

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pirfenidone Viatris 267 mg tabletki powlekane
Pirfenidone Viatris 534 mg tabletki powlekane
Pirfenidone Viatris 801 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pirfenidone Viatris 267 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 267 mg pirfenidonu.

Pirfenidone Viatris 534 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 534 mg pirfenidonu.

Pirfenidone Viatris 801 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 801 mg pirfenidonu.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Pirfenidone Viatris 267 mg tabletki powlekane

Pirfenidone Viatris 267 mg tabletki powlekane są żółte, owalne, o wymiarach w przybliżeniu 13 x 6 mm, obustronnie wypukłe, gładkie po obu stronach.

Pirfenidone Viatris 534 mg tabletki powlekane

Pirfenidone Viatris 534 mg tabletki powlekane są pomarańczowe, owalne, o wymiarach w przybliżeniu 16 x 8 mm, obustronnie wypukłe, gładkie po obu stronach.

Pirfenidone Viatris 801 mg tabletki powlekane

Pirfenidone Viatris 801 mg tabletki powlekane są brązowe, owalne, o wymiarach w przybliżeniu 20 x 9 mm, obustronnie wypukłe, gładkie po obu stronach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Pirfenidone Viatris jest wskazany w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (ang. idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Pirfenidone Viatris powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz specjalista posiadający doświadczenie w zakresie diagnostyki i leczenia idiopatycznego włóknienia płuc.

Dawkowanie

Dorośli

We wstępnym okresie leczenia dawkę należy stopniowo zwiększać do zalecanej dawki dobowej wynoszącej 2403 mg na dobę w ciągu 14 dni w następujący sposób:

- Od 1. do 7. dnia: dawka 267 mg podawana trzy razy na dobę (801 mg/dobę)
- Od 8. do 14. dnia: dawka 534 mg podawana trzy razy na dobę (1602 mg/dobę)
- Od 15. dnia: dawka 801 mg podawana trzy razy na dobę (2403 mg/dobę)

Zalecana dawka dobową produktu Pirfenidone Viatris w leczeniu podtrzymującym to 801 mg trzy razy na dobę z pokarmem, łącznie 2403 mg/dobę.

Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 2403 mg/dobę (patrz punkt 4.9).

Pacjenci, u których leczenie produktem Pirfenidone Viatris zostanie przerwane na okres 14 kolejnych dni lub dłużej, powinni ponownie rozpocząć leczenie od 2-tygodniowego okresu stopniowego dostosowywania dawki do zalecanej dawki dobowej.

W przypadku przerwania leczenia na okres krótszy niż 14 dni można przywrócić uprzednio stosowaną zalecaną dawkę dobową bez okresu ustalania dawki.

Dostosowanie dawki i inne ustalenia dotyczące bezpiecznego stosowania

Zdarzenia dotyczące żołądka i jelit

Pacjentom z nietolerancją leczenia z powodu niepożądanych działań ze strony układu pokarmowego należy przypomnieć, że produkt leczniczy należy przyjmować z pokarmem. Jeśli objawy nie ustąpią, dawkę pirfenidonu można zmniejszyć do 267 mg – 534 mg podawanych dwa do trzech razy na dobę z pokarmem, z ponownym zwiększeniem do zalecanej dawki dobowej w zależności od tolerancji leczenia. Jeśli objawy utrzymują się, pacjentom można zalecić przerwanie leczenia na okres od jednego do dwóch tygodni, aż objawy ustąpią.

Reakcja nadwrażliwości na światło lub wysypka

Pacjentom, u których występuje łagodna do umiarkowanej reakcja nadwrażliwości na światło lub wysypka, należy przypomnieć o stosowaniu filtra przeciwsłonecznego w ciągu dnia i unikaniu ekspozycji na słońce (patrz punkt 4.4). Dawkę pirfenidonu można zmniejszyć do 801 mg na dobę (267 mg 3 razy na dobę). Jeśli wysypka nie ustąpi po 7 dniach, należy przerwać stosowanie produktu Pirfenidone Viatris na 15 dni i ponownie zwiększyć dawkę do zalecanej dawki dobowej w taki sam sposób, jak w okresie stopniowego zwiększania dawki.

Pacjentom, u których wystąpią ciężkie reakcje nadwrażliwości na światło lub wysypka, należy zalecić przerwanie leczenia i konsultację z lekarzem (patrz punkt 4.4). Po ustąpieniu wysypki produkt Pirfenidone Viatris może być ponownie wprowadzony pod nadzorem lekarza, ze zwiększaniem dawki do zalecanej dawki dobowej.

Czynność wątroby

W przypadku istotnego zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej i (lub) asparaginowej (AlAT/AspAT), ze zwiększonym lub niezwiększonym stężeniem bilirubiny, należy dostosować dawkę pirfenidonu lub przerwać leczenie zgodnie z wytycznymi wymienionymi w punkcie 4.4.

Szczególne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (klasa A i B w klasyfikacji Childa-Pugha). Ponieważ jednak stężenie pirfenidonu w osoczu u niektórych osób z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego może być podwyższone, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Pirfenidone Viatris w tej populacji. Leczenia produktem Pirfenidone Viatris nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby lub krańcową niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym. Pirfenidone Viatris należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z umiarkowanymi (Cl_{kr} 30–50 ml/min) zaburzeniami czynności nerek. Leczenia produktem Pirfenidone Viatris nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek ($Cl_{kr} < 30$ ml/min) lub krańcową niewydolnością nerek wymagającą dializoterapii (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Pirfenidone Viatris u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w idiopatycznym włóknieniu płuc.

Sposób podawania

Produkt Pirfenidone Viatris przeznaczony jest do stosowania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą i przyjmować z pokarmem, aby zmniejszyć możliwość wystąpienia nudności i zawrotów głowy (patrz punkty 4.8 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Obrzęk naczynioruchowy podczas stosowania pirfenidonu w wywiadzie (patrz punkt 4.4).
- Jednoczesne stosowanie fluwoksaminy (patrz punkt 4.5).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub krańcowa niewydolność wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).
- Ciężka niewydolność nerek ($Cl_{kr} < 30$ ml/min) lub krańcowa niewydolność nerek wymagająca dializoterapii (patrz punkty 4.2 i 5.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Czynność wątroby

Zwiększenie aktywności aminotransferaz zgłaszano u pacjentów leczonych pirfenidonem. Testy oceny czynności wątroby (AlAT, AspAT i stężenie bilirubiny) należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia produktem Pirfenidone Viatris, raz w miesiącu przez pierwszych 6 miesięcy, a następnie co 3 miesiące (patrz punkt 4.8).

Jeśli po włączeniu leczenia produktem Pirfenidone Viatris dojdzie do > 3 do < 5 -krotnego zwiększenia aktywności aminotransferazy powyżej górnej granicy normy bez zwiększenia stężenia bilirubiny oraz bez wystąpienia przedmiotowych lub podmiotowych objawów polekowego uszkodzenia wątroby, należy wykluczyć inne przyczyny i ściśle monitorować stan pacjenta. Należy rozważyć odstawienie innych leków działających toksycznie na wątrobę. Jeśli jest to właściwe z klinicznego punktu widzenia, należy zmniejszyć dawkę produktu Pirfenidone Viatris lub przerwać stosowanie leku. Gdy wyniki testów wątrobowych powrócą do normy, można ponownie zwiększyć dawkę produktu Pirfenidone Viatris do zalecanej dawki dobowej, jeśli będzie tolerowana.

Polekowe uszkodzenie wątroby

Niezbyt często zwiększenie aktywności AspAT i AlAT przebiegało z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki ciężkiego, polekowego uszkodzenia wątroby, w tym pojedyncze przypadki zakończone zgonem (patrz punkt 4.8).

Oprócz zalecanego regularnego monitorowania czynności wątroby, należy wykonać szybką ocenę stanu klinicznego i testy czynności wątroby u pacjentów z objawami wskazującymi na uszkodzenie wątroby, takimi jak uczucie zmęczenia, jadłowstręt, uczucie dyskomfortu w prawej górnej części brzucha, ciemne zabarwienie moczu lub żółtaczka.

Jeśli dojdzie do > 3 do < 5 -krotnego zwiększenia aktywności aminotransferazy powyżej górnej granicy normy i wystąpi hiperbilirubinemia lub kliniczne przedmiotowe lub podmiotowe objawy wskazujące na uszkodzenie wątroby, należy trwale przerwać stosowanie produktu Pirfenidone Viatris i nie wprowadzać leku ponownie.

