

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pirfenidone Viatris 267 mg apvalkotās tabletes
Pirfenidone Viatris 534 mg apvalkotās tabletes
Pirfenidone Viatris 801 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Pirfenidone Viatris 267 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 267 mg pirfenidona (*pirfenidone*).

Pirfenidone Viatris 534 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 534 mg pirfenidona (*pirfenidone*).

Pirfenidone Viatris 801 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 801 mg pirfenidona (*pirfenidone*).

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Pirfenidone Viatris 267 mg apvalkotās tabletes

Pirfenidone Viatris 267 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, ovālas formas, aptuveni 13 x 6 mm lielas abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, no abām pusēm gludas.

Pirfenidone Viatris 534 mg apvalkotās tabletes

Pirfenidone Viatris 534 mg apvalkotās tabletes ir oranžas, ovālas formas, aptuveni 16 x 8 mm lielas abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, no abām pusēm gludas.

Pirfenidone Viatris 801 mg apvalkotās tabletes

Pirfenidone Viatris 801 mg apvalkotās tabletes ir brūnas, ovālas formas, aptuveni 20 x 9 mm lielas abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, no abām pusēm gludas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pirfenidone Viatris ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem idiopātiskas plaušu fibrozes (IPF) ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Pirfenidone Viatris terapija jāuzsāk ārstam, kurš specializējies un kuram ir pieredze IPF diagnostikā un ārstēšanā.

Devas

Pieaukušie

Uzsākot terapiju, deva jātitrē līdz ieteicamai dienas devai, kas ir 2403 mg/dienā, 14 dienu periodā šādā veidā:

- no 1. līdz 7. dienai: 267 mg deva, ko lieto trīs reizes dienā (801 mg/dienā);
- no 8. līdz 14. dienai: 534 mg deva, ko lieto trīs reizes dienā (1602 mg/dienā);
- sākot no 15. dienas: 801 mg deva, ko lieto trīs reizes dienā (2403 mg/dienā).

Ieteicamā Pirfenidone Viatris uzturošā deva ir 801 mg trīs reizes dienā kopā ar ēdienu, sasniedzot kopā 2403 mg/dienā.

Nevienam pacientam nav ieteicama deva, kas pārsniedz 2403 mg/dienā (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem ir Pirfenidone Viatris terapijas pārtraukums 14 secīgas dienas vai ilgāk, terapija jāuzsāk no jauna ar sākotnējo 2 nedēļu titrēšanas shēmu līdz ieteicamās terapijas devas sasniegšanai.

Ja terapijas pārtraukums bijis īsāks par 14 dienām, var atsākt lietot iepriekšējo ieteicamās terapijas devu bez titrēšanas.

Devas pielāgošana un citi drošas lietošanas apsvērumi

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Pacientiem, kuri terapiju nepanes kuņģa-zarnu trakta nevēlamo blakusparādību dēļ, jāatgādina, ka zāles jālieto kopā ar ēdienu. Ja simptomi saglabājas, pirfenidona devu var samazināt līdz 267 mg – 534 mg divas vai trīs reizes dienā kopā ar ēdienu, atkārtoti devu paaugstinot līdz ieteicamajai devai atbilstoši panesamībai. Ja simptomi neizzūd, pacientiem var likt pārtraukt terapiju no vienas līdz divām nedēļām, lai simptomi izzūd.

Fotosensitivitātes reakcija vai izsitumi

Pacientiem ar vieglu un vidēji smagu fotosensitivitātes reakciju vai izsitumiem jāatgādina katru dienu lietot saules aizsargkrēmu un izvairīties no uzturēšanās saulē (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pirfenidona devu var samazināt līdz 801 mg dienā (267 mg trīs reizes dienā). Ja izsitumi neizzūd pēc 7 dienām, Pirfenidone Viatris lietošana uz 15 dienām jāpārtrauc un pēc tam deva jāpaaugstina līdz ieteicamajai devai tādā pat veidā kā devas paaugstināšanas periodā.

Pacientiem ar smagu fotosensitivitātes reakciju vai izsitumiem jāliek pārtraukt devas lietošanu un vērsties pie ārsta (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēc tam, kad izsitumi izzuduši, Pirfenidone Viatris lietošanu var atsākt un devu atkārtoti paaugstināt līdz ieteicamajai devai pēc ārsta ieskatiem.

Aknu darbība

Ja būtiski paaugstinās alanīnaminotransferāzes un/vai aspartāminotransferāzes līmenis (ALAT/ASAT) ar vai bez bilirubīna paaugstināšanās, pirfenidona deva jāpielāgo, vai arī terapija jāpārtrauc atbilstoši norādījumiem 4.4. apakšpunktā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (t.i., A un B klase pēc *Child-Pugh*) devas piemērošana nav nepieciešama. Tomēr, tā kā atsevišķiem pacientiem ar viegliem un

vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem var paaugstināties pirfenidona līmenis plazmā, lietojot Pirfenidone Viatris šajā populācijā, jāievēro piesardzība. Pirfenidone Viatris nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem vai aknu slimību terminālā stadijā (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pirfenidone Viatris jālieto piesardzīgi pacientiem ar vidēji smagiem (CrCl 30-50 ml/min) nieru darbības traucējumiem. Pirfenidone Viatris terapiju nedrīkst izmantot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl < 30 ml/min) vai nieru slimību terminālā stadijā, kad nepieciešama dialīze (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Pirfenidone Viatris nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā IPF indikācijai.

Lietošanas veids

Pirfenidone Viatris paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni, vai kopā ar ēdienu, lai samazinātu sliktas dūšas un reiboņa iespējamību (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Anamnēzē angioedēma, lietojot pirfenidonu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Vienlaicīga fluvoksamīna lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Smagi aknu darbības traucējumi vai aknu slimība terminālā stadijā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).
- Smagi nieru darbības traucējumi (CrCl < 30 ml/min) vai nieru slimība terminālā stadijā, kad nepieciešama dialīze (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aknu darbība

Pacientiem, kuri ārstēti ar pirfenidonu, bieži ziņots par transamināžu līmeņa paaugstināšanos. Pirms Pirfenidone Viatris terapijas uzsākšanas jāveic aknu funkcionālie testi (ALAT, ASAT un bilirubīns), un pēc tam tie jāatkārto katru mēnesi pirmo 6 mēnešu laikā un vēlāk ik pēc trim mēnešiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja pēc Pirfenidone Viatris terapijas uzsākšanas pacientam ir aminotransferāžu paaugstināšanās no > 3 līdz < 5 x NAR bez bilirubīna līmeņa paaugstināšanās un nav simptomi vai pazīmes, kas liecina par zāļu ierosinātu aknu bojājumu, jāizslēdz citi iespējamie cēloņi un pacients ir rūpīgi jākontrolē. Jāapsver citu, ar aknu toksicitāti saistītu zāļu lietošanas pārtraukšana. Ja klīnisku apsvērumu dēļ tas ir iespējams, Pirfenidone Viatris deva jāsamazina vai lietošana jāpārtrauc. Pēc tam, kad aknu funkcionālo testu rezultāti ir normas robežās, Pirfenidone Viatris devu panesamības gadījumā var atkārtoti palielināt līdz ieteicamajai dienas devai.

Zāļu ierosināts aknu bojājums

Retos gadījumos ASAT un ALAT līmeņa paaugstināšanās bija saistīta ar vienlaicīgu bilirubīna līmeņa paaugstināšanos. Pēc reģistrācijas periodā ziņots par smagiem zāļu ierosinātu aknu bojājumu gadījumiem, tai skaitā par atsevišķiem gadījumiem ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Papildus ieteicamajai regulārai aknu funkcionālo testu kontrolei pacienti, kuri ziņo par simptomiem, kas var liecināt par aknu bojājumu, tai skaitā par nogurumu, anoreksiju, diskomforta sajūtu vēderā

labās puses augšdaļā, tumšu urīnu vai dzelti, nekavējoties klīniski jāizvērtē un jāveic aknu funkcionālie testi.

Ja pacientam ir aminotransferāžu paaugstināšanās no > 3 līdz $< 5 \times \text{NAR}$ un vienlaicīgi ir hiperbilirubinēmija vai klīniskās pazīmes vai simptomi, kas liecina par aknu bojājumu, Pirfenidone Viatris lietošana pilnīgi jāpārtrauc un to šim pacientam atsākt nedrīkst.

