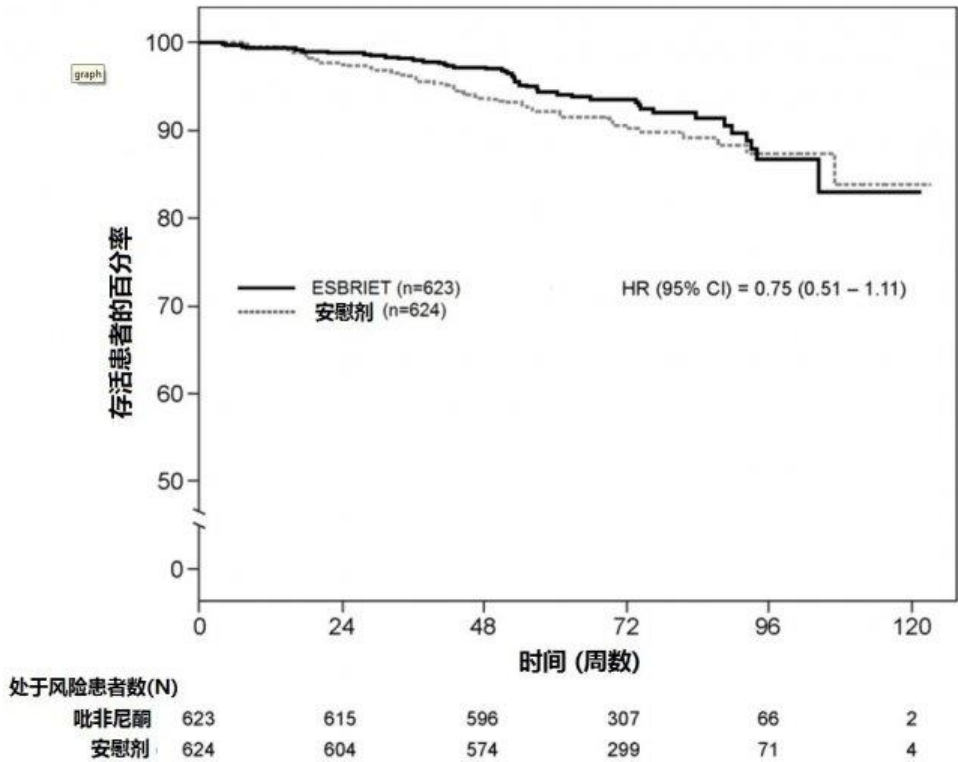


图 3. 研究 1, 2, 和 3: 研究结束 - 在生命状态所有原因死亡率的 Kaplan-Meier 估算值

16 如何供应/贮存和处置

ESBRIET 是一种白色硬明胶胶囊；每粒胶囊含 267 mg 吡非尼酮。 The cap of the 胶囊的帽上印有棕色油墨的 “InterMune®” 和 “267 mg”。胶囊被提供或在一个瓶内，一个 14-天滴定调整吸塑包装或一个 4-周维持量吸塑包装。

为 30- 天供应瓶	瓶含270粒胶囊和防儿童开启的密闭盖	NDC 64116-121-01
14- 天滴定调整吸塑包装	纸盒含共63胶囊在2个吸塑包装 – 一周1个吸塑包装含21粒胶囊(1 胶囊每吸塑孔)和一个2周吸塑包装含42粒胶囊(2胶囊每吸塑孔)	NDC 64116-121-02
4-周维持吸塑包装	纸盒含共252粒胶囊在四个吸塑包装各有63粒胶囊(3胶囊每吸塑孔)	NDC 64116-121-03

贮存在 25° C (77° F)；外出允许至 15 - 30° C (59 - 86° F) (见 USP 控制室温)。

密闭保存瓶。如瓶密封盖破损或丢失不要使用。

17 患者咨询资料

劝告患者阅读 FDA-批准的患者说明书(患者资料)。

肝酶升高

忠告患者可能需要定期进行肝功能检验。指导患者任何肝脏稳态立即报告(如，皮肤或眼睛白色转为黄色，尿转暗色或棕色[茶色]，胃右侧疼痛，比正常更易出血或瘀伤，嗜睡)[见警告和注意事项(5.1)]。

光敏性反应或皮疹

忠告患者 ESBRIET 使用期间避免或暴露于日光最小化(包括日光灯)因为关注光敏性反应或皮疹。指导患者使用防晒霜和穿对阳光暴露保护衣服。指导患者向其医生报告光敏性反应或皮疹的症状。可能需要暂时减低剂量或终止[见警告和注意事项(5.2)]。

胃肠道事件

指导患者报告持久性胃肠道作用的症状包括恶心，腹泻，消化不良，呕吐，胃食管反流病，和腹痛。可能需要暂时减低剂量或终止[见警告和注意事项(5.3)]。

吸烟者

鼓励患者用 ESBRIET 治疗前停止吸烟和当使用 ESBRIET 时避免吸烟[见临床药理学(12.3)]。

与食物服用

指导患者与食物服用 ESBRIET 有助于减低恶心和眩晕。