Jeśli dojdzie do ≥ 5 -krotnego zwiększenia aktywności aminotransferazy powyżej górnej granicy normy, należy trwale przerwać stosowanie produktu Pirfenidone Viatris i nie wprowadzać leku ponownie.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym (klasa B w klasyfikacji Childa-Pugha) ekspozycja na pirfenidon zwiększyła się o 60%. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Pirfenidone Viatris u pacjentów z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (klasa A i B w klasyfikacji Childa-Pugha) z uwagi na możliwość zwiększonej ekspozycji na pirfenidon. Należy prowadzić ścisłą obserwację pacjentów pod kątem objawów toksyczności, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania znanego inhibitora CYP1A2 (patrz punkty 4.5 i 5.2). Ponieważ nie oceniano wpływu pirfenidonu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nie wolno stosować tego produktu u tych pacjentów (patrz punkt 4.3).

Reakcja nadwrażliwości na światło i wysypka

W czasie leczenia produktem Pirfenidone Viatris należy unikać bezpośredniej ekspozycji na światło słoneczne (także w solarium) lub maksymalnie ją ograniczyć. Pacjentów należy poinstruować, aby stosowali filtr przeciwsłoneczny, nosili odzież zabezpieczającą przed ekspozycją na słońce i unikali innych produktów leczniczych wywołujących nadwrażliwość na światło. Pacjentów należy pouczyć o potrzebie zgłoszenia objawów reakcji nadwrażliwości na światło lub wysypki lekarzowi prowadzącemu. Ciężkie reakcje nadwrażliwości na światło występują niezbyt często. W przypadkach reakcji nadwrażliwości na światło o nasileniu lekkim do ciężkiego lub wysypki konieczne może być dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2).

Ciężkie reakcje skórne

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Pirfenidone Viatris do obrotu w związku z jego stosowaniem zgłaszano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznej martwicy rozplywnej naskórka oraz reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespołu DRESS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące te reakcje, należy natychmiast odstawić produkt leczniczy Pirfenidone Viatris. Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Pirfenidone Viatris u pacjenta wystąpi zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica rozplywna naskórka lub zespół DRESS, nie wolno ponownie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Pirfenidone Viatris i należy je trwale przerwać.

Obrzęk naczynioruchowy / Anafilaksja

Istnieją doniesienia o przypadkach obrzęku naczynioruchowego (niekiedy ciężkiego) z objawami takimi jak obrzęk twarzy, warg i (lub) języka, które mogą być związane z trudnościami w oddychaniu lub świszczącym oddechem, związanych ze stosowaniem pirfenidonu w okresie po dopuszczeniu do obrotu. Otrzymano również zgłoszenia o występowaniu reakcji anafilaktycznych. Dlatego pacjenci, u których wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy obrzęku naczynioruchowego lub ciężkich reakcji alergicznych po podaniu produktu Pirfenidone Viatris powinni natychmiast przerwać leczenie. Postępowanie u pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym lub z ciężkimi reakcjami alergicznymi powinno być zgodne z przyjętym standardem opieki. Nie wolno stosować produktu Pirfenidone Viatris u pacjentów, u których w wywiadzie wystąpił obrzęk naczynioruchowy lub nadwrażliwość w związku z produktem Pirfenidone Viatris (patrz punkt 4.3).

Zawroty głowy

U pacjentów leczonych pirfenidonem zgłaszano zawroty głowy. Dlatego pacjenci powinni wiedzieć, jak reagują na ten produkt leczniczy, zanim rozpoczną działania wymagające czujności lub koordynacji ruchowej (patrz punkt 4.7). W badaniach klinicznych u większości pacjentów zgłaszających zawroty głowy doszło do jednego takiego zdarzenia i większość zdarzeń ustępowała po średnio 22 dniach. Jeśli zawroty głowy nie ustępują lub nasilają się, konieczne może być dostosowanie dawki lub nawet przerwanie leczenia produktem Pirfenidone Viatris.

Zmęczenie

U pacjentów leczonych pirfenidonem obserwowano zmęczenie. Dlatego pacjenci powinni wiedzieć, jak reagują na ten produkt leczniczy, zanim rozpoczną działania wymagające czujności lub koordynacji ruchowej (patrz punkt 4.7).

Utrata masy ciała

U pacjentów leczonych pirfenidonem zgłaszano utratę masy ciała (patrz punkt 4.8). Lekarze powinni kontrolować masę ciała pacjentów i – gdy jest to wskazane – zachęcić do zwiększenia spożycia kalorii w przypadkach, kiedy utrata masy ciała jest klinicznie istotna.

Hiponatremia

U pacjentów leczonych pirfenidonem zgłaszano hiponatremię (patrz punkt 4.8). Ponieważ objawy hiponatremii mogą być subtelne i mogą być maskowane przez jednocześnie występujące choroby, zaleca się regularne monitorowanie odpowiednich parametrów laboratoryjnych, zwłaszcza w przypadku wystąpienia sugestywnych objawów przedmiotowych i podmiotowych, takich jak nudności, ból głowy lub zawroty głowy.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę powlekaną, to znaczy, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W przybliżeniu 70–80% pirfenidonu jest metabolizowane przez CYP1A2, a inne izoenzymy CYP, takie jak CYP2C9, 2C19, 2D6 i 2E1, uczestniczą w tym metabolizmie w mniejszym stopniu.

Spożywanie soku grejpfrutowego prowadzi do zahamowania CYP1A2, należy więc tego unikać w czasie leczenia pirfenidonem.

Fluwoksamina i inhibitory CYP1A2

W badaniu fazy 1 jednoczesne stosowanie pirfenidonu i fluwoksaminy (silnego inhibitora CYP1A2 o hamującym wpływie na inne izoenzymy CYP [CYP2C9, 2C19 i 2D6]) doprowadziło do czterokrotnego wzrostu ekspozycji na pirfenidon u osób niepalących.

Produkt Pirfenidone Viatris jest przeciwwskazany u pacjentów stosujących jednocześnie fluwoksaminę (patrz punkt 4.3). Przed rozpoczęciem stosowania produktu Pirfenidone Viatris należy przerwać leczenie fluwoksaminą oraz unikać stosowania tego leku w czasie leczenia produktem Pirfenidone Viatris ze względu na zmniejszony klirens pirfenidonu. Podczas leczenia pirfenidonem należy unikać stosowania innych leków, które są inhibitorami zarówno CYP1A2, jak i jednego lub kilku innych izoenzymów CYP biorących udział w metabolizmie pirfenidonu (np. CYP2C9, 2C19, 2D6).

Ekstrapolacje wyników badań *in vitro* oraz *in vivo* wskazują, że silne i selektywne inhibitory CYP1A2 (np. enoksacyna) mogą zwiększać ekspozycję na pirfenidon dwu-, a nawet czterokrotnie. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania produktu Pirfenidone Viatris i silnego, selektywnego inhibitora CYP1A2, dawkę pirfenidonu należy zmniejszyć do 801 mg na dobę (267 mg trzy razy na dobę). Należy prowadzić ciągłą obserwację pacjentów, czy nie występują u nich działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Pirfenidone Viatris. W razie konieczności należy przerwać leczenie produktem Pirfenidone Viatris (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie pirfenidonu i 750 mg cyprofloksacyny (umiarkowanego inhibitora CYP1A2) spowodowało zwiększenie ekspozycji na pirfenidon o 81%. W przypadku konieczności przyjmowania cyprofloksacyny w dawce 750 mg dwa razy na dobę, dawkę pirfenidonu należy zmniejszyć do 1602 mg na dobę (534 mg trzy razy na dobę). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Pirfenidone Viatris i cyprofloksacyny w dawce 250 mg lub 500 mg raz lub dwa razy na dobę.

Produkt Pirfenidone Viatris należy stosować ostrożnie u pacjentów leczonych innymi umiarkowanymi inhibitorami CYP1A2 (np. amiodaronem, propafenonem).

Szczególną ostrożność należy zachować również podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP1A2 z silnymi inhibitorami jednego lub kilku izoenzymów CYP biorących udział w metabolizmie pirfenidonu, takich jak CYP2C9 (np. amiodaron, flukonazol), 2C19 (np. chloramfenikol) i 2D6 (np. fluoksetyna, paroksetyna).