Ja pacientam konstatē aminotransferāžu paaugstināšanos līdz $\geq 5 \times \text{NAR}$, Pirfenidone Viatris lietošana pilnīgi jāpārtrauc un to šim pacientam atsākt nedrīkst.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (t.i., B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) pirfenidona iedarbība paaugstinās par 60%. Pacientiem ar esošiem viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (t.i., A un B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) pirfenidons jālieto piesardzīgi, ņemot vērā iespējamo pirfenidona iedarbības pastiprināšanos. Pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas toksicitātes pazīmes, īpaši, ja pacienti vienlaicīgi saņem zināmu CYP1A2 inhibitoru (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu). Pētījumi par Pirfenidone Viatris lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav veikti, un pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem pirfenidonu lietot nedrīkst (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fotosensitivitātes reakcija un izsitumi

Pirfenidone Viatris terapijas laikā jāizvairās no tiešas saules gaismas (tai skaitā mākslīgu ultravioletā starojuma avotu) iedarbības vai tā jāsamazina līdz minimumam. Pacientiem jānodrošina katru dienu lietot saules aizsargkrēmu, valkāt apģērbu, kas aizsargā no saules stariem, un izvairīties no citu zāļu, kas izraisa fotosensitivitāti, lietošanas. Pacientiem jānodrošina ziņot par fotosensitivitātes reakcijas simptomiem vai izsitumiem savam ārstam. Smagas fotosensitivitātes reakcijas ir retas. Vieglas un vidēji smagas fotosensitivitātes reakcijas vai izsitumu gadījumā var būt nepieciešama devas pielāgošana vai īslaicīga terapijas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Smagas ādas reakcijas

Saistībā ar Pirfenidone Viatris terapiju pēcreģistrācijas periodā ziņots par Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS), toksiskas epidermas nekrolīzi (TEN) un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), kas var būt bīstami dzīvībai vai ar letālu iznākumu. Ja rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par šādām reakcijām, nekavējoties jāpārtrauc Pirfenidone Viatris lietošana. Ja pacientam, lietojot Pirfenidone Viatris, rodas SJS, TEN vai DRESS, ārstēšanu ar Pirfenidone Viatris nedrīkst atsākt, un tā pilnīgi jāpārtrauc.

Angioedēma/anafilakse

Saistībā ar pirfenidona lietošanu pēcreģistrācijas periodā bijuši ziņojumi par angioedēmu (dažkārt nopietnu), piemēram, sejas, lūpu un/vai mēles pietūkumu, kas var būt saistīts ar apgrūtinātu elpošanu vai sēkšanu. Saņemti ziņojumi arī par anafilaktiskām reakcijām. Tāpēc pacientiem, kuriem pēc Pirfenidone Viatris lietošanas rodas angioedēmas pazīmes vai simptomi vai smagas alerģiskas reakcijas, ārstēšana ir nekavējoties jāpārtrauc. Pacienti ar angioedēmu vai smagām alerģiskām reakcijām jāārstē atbilstoši aprūpes standartiem. Pirfenidone Viatris nedrīkst lietot pacientiem, kuriem anamnēzē ir angioedēma vai paaugstināta jutība saistībā ar Pirfenidone Viatris lietošanu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Reibonis

Pacientiem, kuri lieto pirfenidonu, ir ziņots par reiboni. Tāpēc pacientiem būtu jāzina, kā viņi reaģē uz šīm zālēm, pirms iesaistīšanās aktivitātēs, kurām nepieciešama prāta modrība vai koordinācija (skatīt 4.7. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos lielākajai daļai pacientu, kuriem bija reibonis, tas bija tikai viens atsevišķs gadījums, un lielākā daļa gadījumu atrisinājās vidēji 22 dienu laikā. Ja reibonis

saglabājas vai tā smaguma pakāpe palielinās, var būt nepieciešama devas pielāgošana vai pat Pirfenidone Viatris lietošanas pārtraukšana.

Nogurums

Pacientiem, kuri lieto pirfenidonu, ir ziņots par nogurumu. Tāpēc pacientiem būtu jāzina, kā viņi reaģē uz šīm zālēm, pirms iesaistīšanās aktivitātēs, kurām nepieciešama prāta modrība vai koordinācija (skatīt 4.7. apakšpunktu).

Kermeņa masas zudums

Pacientiem, kuri ārstēti ar pirfenidonu, ir ziņots par ķermeņa masas zudumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstiem jākontrolē pacienta ķermeņa masa un attiecīgos gadījumos jāiesaka palielināt uzņemto kaloriju daudzumu, ja ķermeņa masas zudumu uzskata par klīniski nozīmīgu.

Hiponatrēmija

Pacientiem, kuri ārstēti ar pirfenidonu, ir ziņots par hiponatrēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tā kā hiponatrēmijas simptomi var būt viegli un tos var maskēt blakusslimības, ieteicams regulāri kontrolēt atbilstošos laboratoriskos rādītājus, īpaši tad, ja pacientam ir par to iespējami liecinošas pazīmes un simptomi, piemēram, slikta dūša, galvassāpes vai reibonis.

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aptuveni 70–80% pirfenidona metabolizē CYP1A2 ar nelielu citu CYP izoenzīmu, ieskaitot CYP2C9, 2C19, 2D6 un 2E1, iesaistīšanos.

Greipfrūtu sulas lietošana ir saistīta ar CYP1A2 inhibīciju, un tāpēc pirfenidona terapijas laikā no tās būtu jāizvairās.

Fluvoksamīns un CYP1A2 inhibitori

1. fāzes pētījumā vienlaicīgas pirfenidona un fluvoksamīna (spēcīgs CYP1A2 inhibitors ar inhibējošu iedarbību uz citiem CYP izoenzīmiem (CYP2C9, 2C19 un 2D6)) lietošanas rezultātā nesmēķētājiem četrkārtīgi paaugstinājās pirfenidona iedarbība.

Pirfenidone Viatris kontraindēts pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto fluvoksamīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pirms Pirfenidone Viatris terapijas uzsākšanas fluvoksamīna lietošana jāpārtrauc, un no tās jāizvairās Pirfenidone Viatris terapijas laikā samazināta pirfenidona klirensa dēļ. Pirfenidona terapijas laikā jāizvairās no citām terapijām, kas ir gan CYP1A2, gan vēl viena vai vairāku citu CYP izoenzīmu, kas piedalās pirfenidona metabolismā (piemēram, CYP2C9, 2C19 un 2D6), inhibitori.

In vitro un *in vivo* ekstrapolācijas liecina, ka spēcīgiem un selektīviem CYP1A2 inhibitoriem (piemēram, enoksacīns) piemīt spēja aptuveni divkārtīgi līdz četrkārtīgi paaugstināt pirfenidona iedarbību. Ja nevar izvairīties no Pirfenidone Viatris un spēcīga un selektīva CYP1A2 inhibitora vienlaicīgas lietošanas, pirfenidona deva jāsamazina līdz 801 mg dienā (267 mg trīs reizes dienā). Pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas ar Pirfenidone Viatris terapiju saistītas nevēlamās blakusparādības. Ja nepieciešams, Pirfenidone Viatris lietošana jāpārtrauc (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pirfenidona un 750 mg ciprofloksacīna (vidēji spēcīgs CYP1A2 inhibitors) vienlaicīga lietošana par 81% palielināja pirfenidona iedarbību. Ja nevar izvairīties no 750 mg devas ciprofloksacīna divas

reizes dienā lietošanas, pirfenidona deva jāsamazina līdz 1602 mg dienā (534 mg trīs reizes dienā). Pirfenidone Viatris jālieto piesardzīgi, ja ciprofloksacīnu lieto 250 mg vai 500 mg devā vienu vai divas reizes dienā.

Pirfenidone Viatris jālieto piesardzīgi pacientiem, kuri saņem citu vidēji spēcīgu CYP1A2 inhibitoru terapiju (piemēram, amiodarons, propafenons).

Īpaša piesardzība jāievēro arī tad, ja CYP1A2 inhibitorus lieto vienlaicīgi ar vienu vai vairāku citu CYP izoenzīmu, kas piedalās pirfenidona metabolismā, piemēram, CYP2C9 (piemēram, amiodarons, flukonazols), 2C19 (piemēram, hloramfenikols) un 2D6 (piemēram, fluoksetīns, paroksetīns), spēcīgiem inhibitoriem.

Cigarešu smēķēšana un CYP1A2 inducētāji

1. fāzes mijiedarbības pētījumā tika izvērtēta cigarešu smēķēšanas (CYP1A2 inducētājs) ietekme uz pirfenidona farmakokinētiku. Smēķētājiem pirfenidona iedarbība bija 50% no nesmēķētāju grupā novērotās. Smēķēšanai piemīt spēja inducēt aknu enzīmu veidošanos, un līdz ar to palielinās zāļu klīrenss un samazinās iedarbība. Pamatojoties uz novēroto saistību starp cigarešu smēķēšanu un to spēju inducēt CYP1A2, Pirfenidone Viatris terapijas laikā jāizvairās no spēcīgu CYP1A2 inducētāju, ieskaitot smēķēšanu, vienlaicīgas lietošanas. Pirms pirfenidona terapijas un tās laikā pacientus jāmodina pārtraukt spēcīgu CYP1A2 inducētāju lietošanu un pārtraukt smēķēšanu.

Ja tiek lietoti vidēji spēcīgi CYP1A2 inducētāji (piem., omeprazols), vienlaicīgas lietošanas rezultāts teorētiski var būt pirfenidona līmeņa pazemināšanās plazmā.

Zāļu, kas darbojas gan kā CYP1A2, gan kā citu CYP izoenzīmu, kas piedalās pirfenidona metabolismā, inducētāji, vienlaicīgas lietošanas (piemēram, rifampicīna) rezultāts var būt pirfenidona līmeņa plazmā ievērojama pazemināšanās. Kad vien tas iespējams, no šādu zāļu lietošanas ir jāizvairās.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par pirfenidona lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Dzīvniekiem pirfenidons un/vai tā metabolīti šķērso placentu ar iespējamu pirfenidona un/vai tā metabolītu uzkrāšanos augļūdeņos.

Lietojot lielas devas (≥ 1000 mg/kg/dienā), žurkām pagarinājās gestācijas laiks un samazinājās augļa dzīvotspēja.

Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Pirfenidone Viatris lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai pirfenidons vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakokinētikas dati par dzīvniekiem liecina par pirfenidona un/vai tā metabolītu izdalīšanos pienā ar iespējamu pirfenidona un/vai tā metabolītu uzkrāšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku ar krūti barotam zīdainim.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt Pirfenidone Viatris terapiju jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no Pirfenidone Viatris terapijas mātei.

Fertilitāte

Preklīniskajos pētījumos nenovēroja negatīvu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pirfenidone Viatris var izraisīt reiboni un nogurumu, kas var mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, tāpēc, ja ir šādi simptomi, pacientiem ieteicams ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības pirfenidona klīniskajos pētījumos, lietojot devu 2403 mg/dienā, salīdzinot ar placebo, attiecīgi bija slikta dūša (32,4%, salīdzinot ar 12,2%), izsitumi (26,2%, salīdzinot ar 7,7%), caureja (18,8%, salīdzinot ar 14,4%), nogurums (18,5%, salīdzinot ar 10,4%), dispepsija (16,1%, salīdzinot ar 5,0%), samazināta ēstgriba (20,7%, salīdzinot ar 8,0%), galvassāpes (10,1%, salīdzinot ar 7,7%) un fotosensitivitātes reakcija (9,3%, salīdzinot ar 1,1%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Pirfenidona drošums ir vērtēts klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās 1650 brīvprātīgie un pacienti. Vairāk nekā 170 pacienti pētīti atklātos pētījumos vairāk nekā piecus gadus, un daži pat līdz 10 gadiem.

1. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots ar biežumu $\geq 2\%$ 623 pacientiem, kuri saņēma ieteicamo pirfenidona devu 2403 mg/dienā trīs apvienotos pivotālos 3. fāzes pētījumos. Pēcreģistrācijas perioda nevēlamās blakusparādības arī ir norādītas 1. tabulā. Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas saskaņā ar orgānu sistēmu klasifikāciju (OSK), un katrā biežuma grupā (ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)) nevēlamās blakusparādības sakārtotas nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības atbilstoši OSK un MedDRA biežuma iedalījumam

Infekcijas un infestācijas	
Ļoti bieži	Augšējo elpceļu infekcija
Bieži	Urīnceļu infekcija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Retāk	Agranulocitoze ¹
Imūnās sistēmas traucējumi	
Retāk	Angioedēma ¹
Nav zināmi	Anafilakse ¹
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	Samazināta ķermeņa masa, samazināta ēstgriba
Retāk	Hiponatrēmija ¹
Psihiskie traucējumi	
Ļoti bieži	Bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Galvassāpes, reibonis
Bieži	Miegainība, garšas sajūtas izmaiņas, letarģija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Karstuma viļņi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti bieži	Aizdusa, klepus
Bieži	Klepus ar krēpām

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Dispepsija, slikta dūša, caureja, gastroezofageālā atvīlņa slimība, vemšana, aizcietējums
Bieži	Vēdera uzpūšanās, diskomforts vēdera apvidū, sāpes vēderā, sāpes vēdera augšējā daļā, diskomforts kuņģa apvidū, gastrīts, gāzu uzkrāšanās
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Paaugstināts ALAT, paaugstināts ASAT, paaugstināts gamma glutamyltransferāzes līmenis
Retāk	Paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis serumā kombinācijā ar paaugstinātu ALAT un ASAT ¹ ; zāļu ierosināts aknu bojājums ²
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	Izsitumi
Bieži	Fotosensitivitātes reakcija, nieze, eritēma, ādas sausums, eritematozi izsitumi, makulozi izsitumi, niezoši izsitumi
Nav zināmi	Stīvensa-Džonsona sindroms ¹ ; toksiska epidermas nekrolīze ¹ , zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) ¹
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	Artralģija
Bieži	Mialģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	Nogurums
Bieži	Astēnija, ar sirdsdarbību nesaistītas sāpes krūšu apvidū
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	
Bieži	Saules apdegumi

¹ Identificētas pēcreģistrācijas novērošanas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

² Pēcreģistrācijas novērošanas laikā konstatēti smagi zāļu ierosinātu aknu bojājumu gadījumi, tai skaitā atsevišķi gadījumi ar letālu iznākumu (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pēc iedarbības intensitātes koriģēto IPF ārstēšanas klīniskajos pētījumos iegūto apvienoto rezultātu analīzēm ir apstiprināts, ka pirfenidona drošuma un panesamības profils pacientiem ar progresējošu IPF (n = 366) ir līdzīgs tam, kas novērots pacientiem (n = 942), kuriem IPF nav progresējusi.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Samazināta ēstgriba

Pivotālos klīniskajos pētījumos samazinātas ēstgribas gadījumi bija viegli kontrolējami un parasti nebija saistīti ar nozīmīgām sekām. Retāk, ēstgribas samazināšanās gadījumi bija saistīti ar ievērojamu ķermeņa masas zudumu un bija nepieciešama medicīniska iejaukšanās.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskā pieredze pārdozēšanas gadījumos ir ierobežota. Daudzkārtējas pirfenidona devas, sasniedzot kopējo devu 4806 mg/dienā, tika dotas kā sešas 267 mg kapsulas trīs reizes dienā saņēma veselīgiem pieaugušiem brīvprātīgajiem 12 dienu devas paaugstināšanas periodā. Nevēlamās blakusparādības bija vieglas, pārejošas un atbilstošas biežāk ziņotajām pirfenidona nevēlamajām blakusparādībām.

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, jānodrošina atbalstoša medicīniskā aprūpe, kas ietver organisma stāvokļa galveno rādītāju kontroli un pacienta klīniskā stāvokļa rūpīgu novērošanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, citi imūnsupresanti, ATĶ kods: L04AX05

Pirfenidona darbības mehānisms nav pilnībā noskaidrots. Tomēr esošie dati liecina, ka dažādās *in vitro* sistēmās un plaušu fibrozes dzīvnieku modeļos (bleomicīna un transplantāta izraisīta fibroze) pirfenidonam ir gan antifibrotiska, gan pretiekaisuma iedarbība.

IPF ir hroniska fibrotiska un iekaisuma plaušu slimība, ko ietekmē iekaisumu veicinošu citokīnu sintēze un izdalīšanās, ieskaitot audzēja nekrozes faktoru alfa (TNF- α) un interleikīnu-1-beta (IL-1 β), un ir pierādīts, ka pirfenidons samazina iekaisuma šūnu uzkrāšanos kā atbildes reakciju uz dažādiem izraisītājiem.

Pirfenidons samazina fibroblastu proliferāciju, ar fibrozi saistīto proteīnu un citokīnu izdalīšanos, kā arī paaugstinātu ārpusšūnu matricas biosintēzi un uzkrāšanos, reaģējot uz citokīna augšanas faktoriem, piemēram, augšanu transformējošo faktoru beta (TGF- β) un no trombocītiem iegūtu augšanas faktoru (PDGF).

Klīniskā efektivitāte

Pirfenidona klīniskā efektivitāte ir pētīta četros 3. fāzes, daudzcentru, randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar IPF. Trīs no 3. fāzes pētījumiem (PIPF-004, PIPF-006 un PIPF-016) bija starptautiski, un viens (SP3) tika veikts Japānā.