Palenie tytoniu i induktory CYP1A2

W badaniu fazy 1 dotyczącym interakcji oceniono wpływ palenia tytoniu (induktor CYP1A2) na farmakokinetykę pirfenidonu. Ekspozycja na pirfenidon u palaczy wyniosła 50% ekspozycji obserwowanej u osób niepalących. Palenie tytoniu może pobudzać wytwarzanie enzymów wątrobowych, zwiększając w ten sposób klirens produktu leczniczego i zmniejszając ekspozycję. Na podstawie obserwowanego związku pomiędzy paleniem tytoniu i jego potencjalnym wpływem na pobudzanie CYP1A2 należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP1A2, w tym palenia tytoniu, podczas leczenia produktem Pirfenidone Viatris. Pacjentów należy zachęcać, aby przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia pirfenidonem przerwali stosowanie silnych induktorów CYP1A2 oraz zaprzestali palenia tytoniu.

Jednoczesne stosowanie umiarkowanie silnych induktorów CYP1A2 (np. omeprazol) może teoretycznie doprowadzić do zmniejszenia stężenia pirfenidonu w osoczu.

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych działających jako silne induktory zarówno CYP1A2, jak i innych izoenzymów CYP biorących udział w metabolizmie pirfenidonu (np. ryfampicyna), może doprowadzić do znacznego obniżenia stężenia pirfenidonu w osoczu. Należy unikać stosowania tych produktów leczniczych, kiedy to możliwe.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania pirfenidonu u kobiet w ciąży.

U zwierząt dochodzi do przenikania pirfenidonu i (lub) jego metabolitów przez łożysko z możliwością gromadzenia pirfenidonu i (lub) jego metabolitów w płynie owodniowym.

Podczas stosowania dużych dawek ($\geq 1\ 000$ mg/kg mc./dobę) u szczurów wykazano wydłużenie czasu ciąży i zmniejszenie przeżywalności płodów.

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Pirfenidone Viatris w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pirfenidon lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dostępne dane farmakokinetyczne u zwierząt wskazują na przenikanie pirfenidonu i (lub) jego metabolitów do mleka z możliwością gromadzenia pirfenidonu i (lub) jego metabolitów w mleku (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożeń dla dzieci karmionych piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie produktem Pirfenidone Viatris, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia produktem Pirfenidone Viatris dla matki.

Płodność

W badaniach przedklinicznych nie obserwowano niepożądanego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Pirfenidone Viatris może wywoływać zawroty głowy i zmęczenie, co może mieć umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, dlatego pacjenci powinni zachować ostrożność prowadząc pojazdy lub obsługując maszyny, jeśli wystąpią u nich wspomniane objawy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas badań klinicznych, w czasie których pirfenidon stosowano w dawce 2403 mg/dobę w porównaniu z placebo, były: nudności (32,4% w porównaniu z 12,2%), wysypka (26,2% w porównaniu z 7,7%), biegunka (18,8% w porównaniu z 14,4%), zmęczenie (18,5% w porównaniu z 10,4%), niestrawność (16,1% w porównaniu z 5,0%), zmniejszenie apetytu (20,7% w porównaniu z 8,0%), ból głowy (10,1% w porównaniu z 7,7%) oraz reakcja nadwrażliwości na światło (9,3% w porównaniu z 1,1%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania pirfenidonu oceniono w badaniach klinicznych z udziałem 1650 ochotników i pacjentów. W badaniach prowadzonych metodą otwartej próby oceniono ponad 170 pacjentów przez okres ponad pięciu lat, a niektórych przez okres do 10 lat.

W tabeli 1 zestawiono zbiorczo działania niepożądane zgłaszane z częstością $\geq 2\%$ wśród 623 pacjentów otrzymujących pirfenidon w zalecanej dawce 2403 mg/dobę w trzech badaniach podstawowych fazy 3. W tabeli 1 wymieniono również działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Działania niepożądane są zestawione wg klasyfikacji

układów i narządów, i w obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości występowania [bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)], działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz klasyfikacji MedDRA dotyczącej częstotliwości występowania

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Zakażenie górnych dróg oddechowych
Często	Zakażenie układu moczowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często	Agranulocytoza ¹
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy ¹
Częstość nieznana	Anafilaksja ¹
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała; zmniejszenie apetytu
Niezbyt często	Hiponatremia ¹
Zaburzenia psychiczne	
Bardzo często	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy; zawroty głowy
Często	Senność; zaburzenia smaku, letarg
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Duszność, kaszel
Często	Kaszel z odkrztuszaniem
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Niestrawność; nudności; biegunka; choroba refluksowa przełyku; wymioty; zaparcie
Często	Rozdęcie brzucha; dolegliwości brzuszne; bóle brzucha; bóle w nadbrzuszu; dolegliwości żołądkowe, zapalenie żołądka, wzdęcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Zwiększenie aktywności ALAT; zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
Niezbyt często	Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy w połączeniu ze zwiększeniem aktywności ALAT i AspAT ¹ ; polekowe uszkodzenie wątroby ²
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Wysypka
Często	Reakcja nadwrażliwości na światło; świąd; rumień; suchość skóry; wysypka rumieniowa; wysypka plamkowa; wysypka swędząca
Częstość nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona ¹ ; toksyczna martwica rozplywna naskórka ¹ ; reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS) ¹
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Bóle stawów
Często	Bóle mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Zmęczenie
Często	Oslabienie; nie pochodzący od serca ból w klatce piersiowej

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często	Oparzenie słoneczne

¹ Wykryte dzięki monitorowaniu bezpieczeństwa farmakoterapii po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (patrz punkt 4.4)

² W ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki ciężkiego polekowego uszkodzenia wątroby, w tym zgłoszenia przypadków zakończonych zgonem (patrz punkty 4.3, 4.4).

Skorygowane o ekspozycję analizy zbiorczych badań klinicznych dotyczących IPF potwierdziły, że profil bezpieczeństwa i tolerancji pirfenidonu u pacjentów z IPF z zaawansowaną chorobą (n = 366) jest zgodny z profilem ustalonym u pacjentów z IPF z chorobą niezaawansowaną (n = 942).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zmniejszenie apetytu

W podstawowych badaniach klinicznych przypadki zmniejszonego apetytu były łatwe do opanowania i na ogół nie wiązały się z istotnymi następstwami. Niezbyt często zmniejszenie apetytu wiązało się ze znaczną utratą masy ciała i wymagało interwencji lekarskiej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne dotyczące przedawkowania jest ograniczone. Podawano wielokrotne dawki pirfenidonu sięgające całkowitej dawki 4806 mg/dobę w postaci sześciu kapsułek 267 mg trzy razy na dobę zdrowym dorosłym ochotnikom w 12-dniowym okresie zwiększania dawki. Działania niepożądane były łagodne, przemijające i takie same jak najczęściej zgłaszane działania niepożądane pirfenidonu.

W przypadku podejrzenia przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe z monitorowaniem parametrów życiowych i ścisłą obserwacją stanu klinicznego pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX05

Mechanizm działania pirfenidonu nie został w pełni poznany. Istniejące dane sugerują jednak, że pirfenidon wywiera działanie antyfibrotyczne i przeciwzapalne w różnych układach *in vitro* i zwierzęcych modelach włóknienia płuc (włóknienie wywołane bleomycyną i przeszczepem).

Idiopatyczne włóknienie płuc to przewlekła przebiegająca z włóknieniem zapalna choroba płuc, na którą ma wpływ synteza i uwalnianie cytokin prozapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α) i interleukina 1-beta (IL-1 β); wykazano, że pirfenidon zmniejsza pobudzone przez różne czynniki gromadzenie komórek zapalnych.

Pirfenidon zmniejsza proliferację fibroblastów, wytwarzanie białek i cytokin związanych z włóknieniem oraz zwiększoną biosyntezę i gromadzenie macierzy zewnątrzkomórkowej w

odpowiedzi na cytokinowe czynniki wzrostu, takie jak transformujący czynnik wzrostu beta (TGF- β) i płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF).

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną pirfenidonu oceniono w czterech wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach fazy 3, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo, z udziałem pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc. Trzy z badań fazy 3 (PIPF-004, PIPF-006 i PIPF-016) były badaniami wielonarodowymi, a jedno (SP3) zostało przeprowadzone w Japonii.

W badaniach PIPF-004 i PIPF-006 porównano leczenie pirfenidonem w dawce 2403 mg/dobę z placebo. Badania miały prawie identyczne projekty, poza kilkoma różnicami, takim jak włączenie grupy z dawką pośrednią (1197 mg/dobę) w badaniu PIPF-004. W obu badaniach lek podawano trzy razy na dobę przez co najmniej 72 tygodnie. Pierwszorzędnym punktem końcowym w obu badaniach była zmiana odsetka wartości należnej natężonej pojemności życiowej (ang. Forced Vital Capacity, FVC) od stanu początkowego do tygodnia 72. W populacji połączonej PIPF-004 i PIPF-006 leczonej dawką 2403 mg/dobę, obejmującej łącznie 692 pacjentów, mediana początkowych odsetków wartości należnej FVC wynosiła 73,9% w grupie leczonej pirfenidonem i 72,0% w grupie otrzymującej placebo (zakres: odpowiednio 50-123% i 48-138%), a mediana początkowych odsetków wartości należnej pojemności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (ang. Carbon Monoxide Diffusing Capacity, DL_{CO}) wynosiła 45,1% w grupie leczonej pirfenidonem i 45,6% w grupie otrzymującej placebo (zakres: odpowiednio 25-81% i 21-94%). W badaniu PIPF-004 w stanie początkowym 2,4% pacjentów w grupie leczonej pirfenidonem i 2,1% pacjentów w grupie otrzymującej placebo miało FVC poniżej 50% wartości należnej i (lub) DL_{CO} poniżej 35% wartości należnej. W badaniu PIPF-006 w stanie początkowym 1,0% pacjentów w grupie leczonej pirfenidonem i 1,4% pacjentów w grupie placebo miało FVC poniżej 50% wartości należnej i (lub) DL_{CO} poniżej 35% wartości należnej.

W badaniu PIPF-004 u pacjentów leczonych pirfenidonem (N=174) doszło do istotnego zmniejszenia spadku odsetka wartości należnej FVC w okresie od wartości początkowej do tygodnia 72 leczenia w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (N=174; p=0,001, analiza kowariancji z danymi rangowanymi). Leczenie pirfenidonem wywołało także istotne zmniejszenie spadku odsetka wartości należnej FVC w okresie od stanu początkowego do tygodni: 24 (p = 0,014), 36 (p < 0,001), 48 (p < 0,001) i 60 (p < 0,001). W tygodniu 72 spadek w stosunku do stanu początkowego odsetka wartości należnej FVC równy $\geq 10\%$ (wartość progowa wskazująca na ryzyko zgonu w idiopatycznym włóknieniu płuc) obserwowano u 20% pacjentów otrzymujących pirfenidon w porównaniu z 35% pacjentów otrzymujących placebo (tabela 2).

Tabela 2 Przeprowadzona wg kategorii ocena zmiany procentowej wartości należnej FVC w badaniu PIPF-004 w tygodniu 72 w porównaniu z wartością początkową

	Pirfenidon 2403 mg/dobę (N = 174)	Placebo (N = 174)
Zmniejszenie o $\geq 10\%$ lub zgon lub przeszczep płuca	35 (20%)	60 (34%)
Zmniejszenie poniżej 10%	97 (56%)	90 (52%)
Bez zmniejszenia (zmiana FVC > 0%)	42 (24%)	24 (14%)

Choć nie stwierdzono różnic pomiędzy pacjentami otrzymującymi pirfenidon w porównaniu z placebo w odniesieniu do zmiany od stanu początkowego do tygodnia 72 w dystansie pokonywanym w czasie 6 minut (ang. six minute walk test, 6MWT) w ocenie z zastosowaniem wcześniej określonej analizy kowariancji z danymi rangowanymi, wyniki przeprowadzonej *ad hoc* analizy wskazały na zmniejszenie wyniku testu 6MWT ≥ 50 m u 37% pacjentów leczonych pirfenidonem w porównaniu z 47% pacjentów otrzymujących placebo w PIPF-004.

W badaniu PIPF-006 leczenie pirfenidonem (N = 171) nie doprowadziło do zmniejszenia spadku odsetka wartości należnej FVC od stanu początkowego do tygodnia 72 w porównaniu z placebo (N = 173; p = 0,501). Jednakże leczenie pirfenidonem doprowadziło do zmniejszenia spadku odsetka wartości należnej FVC od stanu początkowego do tygodni: 24 (p < 0,001), 36 (p = 0,011) i 48

($p = 0,005$). W tygodniu 72 spadek FVC równy $\geq 10\%$ stwierdzono u 23% pacjentów otrzymujących pirfenidon i u 27% pacjentów z grupy placebo (tabela 3).

Tabela 3 Przeprowadzona wg kategorii ocena zmiany procentowej wartości należnej FVC w badaniu PIPF-006 w tygodniu 72 w porównaniu z wartością początkową

	Pirfenidon 2403 mg/dobę (N = 171)	Placebo (N = 173)
Zmniejszenie o $\geq 10\%$ lub zgon lub przeszczep płuca	39 (23%)	46 (27%)
Zmniejszenie poniżej 10%	88 (52%)	89 (51%)
Bez zmniejszenia (zmiana FVC > 0%)	44 (26%)	38 (22%)

W badaniu PIPF-006 spadek wyniku testu 6MWT od stanu początkowego do tygodnia 72 był istotnie mniejszy w porównaniu z placebo ($p < 0,001$, analiza kowariancji z danymi rangowanymi). Ponadto w przeprowadzonej analizie *ad hoc* wykazano spadek wyniku testu 6MWT o ≥ 50 m u 33% pacjentów otrzymujących pirfenidon w porównaniu z 47% pacjentów z grupy placebo w PIPF-006.

W zbiorczej analizie przeżycia w badaniach PIPF-004 i PIPF-006 wskaźnik umieralności w grupie przyjmującej pirfenidon w dawce 2403 mg/dobę wyniósł 7,8%, w porównaniu z 9,8% w grupie placebo (HR 0,77 [95% CI, 0,47–1,28]).

W badaniu PIPF-016 porównywano leczenie pirfenidonem w dawce 2403 mg/dobę z placebo. Lek podawano trzy razy na dobę przez 52 tygodnie. Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana procentowej wartości należnej FVC od wartości początkowej do tygodnia 52. W grupie obejmującej łącznie 555 pacjentów, mediana początkowej wartości FVC i %DL_{CO} wynosiła odpowiednio 68% (zakres: 48–91%) i 42% (zakres: 27–170%) wartości należnej. U dwóch procent pacjentów wartość FVC wynosiła poniżej 50% wartości należnej, a u 21% pacjentów wartość DL_{CO} wynosiła poniżej 35% wartości należnej.

W badaniu PIPF-016 procentowa wartość należna FVC u pacjentów otrzymujących pirfenidon (N=278) zmniejszyła się od wartości początkowej do tygodnia 52 leczenia w znamiennej mniejszym stopniu niż u pacjentów otrzymujących placebo (N=277; $p < 0,000001$, test rank ANCOVA [analiza kowariancji z danymi rangowanymi]). Leczenie pirfenidonem również znamienne ograniczyło zmniejszenie procentowej wartości należnej FVC od wartości początkowej do tygodnia 13 ($p < 0,000001$), 26 ($p < 0,000001$) i 39 ($p = 0,000002$). W tygodniu 52 zmniejszenie procentowej wartości należnej FVC o $\geq 10\%$ względem wartości początkowej lub zgon obserwowano u 17% pacjentów otrzymujących pirfenidon w porównaniu z 32% otrzymujących placebo (tabela 4).

Tabela 4 Przeprowadzona wg kategorii ocena zmiany procentowej wartości należnej FVC w badaniu PIPF-016 w tygodniu 52 w porównaniu z wartością początkową

	Pirfenidon 2403 mg/dobę (N = 278)	Placebo (N = 277)
Zmniejszenie o $\geq 10\%$ lub zgon	46 (17%)	88 (32%)
Zmniejszenie poniżej 10%	169 (61%)	162 (58%)
Bez zmniejszenia (zmiana FVC > 0%)	63 (23%)	27 (10%)

W badaniu PIPF-016 dystans pokonany w czasie testu 6-minutowego marszu (6MWT) u pacjentów otrzymujących pirfenidon zmniejszył się od wartości początkowej do tygodnia 52 w znamiennej mniejszym stopniu niż u pacjentów otrzymujących placebo ($p = 0,036$, test rank ANCOVA [analiza kowariancji z danymi rangowanymi]); zmniejszenie dystansu w 6MWT o ≥ 50 m stwierdzono u 26% pacjentów otrzymujących pirfenidon w porównaniu z 36% pacjentów otrzymujących placebo.