Pētījumā PIPF-004 un PIPF-006 salīdzināja pirfenidona 2403 mg/dienā terapiju ar placebo. Pētījumu plānojums bija gandrīz identisks ar dažiem izņēmumiem, iekļaujot vidējas devas grupu (1197 mg/dienā) pētījumā PIPF-004. Abos pētījumos terapiju nozīmēja trīs reizes dienā vismaz 72 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs abos pētījumos bija procentuālās prognozētās forsētās vitālās kapacitātes (FVC) izmaiņas no sākotnējā rādītāja līdz 72. nedēļai. Apvienotajā pētījumā PIPF-004 un PIPF-006 populācijā, kura tika ārstēta, lietojot 2403 mg/dienā, kopā bija 692 pacienti, un sākotnējo prognozēto FVC procentuālo vērtību mediāna bija 73,9% pirfenidona grupā un 72,0% placebo grupā (diapazons: attiecīgi 50–123% un 48–138%), un sākotnējo prognozēto oglekļa monoksīda difūzijas kapacitātes (DL_{CO}) procentuālo vērtību mediāna bija 45,1% pirfenidona grupā un 45,6% placebo grupā (diapazons: attiecīgi 25–81% un 21–94%). Pētījumā PIPF-004 2,4% pirfenidona grupas pacientu un 2,1% placebo grupas pacientu sākotnējā prognozētā FVC bija < 50%, un/vai sākotnējā prognozētā DL_{CO} procentuālā vērtība bija < 35%. Pētījumā PIPF-006 1,0% pirfenidona grupas pacientu un 1,4% placebo grupas pacientu sākotnējā prognozētā FVC bija < 50%, un/vai sākotnējā prognozētā DL_{CO} procentuālā vērtība bija < 35%.

Pētījumā PIPF-004 procentuālā prognozētā FVC samazināšanās no sākotnējā rādītāja 72. terapijas nedēļā būtiski samazinājās pacientiem, kuri saņēma pirfenidonu (N = 174), salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo (N = 174; p = 0,001, kategoriju ANCOVA). Pirfenidona terapija arī būtiski pazemināja procentuālās prognozētās FVC samazināšanos no sākotnējā rādītāja 24. nedēļā (p = 0,014), 36. nedēļā (p < 0,001), 48. nedēļā (p < 0,001) un 60. nedēļā (p < 0,001). 72. nedēļā procentuālās prognozētās FVC samazināšanos par $\geq$ 10% no sākotnējā rādītāja (robežvērtība, kas norāda uz mirstības risku IPF dēļ) novēroja 20% pacientu, kuri saņēma pirfenidonu, salīdzinājumā ar 35% pacientu, kuri saņēma placebo (2. tabula).

2. tabula. Procentuālās prognozētās FVC izmaiņu no sākotnējā rādītāja līdz 72. nedēļai kategoriju novērtējums pētījumā PIPF-004

	Pirfenidons 2 403 mg/dienā (N = 174)	Placebo (N = 174)
Samazināšanās par $\geq 10\%$ vai nāve, vai plaušu transplantācija	35 (20%)	60 (34%)
Samazināšanās mazāk par 10%	97 (56%)	90 (52%)
Samazināšanās nav (FVC izmaiņas $> 0\%$)	42 (24%)	24 (14%)

Lai gan saskaņā ar iepriekš noteikto kategoriju ANCOVA pacientiem, kuri saņēma pirfenidonu, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo, nebija atšķirības noietajā attālumā sešu minūšu iešanas testā (6MWT) no sākotnējā rādītāja līdz 72. nedēļai, *ad hoc* analīzē 37% pacientu, kuri saņēma pirfenidonu, 6MWT distances samazinās par ≥ 50 m, salīdzinot ar 47% pacientu, kuri saņēma placebo, pētījumā PIPF-004.

Pētījumā PIPF-006 pirfenidona terapija (N = 171) nepazemināja procentuālās prognozētās FVC samazināšanos no sākotnējā rādītāja līdz 72. nedēļai salīdzinājumā ar placebo (N = 173; $p = 0,501$). Taču pirfenidona terapija pazemināja procentuālās prognozētās FVC samazināšanos no sākotnējā rādītāja 24. nedēļā ($p < 0,001$), 36. nedēļā ($p = 0,011$) un 48. nedēļā ($p = 0,005$). 72. nedēļā FVC samazināšanos par $\geq 10\%$ novēroja 23% pacientu, kuri saņēma pirfenidonu, un 27% pacientu, kuri saņēma placebo (3. tabula).

3. tabula. Procentuālās prognozētās FVC izmaiņu no sākotnējā rādītāja līdz 72. nedēļai kategoriju novērtējums pētījumā PIPF-006

	Pirfenidons 2 403 mg/dienā (N = 171)	Placebo (N = 173)
Samazināšanās par $\geq 10\%$ vai nāve, vai plaušu transplantācija	39 (23%)	46 (27%)
Samazināšanās mazāk par 10%	88 (52%)	89 (51%)
Samazināšanās nav (FVC izmaiņas $> 0\%$)	44 (26%)	38 (22%)

6MWT distances samazināšanās no sākotnējā stāvokļa līdz 72. nedēļai pētījumā PIPF-006 bija ievērojami pazemināta salīdzinājumā ar placebo ($p < 0,001$, kategoriju ANCOVA). Papildus *ad hoc* analīzes ietvaros 6MWT distances samazināšanos par ≥ 50 m novēroja 33% pacientu, kuri saņēma pirfenidonu salīdzinājumā ar 47% pacientu, kuri saņēma placebo pētījumā PIPF-006.

Pētījuma PIPF-004 un PIPF-006 dzīvildzes apvienotajā analīzē mirstības rādītājs pirfenidona 2403 mg/dienā grupā bija 7,8% salīdzinājumā ar 9,8% placebo grupā (RA 0,77 (95% TI, 0,47–1,28)).

Pētījumā PIPF-016 salīdzināja pirfenidona 2403 mg/dienā terapiju ar placebo. Zāles lietoja trīs reizes dienā 52 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs bija procentuālās prognozētās FVC izmaiņas no sākotnējā rādītāja līdz 52. nedēļai. Kopumā 555 pacientiem sākotnējā procentuālās prognozētās FVC un %DL_{CO} mediāna bija attiecīgi 68% (diapazons: 48–91%) un 42% (diapazons: 27–170%). Diviem procentiem pacientu procentuālā prognozētā FVC bija mazāka par 50% un 21% pacientu procentuālā prognozētā %DL_{CO} bija mazāka par 35% no sākotnējā rādītāja.

Pētījumā PIPF-016 procentuālās prognozētās FVC samazināšanās no sākotnējā rādītāja 52. terapijas nedēļā bija būtiski zemāka pacientiem, kuri saņēma pirfenidonu (N = 278), salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo (N = 277; $p < 0,000001$, kategoriju ANCOVA). Pirfenidona terapija arī būtiski pazemināja procentuālās prognozētās FVC samazināšanos no sākotnējā rādītāja 13. nedēļā ($p < 0,000001$), 26. nedēļā ($p < 0,000001$) un 39. nedēļā ($p = 0,000002$). 52. nedēļā procentuālās prognozētās FVC samazināšanos no sākotnējā rādītāja par $\geq 10\%$ vai nāvi novēroja 17% pacientu, kuri saņēma pirfenidonu, un 32% pacientu, kuri saņēma placebo (4. tabula).

4. tabula. Procentuālās prognozētās FVC izmaiņu no sākotnējā rādītāja līdz 52. nedēļai kategoriju novērtējums pētījumā PIPF-016

	Pirfenidons 2 403 mg/dienā (N = 278)	Placebo (N = 277)
Samazināšanās par $\geq 10\%$ vai nāve	46 (17%)	88 (32%)
Samazināšanās mazāk par 10%	169 (61%)	162 (58%)
Samazināšanās nav (FVC izmaiņas $> 0\%$)	63 (23%)	27 (10%)

Pētījumā PIPF-016 noietās distances samazināšanās 6MWT no sākotnējā rādītāja līdz 52. nedēļai bija ievērojami pazemināta pacientiem, kuri saņēma pirfenidonu, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo ($p = 0,036$, kategoriju ANCOVA); 26% pacientu, kuri saņēma pirfenidonu, novēroja 6MWT distances samazināšanos par ≥ 50 m salīdzinājumā ar 36% pacientu, kuri saņēma placebo.

Iepriekš noteiktā apvienotā pētījuma PIPF-016, PIPF-004 un PIPF-006 analīzē 12. mēnesī jebkura cēloņa mirstība bija nozīmīgi zemāka pirfenidona 2403 mg/dienā grupā (3,5%, 22 no 623 pacientiem) salīdzinājumā ar placebo (6,7%, 42 no 624 pacientiem), izraisot jebkura cēloņa mirstības riska pazemināšanos par 48% pirmajos 12 mēnešos (RA 0,52 (95% TI, 0,31–0,87), $p = 0,0107$, *log-rank tests*).