We wcześniej zaplanowanej analizie zbiorczej danych z badań PIPF-016, PIPF-004 i PIPF-006 w miesiącu 12, umieralność bez względu na przyczynę była znamiennej mniejsza w grupie otrzymującej pirfenidon w dawce 2403 mg/dobę (3,5%, 22 z 623 pacjentów) w porównaniu z placebo (6,7%, 42 z 624 pacjentów), co wiązało się ze zmniejszeniem umieralności bez względu na przyczynę o 48% w

pierwszych 12 miesiącach (HR 0,52 [95% CI, 0,31–0,87], $p=0,0107$, test logarytmiczny rang [log-rank]).

W badaniu (SP3) z udziałem Japończyków porównywano pirfenidon w dawce 1800 mg/dobę (porównywalnej z dawką 2403 mg/dobę w populacji amerykańskiej i europejskiej z badań PIPF-004/006 na podstawie znormalizowanej masy ciała) z placebo (odpowiednio $N=110$, $N=109$). Leczenie pirfenidonom doprowadziło do istotnego zmniejszenia średniego spadku pojemności życiowej (ang. vital capacity, VC) w tygodniu 52 (pierwszorzędowy punkt końcowy) w porównaniu z placebo (odpowiednio: $-0,09 \pm 0,02$ l w porównaniu z $-0,16 \pm 0,02$ l; $p=0,042$).

Pacjenci z IPF z zaawansowaną niewydolnością płuc

W zbiorczych analizach post-hoc badań PIPF-004, PIPF-006 i PIPF-016, w populacji pacjentów z zaawansowanym IPF ($n = 170$) z $FVC < 50\%$ w stanie początkowym i (lub) $DL_{CO} < 35\%$ w stanie początkowym, roczne zmniejszenie FVC u pacjentów otrzymujących pirfenidon ($n = 90$) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo ($n = 80$) wynosił odpowiednio $-150,9$ ml i $-277,6$ ml.

W badaniu MA29957, wspomagającym 52-tygodniowym wieloośrodkowym badaniu klinicznym fazy IIb, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo u pacjentów z IPF z zaawansowaną niewydolnością płuc ($DL_{CO} < 40\%$ wartości należnej) i z wysokim ryzykiem wystąpienia nadciśnienia płucnego stopnia 3, u 89 pacjentów leczonych pirfenidonom w monoterapii, odnotowano podobne zmniejszenie FVC jak u pacjentów leczonych pirfenidonom w analizie post-hoc połączonych badań fazy 3 PIPF-004, PIPF-006 i PIPF-016.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego pirfenidon we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w idiopatycznym włóknieniu płuc (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Podanie pirfenidonu w postaci kapsułek z pokarmem prowadzi do znacznego zmniejszenia C_{max} (o 50%) i ma mniejszy wpływ na AUC w porównaniu do podania na czczo. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 801 mg zdrowym starszym dorosłym ochotnikom (w wieku 50–66 lat) po posiłku szybkość wchłaniania pirfenidonu zmniejszała się, natomiast wartość AUC po posiłku wynosiła w przybliżeniu 80–85% wartości AUC obserwowanej po podaniu na czczo. Biorównoważność została wykazana po podaniu na czczo, gdy porównano tabletkę 801 mg z trzema kapsułkami 267 mg. W przypadku podania po posiłku tabletkę 801 mg spełniła kryteria biorównoważności w oparciu o wartość pomiaru AUC w porównaniu z kapsułkami, podczas gdy 90% przedział ufności dla C_{max} (108,26% – 125,60%) w niewielkim stopniu przekroczył górną granicę standardowego limitu biorównoważności (90% CI: 80,00% – 125,00%). Wpływ pokarmu na AUC pirfenidonu podanego doustnie był spójny pomiędzy postacią tabletki i kapsułki. W porównaniu do podania na czczo, podawanie obu postaci z pokarmem prowadzi do zmniejszenia C_{max} pirfenidonu, lecz w przypadku pirfenidonu w tabletkach zmniejszenie C_{max} jest nieco mniejsze (o 40%) niż dla pirfenidonu w kapsułkach (o 50%). U osób, które spożyły posiłek, obserwowano zmniejszoną częstość występowania działań niepożądanych (nudności i zawroty głowy) w porównaniu z osobami na czczo. Dlatego zaleca się podawanie pirfenidonu z pokarmem, aby zmniejszyć częstość występowania nudności i zawrotów głowy.

Nie określono bezwzględnej dostępności biologicznej pirfenidonu u ludzi.

Dystrybucja

Pirfenidon wiąże się z białkami osocza ludzkiego, głównie z albuminami. W stężeniach obserwowanych w badaniach klinicznych (od 1 do 100 µg/ml) całkowite średnie wiązanie wynosiło od 50% do 58%. Średnia pozorna objętość dystrybucji po podaniu doustnym w stanie stacjonarnym wynosi w przybliżeniu 70 l, co wskazuje na to, że dystrybucja pirfenidonu w tkankach jest niewielka.

Metabolizm

W przybliżeniu 70–80% pirfenidonu jest metabolizowane przez CYP1A2, a inne izoenzymy CYP, takie jak CYP2C9, 2C19, 2D6 i 2E1, uczestniczą w tym metabolizmie w mniejszym stopniu. Wyniki badań *in vitro* wskazują na pewną farmakologicznie znaczącą aktywność głównego metabolitu (5-karboksypirfenidonu) w stężeniach przekraczających maksymalne stężenia w osoczu u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc. Może to być klinicznie znaczące u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, u których ekspozycja na 5-karboksypirfenidon w osoczu jest zwiększona.

Eliminacja

Po podaniu doustnym klirens pirfenidonu wydaje się mało wysycony. W badaniu z dawką wielokrotną dotyczącym ustalenia zakresu dawek, przeprowadzonym z udziałem zdrowych starszych osób dorosłych, którym podawano dawki sięgające od 267 mg do 1335 mg trzy razy na dobę, średni klirens zmniejszył się o około 25% podczas stosowania dawek większych niż 801 mg trzy razy na dobę. Po podaniu dawki pojedynczej pirfenidonu zdrowym starszym dorosłym ochotnikom średni pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wyniósł w przybliżeniu 2,4 godziny. Około 80% doustnie podanej dawki pirfenidonu wydala się z moczem w ciągu 24 godzin po podaniu. Większość pirfenidonu jest wydalana w postaci metabolitu 5-karboksypirfenidonu (ponad 95% odzyskanego) i mniej niż 1% pirfenidonu jest wydalane w postaci niezmienionej w moczu.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności wątroby

Właściwości farmakokinetyczne pirfenidonu i metabolitu 5-karboksypirfenidonu porównano u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w klasyfikacji Childa-Pugha) i u osób z prawidłową czynnością wątroby. Wykazano, że u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby doszło do średniego 60% wzrostu ekspozycji na pirfenidon po podaniu dawki pojedynczej 801 mg pirfenidonu (3 x kapsułka 267 mg). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego pirfenidon należy stosować ostrożnie i należy prowadzić ścisłą obserwację pacjentów pod kątem objawów toksyczności, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania znanego inhibitora CYP1A2 (patrz punkty 4.2 i 4.4). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i krańcową niewydolnością wątroby pirfenidon jest przeciwwskazany (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych pirfenidonu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do ciężkiego w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Substancja macierzysta jest w przeważającej większości metabolizowana do 5-karboksypirfenidonu. Średnia (SD) wartość pola pod krzywą $AUC_{0-\infty}$ 5-karboksypirfenidonu była istotnie większa w grupach pacjentów z umiarkowanymi ($p = 0,009$) i ciężkimi ($p < 0,0001$) zaburzeniami czynności nerek niż w grupie pacjentów z prawidłową czynnością nerek, odpowiednio 100 (26,3) mg•h/l i 168 (67,4) mg•h/l w porównaniu do 28,7 (4,99) mg•h/l.

Zaburzenie czynności nerek	Dane statystyczne	AUC _{0-∞} (mg·h/l)	
		Pirfenidon	5-karboksypirfenidon
Prawidłowa czynność n = 6	Średnia (SD) Mediana (25–75)	42,6 (17,9) 42,0 (33,1–55,6)	28,7 (4,99) 30,8 (24,1–32,1)
Łagodne n = 6	Średnia (SD) Mediana (25–75)	59,1 (21,5) 51,6 (43,7–80,3)	49,3 ^a (14,6) 43,0 (38,8–56,8)
Umiarkowane n = 6	Średnia (SD) Mediana (25–75)	63,5 (19,5) 66,7 (47,7–76,7)	100 ^b (26,3) 96,3 (75,2–123)
Ciężkie n = 6	Średnia (SD) Mediana (25–75)	46,7 (10,9) 49,4 (40,7–55,8)	168 ^c (67,4) 150 (123–248)

AUC_{0-∞} = pole powierzchni pod krzywą stężenia leku w czasie od czasu zero do nieskończoności.

^a Wartość p w porównaniu z prawidłową czynnością nerek = 1,00 (porównanie parami wg Bonferroniego).

^b Wartość p w porównaniu z prawidłową czynnością nerek = 0,009 (porównanie parami wg Bonferroniego).

^c Wartość p w porównaniu z prawidłową czynnością nerek < 0,0001 (porównanie parami wg Bonferroniego).

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ekspozycja na 5-karboksypirfenidon zwiększa się co najmniej 3,5-krotnie. Nie można wykluczyć klinicznie znaczącego działania farmakodynamicznego u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek leczonych pirfenidonom. Pirfenidon należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek ($Cl_{kr} < 30$ ml/min) lub krańcową niewydolnością nerek, wymagających dializoterapii stosowanie pirfenidonu jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Analiza farmakokinetyki w populacji z 4 badań z udziałem zdrowych ochotników lub pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i jednego badania z udziałem pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc wykazała brak klinicznie istotnego wpływu wieku, płci czy masy ciała na właściwości farmakokinetyczne pirfenidonu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym obserwowano zwiększenie masy wątroby u myszy, szczurów i psów, czemu często towarzyszył centralnozrazikowy przerost wątroby. Po przerwaniu leczenia obserwowano odwracalność zmian. W badaniach działania rakotwórczego przeprowadzonych na szczurach i myszach obserwowano zwiększoną częstość występowania guzów wątroby. Te wnioski dotyczące wątroby są konsekwencją pobudzenia mikrosomalnych enzymów wątrobowych – działania, którego nie obserwowano u pacjentów leczonych pirfenidonom. Uważa się, że te odkrycia nie dotyczą ludzi.

U samic szczurów obserwowano statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania guzów macicy podczas podawania 1500 mg/kg/dobę – dawki 37-krotnie większej od dawki stosowanej u ludzi (2403 mg/dobę). Wyniki badań mechanistycznych wskazują, że występowanie guzów macicy jest prawdopodobnie związane z przewlekłym zaburzeniem równowagi hormonów płciowych, zależnym od dopaminy w mechanizmie endokrynologicznym charakterystycznym dla gatunku szczurów, a niewystępującym u ludzi.

W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję wykazano brak działań niepożądanych na płodność samców i samic czy rozwój pourodzeniowy potomstwa u szczurów, ani nie wykazano teratogenności u szczurów (w dawce 1000 mg/kg/dobę) lub u królików (w dawce 300 mg/kg/dobę). U zwierząt dochodzi do przenikania pirfenidonu i (lub) jego metabolitów przez łożysko z możliwością gromadzenia pirfenidonu i (lub) jego metabolitów w płynie owodniowym. W dużych dawkach (≥ 450 mg/kg/dobę) u szczurów dochodziło do przedłużenia cyklu rozrodczego i wysokiej częstości

występowania nieregularnych cykli. W dużych dawkach (≥ 1000 mg/kg/dobę) u szczurów dochodziło do wydłużenia czasu ciąży i zmniejszenia przeżywalności płodów. W badaniach na szczurach w okresie laktacji wykazano, że pirfenidon i (lub) jego metabolity przenikają do mleka z możliwością gromadzenia pirfenidonu i (lub) jego metabolitów w mleku.

W standardowym zestawie badań nie wykazano dowodów świadczących o mutagennym lub genotoksycznym działaniu pirfenidonu, a podczas badań ekspozycji na promieniowanie UV nie wykazano działania mutagennego. W badaniach dotyczących ekspozycji na promieniowanie UV uzyskano dodatnie wyniki testu fotoklastogennego w komórkach płuc chomika chińskiego.

Po doustnym podaniu pirfenidonu świnkom morskim narażonym na promieniowanie UVA/UVB nie obserwowano działania fototoksycznego i podrażnienia. Stosowanie filtra przeciwsłonecznego prowadziło do zmniejszenia nasilenia zmian skórnych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)
Kroskarmeloza sodowa (E 468)
Powidon (E 1201)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E 551)
Magnezu stearynian (E 572)

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy (E 1203)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol (E 1521)
Talk (E 553b)

Tabletka powlekana 267 mg

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Tabletka powlekana 534 mg

Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Tabletka powlekana 801 mg

Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste blistry z PVC/PCTFE/Aluminium

Tabletki powlekane 267 mg

Blistry zawierające 63, 90 lub 252 tabletki powlekane.

Blistry kalendarzowe zawierające 63 lub 252 tabletki powlekane.

Blistry perforowane podzielne na dawki pojedyncze zawierające 63 x 1 lub 252 x 1 tabletki powlekane.

Tabletki powlekane 534 mg

Blistry zawierające 21 lub 84 tabletki powlekane.

Blistry perforowane podzielne na dawki pojedyncze zawierające 21 x 1 tabletek powlekanych.

Tabletki powlekane 801 mg

Blistry zawierające 84, 90 lub 252 tabletki powlekane.

Blistry kalendarzowe zawierające 84 tabletki powlekane.

Blistry perforowane podzielne na dawki pojedyncze zawierające 84 x 1 tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 stycznia 2023

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny powinien dopilnować, aby w momencie wprowadzenia do obrotu wszyscy lekarze, którzy będą przepisywać produkt leczniczy Pirfenidone Viatris, byli zaopatrzeni w pakiet informacyjny zawierający:

- informację o produkcie (ChPL);
- informację dla lekarza (wykazy kontrolne dotyczące bezpieczeństwa);
- informację dla pacjenta (ulotka).

Wykazy kontrolne dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Pirfenidone Viatris powinny zawierać następujące główne informacje dotyczące czynności wątroby, polekowego uszkodzenia wątroby i nadwrażliwości na światło:

Czynność wątroby, polekowe uszkodzenie wątroby

- Pirfenidone Viatris jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub krańcową niewydolnością wątroby.
- Podczas leczenia produktem Pirfenidone Viatris może dojść do zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy.
- Testy oceny czynności wątroby należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia za pomocą produktu Pirfenidone Viatris, a następnie w regularnych odstępach.
- Każdy pacjent, u którego dojdzie do zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych podczas podawania odpowiednio dostosowanej dawki lub po przerwaniu leczenia, wymaga ścisłej obserwacji.
- U pacjentów, u których wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy uszkodzenia wątroby, należy wykonać szybką ocenę stanu klinicznego i testy czynności wątroby.

Nadwrażliwość na światło

- Należy poinformować pacjentów, że stosowanie produktu Pirfenidone Viatris może wiązać się z występowaniem reakcji nadwrażliwości na światło i że należy podjąć środki zapobiegawcze.
- Pacjentom zaleca się unikanie lub ograniczenie ekspozycji na bezpośrednie światło słoneczne (także solarium).
- Pacjenci powinni zostać pouczeni o potrzebie stosowania filtra przeciwsłonecznego, noszenia odzieży zabezpieczającej przed ekspozycją na słońce i unikania innych leków wywołujących nadwrażliwość na światło.