Pētījumā (SP3), kurā piedalījās Japānas pacienti, salīdzināja pirfenidonu 1800 mg/dienā (salīdzināms ar 2403 mg/dienā ASV un Eiropas populācijās pētījumā PIPF-004/006, pamatojoties uz standartizāciju pēc ķermeņa masas) ar placebo (attiecīgi $N = 110$, $N = 109$). Pirfenidona terapija būtiski pazemināja vitālās kapacitātes (VC) samazināšanos 52. nedēļā (primārais mērķa kritērijs) salīdzinājumā ar placebo (attiecīgi $-0,09 \pm 0,02$ l, salīdzinot ar $-0,16 \pm 0,02$ l, $p = 0,042$).

IPF pacienti ar progresējošiem plaušu darbības traucējumiem

Saskaņā ar apvienotajiem pētījumu PIPF-004, PIPF-006 un PIPF-016 *post hoc* analīžu rezultātiem pacientu populācijā, kuriem bija progresējoša IPF ($n = 170$) un sākotnējā FVC $< 50\%$ un/vai sākotnējā DLco vērtība $< 35\%$, pacientiem, kuri saņēma pirfenidonu ($n = 90$), salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo ($n=80$), FVC katru gadu samazinājās par attiecīgi 150,9 ml un 277,6 ml.

52 nedēļas ilgā randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā 2.b fāzes daudzcentru papildpētījumā MA29957 par IPF pacientiem ar progresējošiem plaušu darbības traucējumiem (DLco $< 40\%$ no prognozētā) un augstu 3. pakāpes pulmonālas hipertensijas risku, 89 pacientiem, kuri ārstēti ar pirfenidona monoterapiju, novērotā FVC samazināšanās bija līdzīga tai, kas tika aprēķināta ar pirfenidonu ārstētajiem pacientiem pēc apvienotajiem pētījumu PIPF-004, PIPF-006 un PIPF-016 *post hoc* analīzes rezultātiem.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus atsauces zālēm, kas satur pirfenidonu visās pediatriskās populācijas apakšgrupās IPF ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Lietojot pirfenidona kapsulas ar uzturu, būtiski samazinās C_{max} (par 50%), un ietekme ir mazāka uz AUC salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā. Pēc vienas 801 mg devas iekšķīgas lietošanas veseliem gados vecākiem pieaugušiem brīvprātīgajiem (50–66 gadus veciem) pēc ēšanas pirfenidona uzsūkšanās palēninājās, bet AUC pēc ēšanas bija aptuveni 80–85% no AUC, kas tika novērots tukšā dūšā. Bioekvivalence tika pierādīta tukšā dūšā, salīdzinot 801 mg tableti ar trim 267 mg kapsulām. Sāta stāvoklī 801 mg tablete atbilda bioekvivalences kritērijiem, ņemot vērā AUC mērījumus,

salīdzinājumā ar kapsulām, bet $C_{\max}$ 90% ticamības intervāls (108,26% – 125,60%) nedaudz pārsniedza standarta bioekvivalences augšējo robežvērtību (90% TI: 80,00% – 125,00%). Uztura ietekme uz perorāli lietota pirfenidona AUC bija līdzīga tablešu un kapsulu zāļu formai. Salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, abu zāļu formu lietošana kopā ar uzturu samazināja pirfenidona $C_{\max}$, bet pirfenidona tabletes samazināja $C_{\max}$ nedaudz mazāk (par 40%) nekā pirfenidona kapsulas (par 50%). Pacientiem, kuri lietoja zāles pēc ēšanas, salīdzinājumā ar grupu, kura lietoja zāles tukšā dūšā, retāk tika novērotas nevēlamās blakusparādības (slikta dūša un reibonis). Tādēļ ir ieteicams lietot pirfenidonu kopā ar uzturu, lai samazinātu sliktas dūšas un reiboņa sastopamību.

Pirfenidona absolūtā biopieejamība cilvēkiem nav noteikta.

Izkliede

Pirfenidons saistās ar cilvēka plazmas proteīniem, galvenokārt ar seruma albumīnu. Kopējā vidējā saistīšanās bija robežās no 50% līdz 58% koncentrācijā, kāda novērota klīniskajos pētījumos (no 1 līdz 100 µg/ml). Vidējais šķīstamais perorālais līdzsvara stāvokļa izkļiendes tilpums ir aptuveni 70 l, kas norāda, ka pirfenidona izkļiede audos ir neliela.

Biotransformācija

Aptuveni 70–80% pirfenidona tiek metabolizēti ar CYP1A2 palīdzību, nedaudz iesaistoties citiem CYP izoenzīmiem, ieskaitot CYP2C9, 2C19, 2D6 un 2E1. *In vitro* dati liecina par zināmu farmakoloģiski būtisku galvenā metabolīta (5-karboksi-pirfenidons) aktivitāti koncentrācijās, kas pārsniedz maksimālās koncentrācijas IPF pacientu plazmā. Tas var būt klīniski nozīmīgi pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kuriem 5-karboksi-pirfenidona iedarbība plazmā ir palielināta.

Eliminācija

Pirfenidona perorālais klīrenss ir vidēji piesātināms. Daudzkārtēju devu, devu diapazona pētījumā veseliem gados vecākiem pieaugušajiem, lietojot devas diapazonā no 267 mg līdz 1335 mg trīs reizes dienā, vidējais klīrenss samazinājās par aptuveni 25%, lietojot devas virs 801 mg trīs reizes dienā. Pēc vienas atsevišķas pirfenidona devas lietošanas veseliem gados vecākiem pieaugušajiem vidējais šķīstamais terminālais eliminācijas pusperiods bija aptuveni 2,4 stundas. Aptuveni 80% no perorāli lietotās pirfenidona devas izdalās urīnā 24 stundu laikā. Lielākā daļa pirfenidona izdalās kā 5-karboksi-pirfenidona metabolīts (> 95% no tā tiek atgūts), un mazāk nekā 1% pirfenidona izdalās urīnā neizmainītā veidā.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Pirfenidona un 5-karboksi-pirfenidona metabolīta farmakokinētiku salīdzināja pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un pacientiem ar normālu aknu darbību. Rezultāti liecināja, ka pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem pēc atsevišķas 801 mg pirfenidona devas (3 x 267 mg kapsula) lietošanas pirfenidona iedarbība palielinājās vidēji par 60%. Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem pirfenidons jālieto piesardzīgi, un pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas toksicitātes pazīmes, īpaši, ja pacienti vienlaicīgi saņem zināmu CYP1A2 inhibitoru (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Pirfenidons ir kontrindicēts smagu aknu darbības traucējumu un aknu slimības terminālā stadijā gadījumos (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nenovēroja klīniski būtiskas atšķirības pirfenidona farmakokinētikā salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Pamatviela tiek galvenokārt metabolizēta par 5-karboksi-pirfenidonu. 5-karboksi-pirfenidona vidējais

(SN) $AUC_{0-\infty}$ pacientu grupās ar vidēji smagiem ($p = 0,009$) un smagiem ($p < 0,0001$) nieru darbības traucējumiem bija ievērojami lielāks nekā pacientu grupā ar normālu nieru darbību; attiecīgi 100 (26,3) $mg \cdot h/l$ un 168 (67,4) $mg \cdot h/l$, salīdzinot ar 28,7 (4,99) $mg \cdot h/l$.

Nieru darbības traucējumu grupa	Statistiskais rādītājs	$AUC_{0-\infty}$ ($mg \cdot h/l$)	
		Pirfenidons	5-karboksi-pirfenidons
Normāla darbība n = 6	Vidējais (SN) Mediāna (25.–75.)	42,6 (17,9) 42,0 (33,1–55,6)	28,7 (4,99) 30,8 (24,1–32,1)
Viegli traucējumi n = 6	Vidējais (SN) Mediāna (25.–75.)	59,1 (21,5) 51,6 (43,7–80,3)	49,3 ^a (14,6) 43,0 (38,8–56,8)
Vidēji smagi traucējumi n = 6	Vidējais (SN) Mediāna (25.–75.)	63,5 (19,5) 66,7 (47,7–76,7)	100 ^b (26,3) 96,3 (75,2–123)
Smagi traucējumi n = 6	Vidējā vērtība (SN) Mediāna (25.–75.)	46,7 (10,9) 49,4 (40,7–55,8)	168 ^c (67,4) 150 (123–248)

$AUC_{0-\infty}$ = laukums zem koncentrācijas-laika līknes no nulles līdz bezgalībai.

^a p-vērtība salīdzinājumā ar normālu darbību = 1,00 (pāru salīdzinājums ar *Bonferroni*).

^b p-vērtība salīdzinājumā ar normālu darbību = 0,009 (pāru salīdzinājums ar *Bonferroni*).

^c p-vērtība salīdzinājumā ar normālu darbību < 0,0001 (pāru salīdzinājums ar *Bonferroni*).

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem 5-karboksi-pirfenidona iedarbība palielinājās 3,5 vai vairāk reizes. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nevar izslēgt metabolīta klīniski nozīmīgu farmakodinamisku iedarbību. Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem, kuri saņem pirfenidonu, devas pielāgošana nav nepieciešama. Pirfenidonu jālieto piesardzīgi pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem. Pirfenidona lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($CrCl < 30$ ml/min) un nieru slimību terminālā stadijā, kad nepieciešama dialīze (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

Populācijas farmakokinētikas analīze no 4 pētījumiem, kuros piedalījās veselas personas vai pacienti ar nieru darbības traucējumiem, un viena pētījuma, kurā piedalījās IPF pacienti, neuzrādīja klīniski būtisku vecuma, dzimuma vai ķermeņa lieluma ietekmi uz pirfenidona farmakokinētiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos aknu masas palielināšanos novēroja pelēm, žurkām un suņiem; bieži kombinācijā ar centrilobulāru aknu šūnu hipertrofiju. Pēc terapijas pārtraukšanas novēroja stāvokļa atjaunošanos sākotnējā līmenī. Kancerogenitātes pētījumos ar žurkām un pelēm novēroja aknu audzēju sastopamības palielināšanos. Šī atrade attiecībā uz aknām ir atbilstoša aknu mikrosomālo enzīmu inducēšanai – iedarbībai, ko nenovēroja pacientiem, kuri saņem pirfenidonu. Uzskata, ka šī atrade nav attiecināma uz cilvēkiem.

Žurkām, kas saņēma 1500 mg/kg/dienā, kas ir 37 reizes lielāka deva salīdzinājumā ar cilvēku devu 2403 mg/dienā, novēroja statistiski nozīmīgu dzemdes audzēju gadījumu skaita palielināšanos. Mehānisma pētījumu rezultāti liecina, ka dzemdes audzēju gadījumi, iespējams, ir saistīti ar hroniskiem dopamīna mediētiem dzimumhormonu līdzsvara traucējumiem, kas saistīts ar sugai specifisku endokrīnu mehānismu žurkām, kas nav cilvēkiem.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi neliecina par negatīvu ietekmi uz tēviņu un mātišu fertilitāti vai postnatālo attīstību žurku pēcnācējiem, un nebija pierādījumu par teratogēnitāti žurkām (1000 mg/kg/dienā) vai trušiem (300 mg/kg/dienā). Dzīvniekiem pirfenidons un/vai tā metabolīti šķērso placentu, un iespējama pirfenidona un/vai tā metabolītu uzkrāšanās amnija šķidrumā. Lietojot lielas devas (≥ 450 mg/kg/dienā), žurkām pagarinājās meklēšanās cikls un bieži bija neregulārs cikls. Lietojot lielas devas (≥ 1000 mg/kg/dienā), žurkām pagarinājās gestācijas periods un samazinājās

augļa dzīvotspēja. Pētījumi ar žurkām laktācijas periodā liecina, ka pīrfenidons un/vai tā metabolīti izdalās pienā, un iespējama pīrfenidona un/vai tā metabolītu uzkrāšanās pienā.

Pīrfenidonam nebija mutagēnas vai genotoksiskas iedarbības standarta testu sērijās, un tas nebija mutagēns, veicot testus UV staru iedarbībā. Veicot testus UV staru iedarbībā, pīrfenidonam bija pozitīvs rezultāts fotoklastogēnā testā Ķīnas kāmju plaušu šūnās.

Pēc perorālas pīrfenidona lietošanas jūscūciņām un UVA/UVB gaismas iedarbībā jūscūciņām novēroja fototoksicitāti un kairinājumu. Fototoksisko bojājumu smaguma pakāpe samazinājās, lietojot saules aizsarglīdzekli.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze (E 460)
Kroskarmelozes nātrija sāls (E 468)
Povidons (E 1201)
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E 551)
Magnija stearāts (E 572)

Apvalks

Poli(vinilspirts) (E 1203)
Titāna dioksīds (E 171)
Makrogols (E 1521)
Talks (E 553b)

267 mg apvalkotā tablete

Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)

534 mg apvalkotā tablete

Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

801 mg apvalkotā tablete

Melnais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas nosacījumi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgs PVH/PHTFE/alumīnija blisteris

267 mg apvalkotās tabletes

Blisteriepakojumi, kas satur 63, 90 vai 252 apvalkotās tabletes.

Kalendārie blisteriepakojumi, kas satur 63 vai 252 apvalkotās tabletes.

Perforēti dozējamu vienību blisteriepakojumi, kas satur 63 x 1 vai 252 x 1 apvalkotās tabletes.

534 mg apvalkotās tabletes

Blisteriepakojumi, kas satur 21 vai 84 apvalkotās tabletes.

Perforēti dozējamu vienību blisteriepakojumi, kas satur 21 x 1 apvalkoto tableti.

801 mg apvalkotās tabletes

Blisteriepakojumi, kas satur 84, 90 vai 252 apvalkotās tabletes.

Kalendārie blisteriepakojumi, kas satur 84 apvalkotās tabletes.

Perforēti dozējamu vienību blisteriepakojumi, kas satur 84 x 1 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1707/001
EU/1/22/1707/002
EU/1/22/1707/003
EU/1/22/1707/004
EU/1/22/1707/005
EU/1/22/1707/006
EU/1/22/1707/007
EU/1/22/1707/008
EU/1/22/1707/009
EU/1/22/1707/010
EU/1/22/1707/011
EU/1/22/1707/012
EU/1/22/1707/013
EU/1/22/1707/014
EU/1/22/1707/015

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2023. gada 10. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Laboratorios Liconsa, S.A.
Avda. Miralcampo, N° 7,
Polígono Industrial Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares
Guadalajara
Spānija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošina, lai tirdzniecības uzsākšanas brīdī visi ārsti, kuri varētu nozīmēt Pirfenidone Viatris, saņemtu ārstiem paredzēto informāciju, kas satur vismaz:

- zāļu aprakstu (ZA);
- informāciju ārstiem (drošības pārbaudes jautājumu saraksti);
- informāciju pacientiem (LI).

Drošības pārbaudes jautājumu sarakstā par Pirfenidone Viatris jāiekļauj vismaz šeit norādītie galvenie elementi saistībā ar aknu darbību, zāļu ierosinātu aknu bojājumu un fotosensitivitāti.

Aknu darbība, zāļu ierosināts aknu bojājums

- Pirfenidone Viatris ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem un aknu slimību terminālā stadijā.

- Pirfenidone Viatris terapijas laikā var paaugstināties transamināžu līmenis serumā.
- Pirms Pirfenidone Viatris terapijas uzsākšanas un pēc tam regulāri jāveic aknu funkcionālie testi.
- Visiem pacientiem, kuriem novēro aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos, nepieciešama rūpīga novērošana, atbilstoši pielāgojot devu vai terapiju pārtraucot.
- Pacienti, kuriem rodas pazīmes vai simptomi, kas liecina par aknu bojājumu, nekavējoties klīniski jāizmeklē un tiem jāveic aknu funkcionālie testi.

Fotosensitivitāte

- Pacienti jāinformē, ka ir zināms, ka Pirfenidone Viatris lietošana saistīta ar fotosensitivitātes reakciju un ka nepieciešams ievērot atbilstošus profilakses pasākumus.
- Pacientiem jānodrošina norādījumi izvairīties no tiešu saules staru (tai skaitā saulšānās lampu) iedarbības vai samazināt to.
- Pacientiem jānodrošina norādījumi katru dienu lietot saules aizsarglīdzekli, valkāt apģērbu, kas aizsargā pret saules iedarbību, un izvairīties no citām zālēm, par kurām zināms, ka tās izraisa fotosensitivitāti.

Informācijā ārstiem zāļu ordinētāji jāaicina ziņot par nopietnām blakusparādībām un klīniski nozīmīgām nevēlamām blakusparādībām (ADR), kas rada īpašu interesi, tai skaitā:

- fotosensitivitātes reakcija un ādas izsitumi;
- novirzes aknu funkcionālajos testos;
- zāļu ierosināts aknu bojājums;
- jebkādas citas klīniski nozīmīgas nevēlamas blakusparādības, pamatojoties uz ārsta viedokli.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pirfenidone Viatris 267 mg apvalkotās tabletes
pirfenidone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 267 mg pirfenidona.