W informacji dla lekarzy należy zachęcić lekarzy przepisujących lek do zgłaszania ciężkich działań niepożądanych i istotnych klinicznie działań niepożądanych leku, wymagających szczególnej uwagi, takich jak:

- reakcje nadwrażliwości na światło i wysypki skórne;
- nieprawidłowe wyniki testów oceny czynności wątroby;
- polekowe uszkodzenie wątroby;
- jakiegokolwiek inne istotne klinicznie działania niepożądane leku, według oceny lekarza przepisującego lek.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pirfenidone Viatris 267 mg tabletki powlekane
pirfenidon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 267 mg pirfenidonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

Blister: 63 tabletki powlekane

Blister: 90 tabletek powlekanych

Blister: 252 tabletki powlekane

Blister kalendarzowy: 63 tabletki powlekane

Blister kalendarzowy: 252 tabletki powlekane

Perforowany blister podzielny na dawki pojedyncze: 63 x 1 tabletki powlekane

Perforowany blister podzielny na dawki pojedyncze: 252 x 1 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Pirfenidone Viartis 267 mg tabletki powlekane

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER, BLISTER KALENDARZOWY, BLISTER PODZIELNY NA DAWKI POJEDYNCZE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pirfenidone Viatris 267 mg tabletki powlekane
pirfenidon

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatris Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie doustne

[Tylko w przypadku blisterów kalendarzowych]



pn. wt. śr. czw. pt. sob. ndz.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pirfenidone Viatris 534 mg tabletki powlekane
pirfenidon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 534 mg pirfenidonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

Blister: 21 tabletek powlekanych

Blister: 84 tabletki powlekane

Perforowany blister podzielny na dawki pojedyncze: 21 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1707/008 21 tabletek
EU/1/22/1707/009 84 tabletki
EU/1/22/1707/010 21 x 1 tabletek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Pirfenidone Viatriis 534 mg tabletki powlekane

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER, BLISTER PODZIELNY NA DAWKI POJEDYNCZE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pirfenidone Viatris 534 mg tabletki powlekane
pirfenidon

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatris Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie doustne

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pirfenidone Viatris 801 mg tabletki powlekane
pirfenidon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 801 mg pirfenidonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

Blister: 84 tabletki powlekane

Blister: 90 tabletek powlekanych

Blister: 252 tabletki powlekane

Blister kalendarzowy: 84 tabletki powlekane

Perforowany blister podzielny na dawki pojedyncze: 84 x 1 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Pirfenidone Viatriis 801 mg tabletki powlekane

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER, BLISTER KALENDARZOWY, BLISTER PODZIELNY NA DAWKI POJEDYNCZE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pirfenidone Viatris 801 mg tabletki powlekane
pirfenidon

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatris Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie doustne

[Tylko w przypadku blisterów kalendarzowych]



pn. wt. śr. czw. pt. sob. ndz.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Pirfenidone Viatris 267 mg tabletki powlekane
Pirfenidone Viatris 534 mg tabletki powlekane
Pirfenidone Viatris 801 mg tabletki powlekane
pirfenidon

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.

- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Pirfenidone Viatris i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pirfenidone Viatris
3. Jak stosować lek Pirfenidone Viatris
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Pirfenidone Viatris
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Pirfenidone Viatris i w jakim celu się go stosuje

Lek Pirfenidone Viatris zawiera substancję czynną pirfenidon i jest stosowany w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc u osób dorosłych.

Idiopatyczne włóknienie płuc to choroba, w której tkanka płucna staje się obrzęknięta i z czasem bliznowacieje, w wyniku czego dochodzi do utrudnienia głębokiego oddychania. Utrudnia to właściwą pracę płuc. Lek Pirfenidone Viatris pomaga zmniejszyć bliznowacenie i obrzmienie płuc oraz pomaga lepiej oddychać.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pirfenidone Viatris

Kiedy nie stosować leku Pirfenidone Viatris

- jeśli pacjent ma uczulenie na pirfenidon lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli uprzednio u pacjenta podczas stosowania pirfenidonu wystąpił obrzęk naczynioruchowy, obejmujący objawy, takie jak obrzęk twarzy, warg i (lub) języka i który mógł być związany z trudnościami w oddychaniu lub świszczącym oddechem
- jeśli pacjent stosuje lek o nazwie fluwoksamina (stosowany w leczeniu depresji i zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego)
- w przypadku ciężkiej lub schyłkowej niewydolności wątroby
- w przypadku ciężkiej lub schyłkowej niewydolności nerek wymagającej dializoterapii.

Jeśli występuje którykolwiek z powyższych stanów, nie należy stosować leku Pirfenidone Viatris. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Pirfenidone Viatris należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- Podczas stosowania leku Pirfenidone Viatris może rozwinąć się większa wrażliwość na światło słoneczne (reakcja nadwrażliwości na światło).
Podczas stosowania leku Pirfenidone Viatris należy unikać przebywania na słońcu (także w solarium). Należy stosować filtry przeciwsłoneczne i zakrywać ramiona, nogi i głowę, aby ograniczyć ekspozycję na światło słoneczne (patrz punkt 4: Możliwe działania niepożądane).
- Nie należy stosować innych leków, takich jak antybiotyki z grupy tetracyklin (np. doksycyklina), które mogą spowodować większą wrażliwość na światło słoneczne.
- Należy powiedzieć lekarzowi o występowaniu zaburzeń czynności nerek.
- Należy powiedzieć lekarzowi o występowaniu łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby.
- Przed rozpoczęciem stosowania leku Pirfenidone Viatris i w czasie jego stosowania należy zaprzestać palenia tytoniu. Palenie tytoniu może zmniejszyć działanie leku Pirfenidone Viatris.
- Lek Pirfenidone Viatris może wywoływać zawroty głowy i zmęczenie. Należy zachować ostrożność podczas wykonywania czynności wymagających zachowania czujności i koordynacji.
- Lek Pirfenidone Viatris może powodować zmniejszenie masy ciała. Lekarz będzie kontrolować masę ciała pacjenta stosującego ten lek.
- W związku z leczeniem lekiem Pirfenidone Viatris zgłaszano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka oraz reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespołu DRESS). Należy przerwać stosowanie leku Pirfenidone Viatris i natychmiast zwrócić się do lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z objawów związanych z tymi ciężkimi reakcjami skórnymi, opisanych w punkcie 4.

Pirfenidone Viatris może powodować ciężkie zaburzenia czynności wątroby, a niektóre przypadki zakończyły się zgonem. Przed rozpoczęciem stosowania leku Pirfenidone Viatris należy wykonać badania krwi, które będą powtarzane raz w miesiącu przez pierwszych 6 miesięcy leczenia, a następnie co 3 miesiące przez cały okres stosowania leku w celu kontroli czynności wątroby. Ważne jest, aby przeprowadzać regularne testy krwi przez cały okres stosowania leku Pirfenidone Viatris.

Dzieci i młodzież

Leku Pirfenidone Viatris nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Pirfenidone Viatris a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Jest to szczególnie ważne w przypadku przyjmowania poniżej wymienionych leków, ponieważ mogą one zmieniać działanie leku Pirfenidone Viatris.

Leki, które mogą nasilać działania niepożądane leku Pirfenidone Viatris:

- enoksacyna (rodzaj antybiotyku)
- cypfloksacyna (rodzaj antybiotyku)
- amiodaron (lek stosowany w leczeniu niektórych chorób serca)
- propafenon (lek stosowany w leczeniu niektórych chorób serca)
- fluwoksamina (lek stosowany w leczeniu depresji i zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego).

Leki, które mogą osłabiać działanie leku Pirfenidone Viatris:

- omeprazol (lek stosowany w leczeniu schorzeń, takich jak niestrawność, choroba refluksowa przełyku)
- ryfampicyna (rodzaj antybiotyku).

Stosowanie leku Pirfenidone Viatris z jedzeniem i piciem

Podczas stosowania leku nie należy pić soku grejpfrutowego. Grejpfrut może zakłócać prawidłowe działanie leku Pirfenidone Viatris.

Ciąża i karmienie piersią

W ramach środków ostrożności zaleca się unikanie stosowania leku Pirfenidone Viatris, jeśli pacjentka jest w ciąży, planuje ciążę lub podejrzewa, że może być w ciąży, ponieważ możliwe ryzyko dla nienarodzonego dziecka jest nieznane.

Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku Pirfenidone Viatris. Nie wiadomo, czy Pirfenidone Viatris przenika do mleka ludzkiego, dlatego lekarz omówi z pacjentką zagrożenia i korzyści wynikające ze stosowania tego leku w okresie karmienia piersią, jeśli pacjentka zdecyduje się na karmienie piersią podczas leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać żadnych maszyn, jeśli po przyjęciu leku Pirfenidone Viatris występują zawroty głowy lub zmęczenie.