3. PALĪGVIELU SARAĶSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Blisteriepakojums: 63 apvalkotās tabletes
Blisteriepakojums: 90 apvalkotās tabletes
Blisteriepakojums: 252 apvalkotās tabletes

Kalendārais iepakojums: 63 apvalkotās tabletes
Kalendārais iepakojums: 252 apvalkotās tabletes

Perforēts dozējamu vienību blisteriepakojums: 63 x 1 apvalkotās tabletes
Perforēts dozējamu vienību blisteriepakojums: 252 x 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1707/001 63 tabletes
EU/1/22/1707/002 90 tabletes
EU/1/22/1707/003 252 tabletes
EU/1/22/1707/004 63 tabletes
EU/1/22/1707/005 252 tabletes
EU/1/22/1707/006 63 x 1 tabletes
EU/1/22/1707/007 252 x 1 tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pirfenidone Viartis 267 mg apvalkotās tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA

BLISTERS, KALENDĀRAIS BLISTERS, DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pirfenidone Viatris 267 mg apvalkotās tabletes
pirfenidone

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Viatris Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Iekšķīgai lietošanai

[Tikai kalendārajiem iepakojumiem]



P. O. T. C. Pk. S. Sv..

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pirfenidone Viatris 534 mg apvalkotās tabletes
pirfenidone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 534 mg pirfenidona.

3. PALĪGVIELU SARAĶSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Blisteriepakojums: 21 apvalkotā tablete

Blisteriepakojums: 84 apvalkotās tabletes

Perforēts dozējamu vienību blisteriepakojums: 21 x 1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1707/008 21 tablete
EU/1/22/1707/009 84 tabletes
EU/1/22/1707/010 21 x 1 tablete

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pirfenidone Viartis 534 mg apvalkotās tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA

BLISTERS, DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pirfenidone Viatris 534 mg apvalkotās tabletes
pirfenidonum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Viatris Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Iekšķīgai lietošanai

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pirfenidone Viatris 801 mg apvalkotās tabletes
pirfenidone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 801 mg pirfenidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Blisteriepakojums: 84 apvalkotās tabletes

Blisteriepakojums: 90 apvalkotās tabletes

Blisteriepakojums: 252 apvalkotās tabletes

Kalendārais iepakojums: 84 apvalkotās tabletes

Perforēts dozējamu vienību blisteriepakojums: 84 x 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1707/011 84 tabletes
EU/1/22/1707/012 90 tabletes
EU/1/22/1707/013 252 tabletes
EU/1/22/1707/014 84 tabletes
EU/1/22/1707/015 84 x 1 tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pirfenidone Viartis 801 mg apvalkotās tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA

BLISTERS, KALENDĀRAIS BLISTERS, DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pirfenidone Viatris 801 mg apvalkotās tabletes
pirfenidone

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Viatris Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Iekšķīgai lietošanai

[Tikai kalendārajiem iepakojumiem]



P. O. T. C. Pk. S. Sv.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Pirfenidone Viatris 267 mg apvalkotās tabletes

Pirfenidone Viatris 534 mg apvalkotās tabletes

Pirfenidone Viatris 801 mg apvalkotās tabletes

pirfenidone

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.

- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Pirfenidone Viatris un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Pirfenidone Viatris lietošanas
3. Kā lietot Pirfenidone Viatris
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Pirfenidone Viatris
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Pirfenidone Viatris un kādam nolūkam tās/to lieto

Pirfenidone Viatris satur aktīvo vielu pirfenidonu, un to lieto idiopātiskās plaušu fibrozes (IPF) ārstēšanai pieaugušajiem.

IPF ir slimība, kuras gadījumā audi plaušās laika gaitā pietūkst un rētojas, kā rezultātā ir grūti dziļi ievilkt elpu. Tas apgrūtina plaušu normālu funkcionēšanu. Pirfenidone Viatris palīdz samazināt rētaudu veidošanos un pietūkumu plaušās un palīdz Jums labāk elpot.

2. Kas Jums jāzina pirms Pirfenidone Viatris lietošanas

Nelietojiet Pirfenidone Viatris šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret pirfenidonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums, iepriekš lietojot pirfenidonu, ir bijusi angioedēma, ieskaitot tādus simptomus kā sejas, lūpu un/vai mēles pietūkums, kas var būt saistīti ar apgrūtinātu elpošanu vai sēkšanu;
- ja Jūs lietojat zāles fluvoksamīnu (lieto depresijas un obsesīvu kompulsīvu traucējumu [OKT] ārstēšanai);
- ja Jums ir smaga aknu slimība vai aknu slimība terminālā stadijā;
- ja Jums ir smaga nieru slimība vai nieru slimība terminālā stadijā, kad nepieciešama dialīze.

Ja uz Jums attiecas kāds no augstāk minētajiem faktiem, nelietojiet Pirfenidone Viatris. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Pirfenidone Viatris lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Lietojot Pirfenidone Viatris, Jums var paaugstināties jutība pret saules gaismu (fotosensitivitātes reakcija).
- Lietojot Pirfenidone Viatris, izvairieties no saules (ieskaitot sauļošanos solārijā). Katru dienu lietojiet saules aizsarglīdzekli un nosedziet atklātas ķermeņa virsmas, lai mazinātu saules staru ietekmi (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").

- Jūs nedrīkstat lietot citas zāles, piemēram, tetraciklīna grupas antibiotiskos līdzekļus (doksiciklīns), kas var paaugstināt Jūsu jutību pret saules gaismu.
- Jums jāinformē ārsts, ja Jums ir nieru darbības traucējumi.
- Jums jāinformē ārsts, ja Jums ir viegli līdz vidēji smagi aknu darbības traucējumi.
- Pirms Pirfenidone Viatris terapijas un tās laikā Jums jāpārstāj smēķēt. Cigarešu smēķēšana var samazināt Pirfenidone Viatris iedarbību.
- Pirfenidone Viatris var izraisīt reiboni un nogurumu. Ievērojiet piesardzību, ja Jums jāpiedalās aktivitātēs, kur jābūt modram un koordinētam.
- Pirfenidone Viatris var izraisīt ķermeņa masas zudumu. Lietojot šīs zāles, ārsts sekos Jūsu ķermeņa masas izmaiņām.
- Saistībā ar Pirfenidone Viatris terapiju ziņots par Stīvensa-Džonsona sindroma, toksiskas epidermas nekrolīzes un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) gadījumiem. Ja Jūs ievērojat jebkādu no 4. punktā aprakstītajiem simptomiem, kas saistīti ar šīm nopietnajām ādas reakcijām, pārtrauciet Pirfenidone Viatris lietošanu un nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību.

Pirfenidone Viatris var izraisīt nopietnus aknu bojājumus, un daži gadījumi ir bijuši ar letālu iznākumu. Jums būs jāveic asins analīzes pirms Pirfenidone Viatris lietošanas uzsākšanas un katru mēnesi pirmo 6 mēnešu laikā, un pēc tam ik pēc 3 mēnešiem, kamēr Jūs lietojat šīs zāles, lai pārbaudītu, vai labi darbojas Jūsu aknas. Ir svarīgi veikt šīs regulārās asins analīzes visu laiku, kamēr lietojat Pirfenidone Viatris.

Bērni un pusaudži

Nedodiet Pirfenidone Viatris bērniem un pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un Pirfenidone Viatris

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Tas ir īpaši svarīgi, ja lietojat šeit norādītās zāles, jo tās var izmainīt Pirfenidone Viatris iedarbību.

Zāles, kas var pastiprināt Pirfenidone Viatris blakusparādības:

- enoksacīns (antibiotisks līdzeklis);
- ciprofloksacīns (antibiotisks līdzeklis);
- amiodarons (lieto atsevišķu sirds slimību ārstēšanai);
- propafenons (lieto atsevišķu sirds slimību ārstēšanai);
- fluvoksamīns (lieto depresijas un obsesīvu kompulsīvu traucējumu (OKT) ārstēšanai).

Zāles, kas var pasliktināt Pirfenidone Viatris iedarbību:

- omeprazols (lieto gremošanas traucējumu, gastroezofageālā atvīļņa slimības ārstēšanai);
- rifampicīns (antibiotisks līdzeklis).

Pirfenidone Viatris kopā ar uzturu un dzērienu

Lietojot šīs zāles, nedzeriet greipfrūtu sulu. Greipfrūti var samazināt Pirfenidone Viatris iedarbību.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Piesardzības nolūkā ir ieteicams nelietot Pirfenidone Viatris, ja esat grūtniece, plānojat grūtniecību vai domājat, ka Jums ir grūtniecība, jo iespējamie riski nedzimušam bērnam nav zināmi.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot bērnu ar krūti, pirms Pirfenidone Viatris lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Nav zināms, vai Pirfenidone Viatris izdalās mātes pienā, tādēļ, ja Jūs izlemsiet barot bērnu ar krūti, ārsts izvērtēs šo zāļu lietošanas izraisīto risku un sniegto ieguvumu barošanas ar krūti laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus, ja pēc Pirfenidone Viatris lietošanas jūtat reiboni vai nogurumu.

Pirfenidone Viatris satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Pirfenidone Viatris

Ārstēšana ar Pirfenidone Viatris jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi IPF diagnosticēšanā un ārstēšanā.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Zāles Jums parasti nozīmēs, paaugstinot devu šādā veidā:

- pirmās 7 dienas lietojiet 267 mg devu (1 dzeltenā tablete) 3 reizes dienā kopā ar ēdienu (kopā 801 mg/dienā);
- no 8. līdz 14. dienai lietojiet 534 mg devu (2 dzeltenās tabletes vai 1 oranžā tablete) 3 reizes dienā kopā ar ēdienu (kopā 1602 mg/dienā);
- sākot no 15. dienas (uzturošā deva), lietojiet 801 mg devu (3 dzeltenās tabletes vai 1 brūnā tablete) 3 reizes dienā kopā ar ēdienu (kopā 2403 mg/dienā).

Ieteicamā Pirfenidone Viatris uzturošā dienas deva ir 801 mg (3 dzeltenās tabletes vai 1 brūnā tablete) trīs reizes dienā kopā ar ēdienu, sasniedzot kopā 2403 mg/dienā.

Norijiet kapsulas veselas, uzdzerot ūdeni, ēdienreizes laikā vai pēc tās, lai samazinātu blakusparādību, piemēram, sliktas dūšas un reiboņa, risku. Ja simptomi saglabājas, konsultējieties ar ārstu.

Devas samazināšana sakarā ar blakusparādībām

Ārsts var samazināt Jūsu devu, ja Jums ir kādas blakusparādības, piemēram, kuņģa darbības traucējumi, jebkāda ādas reakcija uz saules gaismu vai mākslīgā ultravioletā starojuma spuldzēm vai arī nozīmīgas aknu enzīmu līmeņa izmaiņas.

Ja esat lietojis Pirfenidone Viatris vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk tablešu nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai tuvāko slimnīcu un ņemiet zāles līdzi.

Ja esat aizmirsis lietot Pirfenidone Viatris

Ja esat aizmirsis lietot devu, iedzeriet to, tiklīdz atcerieties. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ievērojiet vismaz 3 stundu intervālu starp devām. Nelietojiet vairāk tablešu dienā nekā Jums nozīmētā dienas deva.

Ja pārtraucat lietot Pirfenidone Viatris

Dažos gadījumos, ārsts Jums var ieteikt pārtraukt Pirfenidone Viatris lietošanu. Ja kāda iemesla dēļ Jūs pārtraucat Pirfenidone Viatris lietošanu ilgāk par 14 dienām pēc kārtas, ārsts atsāks terapiju ar 267 mg devu 3 reizes dienā, pakāpeniski palielinot devu līdz 801 mg 3 reizes dienā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pārtrauciet Pirfenidone Viatris lietošanu un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības, ja pamanāt kādu no šiem simptomiem vai pazīmēm:

- sejas, lūpu un/vai mēles pietūkums, nieze, nātrene, apgrūtināta elpošana vai sēkšana vai vājuma sajūta, kas ir angioedēmas, nopietnas alerģiskas reakcijas vai anafilakses, pazīmes;
- acu vai ādas dzelte vai tumšas krāsas urīns, iespējams, kopā ar ādas niezi, sāpēm vēdera labās puses augšdaļā, ēstgribas zudums, asiņošana vai vieglāka zilumu rašanās nekā parasti vai noguruma sajūta. Tās var būt patoloģiskas aknu darbības pazīmes un var liecināt par aknu bojājumu, kas ir retāka Pirfenidone Viatris blakusparādība;
- sarkanīgi, plakani vai gredzenveida plankumi uz ķermeņa, bieži ar pūslīšiem centrā, ādas lobīšanās, čūlas mutes dobumā, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un ap acīm. Pirms šo nopietno ādas izsitumu rašanās var būt drudzis un gripai līdzīgi simptomi (Stīvensa-Džonsona sindroms vai toksiska epidermas nekrolīze);
- plaši izsitumi, augsta ķermeņa temperatūra un palielināti limfmezgli (DRESS sindroms vai zāļu izraisīts hipersensitivitātes sindroms).

Citas blakusparādības var būt šādas.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, pastāstiet to ārstam.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- rīkles vai elpceļu infekcijas, kas pāriet uz plaušām, un/vai sinusīts;
- slikta dūša;
- kuņģa darbības traucējumi, piemēram, skābes atvilkis, vemšana un aizcietējums;
- nogurums;
- caureja;
- gremošanas traucējumi vai kuņģa darbības traucējumi;
- ķermeņa masas zudums;
- samazināta ēstgriba;
- miega traucējumi;
- galvassāpes;
- reibonis;
- elpas trūkums;
- klepus;
- sāpes locītavās.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- urīnpūšļa infekcijas;
- miegainības sajūta;
- garšas izjūtas izmaiņas;
- karstuma viļņi;
- kuņģa darbības traucējumi, piemēram, vēdera uzpūšanās, sāpes un diskomforts vēdera apvidū, dedzināšana pakrūtē un gāzu izdalīšanās;
- asins analīzes var uzrādīt paaugstinātu aknu enzīmu līmeni;
- ādas reakcijas pēc uzturēšanās saulē vai pēc sauļošanās solārijā;
- ādas bojājumi, piemēram, nieze, apsārtums vai apsarkums, sausa āda, izsitumi uz ādas;
- muskuļu sāpes;
- vājuma vai pazeminātas enerģijas sajūta;
- sāpes krūšu apvidū;
- saules apdegums.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- pazemināts nātrija līmenis asinīs. Tas var radīt galvassāpes, reiboni, apjukumu, vājumu, muskuļu krampjus vai sliktu dūšu un vemšanu;
- asins analīzes var uzrādīt balto asins šūnu skaita samazināšanos.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Pirfenidone Viatris

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc Derīgs līdz: vai EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Pirfenidone Viatris satur

Aktīvā viela ir pirfenidons. Katra apvalkotā tablete satur 267 mg, 534 mg vai 801 mg pirfenidona.

Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze (E 460)

Kroskarmeloze nātrijs (E 468) (skatīt 2. punktā, “Pirfenidone Viatris satur nātriju”)

Povidons (E 1201)

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E 551)

Magnija stearāts (E 572)

Apvalks

Polī(vinilspirts) (E 1203)

Titāna dioksīds (E 171)

Makrogols (E 1521)

Talks (E 553b)

267 mg apvalkotā tablete

Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)

534 mg apvalkotā tablete

Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

801 mg apvalkotā tablete

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Pirfenidone Viatris ārējais izskats un iepakojums

267 mg apvalkotā tablete

Pirfenidone Viatris 267 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes.

Pirfenidone Viatris ir pieejamas blisteriepakojumos, kas satur 63, 90 vai 252 apvalkotās tabletes, kalendārajos iepakojumos, kas satur 63 vai 252 apvalkotās tabletes, vai perforētos dozējumu vienību blisteriepakojumos, kas satur 63 x 1 vai 252 x 1 apvalkotās tabletes.

Kalendārajos iepakojumos esošās 267 mg blistera plāksnītes ir marķētas ar šādiem simboliem un saīsinātiem dienas nosaukumiem, lai atgādinātu par devas lietošanu trīs reizes dienā:



P. O. T. C. Pk. S. Sv.

534 mg apvalkotā tablete

Pirfenidone Viatris 534 mg apvalkotās tabletes ir oranžas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes.

Pirfenidone Viatris ir pieejamas blisteriepakojumos, kas satur 21 vai 84 apvalkotās tabletes, vai perforētos dozējumu vienību blisteriepakojumos, kas satur 21 x 1 apvalkoto tableti.

801 mg apvalkotā tablete

Pirfenidone Viatris 801 mg apvalkotās tabletes ir brūnas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes.

Pirfenidone Viatris ir pieejamas blisteriepakojumos, kas satur 84, 90 vai 252 apvalkotās tabletes, kalendārajos iepakojumos, kas satur 84 apvalkotās tabletes, vai perforētos dozējumu vienību blisteriepakojumos, kas satur 84 x 1 apvalkotās tabletes.

Kalendārajos iepakojumos esošās 801 mg blistera plāksnītes ir marķētas ar šādiem simboliem un saīsinātiem dienas nosaukumiem, lai atgādinātu par devas lietošanu trīs reizes dienā:



P. O. T. C. Pk. S. S.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Īrija

Ražotājs

Laboratorios Liconsa S.A.
Avda. Miralcampo, 7
Polígono Industrial Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares
Guadalajara
Spānija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatis Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Sverige
Viatris AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.