Pirfenidone Viatris zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Pirfenidone Viatris

Leczenie lekiem Pirfenidone Viatris powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza albo farmaceuty.

Lek jest zazwyczaj stosowany we wzrastających dawkach w następujący sposób:

- przez pierwsze 7 dni należy przyjmować dawkę 267 mg (1 żółtą tabletkę) 3 razy na dobę z pokarmem (łącznie 801 mg/dobę);
- od dnia 8. do 14. należy przyjmować dawkę 534 mg (2 żółte tabletki lub 1 pomarańczową tabletkę) 3 razy na dobę z pokarmem (łącznie 1602 mg/dobę);
- od dnia 15. (leczenie podtrzymujące) należy przyjmować dawkę 801 mg (3 żółte tabletki lub 1 brązową tabletkę) 3 razy na dobę z pokarmem (łącznie 2403 mg/dobę).

Zalecana dobową dawkę podtrzymującą leku Pirfenidone Viatris wynosi 801 mg (3 żółte tabletki lub 1 brązowa tabletkę) 3 razy na dobę przyjmowane z pokarmem, co daje łącznie 2403 mg/dobę.

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą, podczas lub po posiłku w celu zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych, takich jak nudności (mdłości) i zawroty głowy. Jeśli objawy utrzymują się, należy zwrócić się do lekarza.

Zmniejszanie dawki z powodu działań niepożądanych

Lekarz może zmniejszyć dawkę leku, jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane, takie jak problemy żołądkowe, wszelkie reakcje skórne na światło słoneczne lub solarium lub istotne zmiany aktywności enzymów wątrobowych.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Pirfenidone Viatris

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana liczby tabletek należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub izbą przyjęć najbliższego szpitala i zabrać ze sobą lek.

Pominięcie zastosowania leku Pirfenidone Viatris

W przypadku pominięcia dawki należy ją przyjąć jak najszybciej. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy zachować co najmniej 3-godzinny odstęp pomiędzy przyjmowanymi dawkami. W ciągu doby nie należy przyjmować więcej tabletek niż zalecana dawka dobową.

Przerwanie stosowania leku Pirfenidone Viatris

W pewnych sytuacjach lekarz prowadzący może doradzić przerwanie stosowania leku Pirfenidone Viatris. Jeśli z jakiegokolwiek przyczyny dojdzie do przerwania stosowania leku Pirfenidone Viatris przez okres dłuższy niż 14 kolejnych dni, lekarz na nowo rozpocznie leczenie od dawki 267 mg 3 razy na dobę, stopniowo zwiększając dawkę do 801 mg 3 razy na dobę.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza albo farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie przerwać stosowanie leku Pirfenidone Viatris i zgłosić się po pomoc medyczną, jeśli pacjent zauważy wystąpienie któregośkolwiek z poniższych objawów przedmiotowych lub podmiotowych:

- Obrzęk twarzy, warg i (lub) języka, swędzenie, pokrzywka, trudności w oddychaniu lub świszczący oddech, lub uczucie omdlenia. Są to objawy ciężkiej reakcji alergicznej zwanej obrzękiem naczynioruchowym lub anafilaksji.
- Żółte zabarwienie oczu lub skóry lub ciemny mocz, któremu może towarzyszyć swędzenie skóry, ból w prawej górnej części brzucha, utrata apetytu, krwawienie lub łatwiejsze niż zwykle siniaczenie, lub uczucie zmęczenia. Mogą to być objawy nieprawidłowej czynności wątroby i mogą wskazywać na uszkodzenie wątroby, które jest niezbyt częstym działaniem niepożądanym leku Pirfenidone Viatris.
- Czerwonawe, nieuniesione lub okrągłe plamy na tułowie, często z centralnie położonymi pęcherzami, łuszczeniem się skóry, owrzodzeniami jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i oczu. Te ciężkie wysypki skórne mogą być poprzedzone gorączką i objawami grypopodobnymi (zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka).
- Rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała i powiększone węzły chłonne (zespół DRESS lub zespół nadwrażliwości na lek).

Inne działania niepożądane, które mogą wystąpić

Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek działania niepożądane.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- zakażenia gardła lub dróg oddechowych prowadzących do płuc i (lub) zapalenie zatok
- nudności
- problemy żołądkowe, takie jak zarzucanie treści żołądkowej do przełyku, wymioty, zaparcia
- zmęczenie
- biegunka
- niestrawność lub rozstrój żołądka
- utrata masy ciała
- zmniejszenie apetytu
- zaburzenia snu
- ból głowy
- zawroty głowy
- duszność
- kaszel
- bóle stawów.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- zakażenia pęcherza moczowego
- uczucie senności
- zaburzenia smaku

- uderzenia gorąca
- problemy żołądkowe, takie jak uczucie wzdęcia, bóle brzucha i uczucie dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej, zgaga i gazy
- testy krwi mogą wskazywać na zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych
- reakcje skórne po przebywaniu na słońcu lub w solarium
- problemy skórne, takie jak swędzenie skóry, zaczerwienienie skóry, suchość skóry, wysypka skórna
- bóle mięśni
- uczucie osłabienia lub uczucie braku energii
- bóle w klatce piersiowej
- oparzenie słoneczne.

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- małe stężenie sodu we krwi. Może ono powodować ból głowy, zawroty głowy, dezorientację, osłabienie, skurcze mięśni lub nudności i wymioty.
- badania krwi mogą wykazać zmniejszenie liczby białych krwinek.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Pirfenidone Viatris

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego pudełku i blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten produkt medyczny nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Pirfenidone Viatris

Substancją czynną leku jest pirfenidon. Każda tabletki powlekana zawiera 267 mg, 534 mg lub 801 mg pirfenidonu.

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)

Kroskarmeloza sodowa (E 468) (patrz punkt 2 „Pirfenidone Viatris zawiera sól”)

Powidon (E 1201)

Krzemionka koloidalna bezwodna (E 551)

Magnezu stearynian (E 572)

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy (E 1203)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol (E 1521)

Talc (E 553b)

Tabletka powlekana 267 mg

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Tabletka powlekana 534 mg

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Tabletka powlekana 801 mg

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Jak wygląda lek Pirfenidone Viatris i co zawiera opakowanie

Tabletka powlekana 267 mg

Pirfenidone Viatris 267 mg tabletki powlekane są żółte, owalne, obustronnie wypukłe.

Pirfenidone Viatris jest dostępny w blisterach zawierających 63, 90 lub 252 tabletki powlekane, blisterach kalendarzowych zawierających 63 lub 252 tabletki powlekane, lub perforowanych blisterach podzielnych na dawki pojedyncze zawierających 63 x 1 lub 252 x 1 tabletki powlekane.

Blistry kalendarzowe 267 mg są oznaczone następującymi symbolami oraz skrótami nazw dni tygodnia, aby ułatwić pamiętanie o przyjmowaniu dawek trzy razy na dobę:



pn. wt. śr. czw. pt. sob. ndz.

Tabletka powlekana 534 mg

Pirfenidone Viatris 534 mg tabletki powlekane są pomarańczowe, owalne, obustronnie wypukłe.

Pirfenidone Viatris jest dostępny w blisterach zawierających 21 lub 84 tabletki powlekane, lub perforowanych blisterach podzielnych na dawki pojedyncze zawierających 21 x 1 tabletek powlekanych.

Tabletka powlekana 801 mg

Pirfenidone Viatris 801 mg tabletki powlekane są brązowe, owalne, obustronnie wypukłe.

Pirfenidone Viatris jest dostępny w blisterach zawierających 84, 90 lub 252 tabletki powlekane, blisterach kalendarzowych zawierających 84 tabletki powlekane, lub perforowanych blisterach podzielnych na dawki pojedyncze zawierających 84 x 1 tabletki powlekane.

Blistry kalendarzowe 801 mg są oznaczone następującymi symbolami oraz skrótami nazw dni tygodnia, aby ułatwić pamiętanie o przyjmowaniu dawek trzy razy na dobę:



pn. wt. śr. czw. pt. sob. ndz.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irlandia

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatriis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatriis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatriis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatriis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

Polska

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

France

Viatis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatis SIA

Tel: +371 676 055 80

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

Sverige

Viatis AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.