

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Pirfenidon Viatris 267 mg filmsko obložene tablete
Pirfenidon Viatris 534 mg filmsko obložene tablete
Pirfenidon Viatris 801 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Pirfenidon Viatris 267 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 267 mg pirfenidona.

Pirfenidon Viatris 534 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 534 mg pirfenidona.

Pirfenidon Viatris 801 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 801 mg pirfenidona.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Pirfenidon Viatris 267 mg filmsko obložene tablete

Pirfenidon Viatris 267 mg filmsko obložene tablete so rumene, ovalne, velike približno 13×6 mm, bikonveksne, filmsko obložene tablete z gladko površino na obeh straneh.

Pirfenidon Viatris 534 mg filmsko obložene tablete

Pirfenidon Viatris 534 mg filmsko obložene tablete so oranžne, ovalne, velike približno 16×8 mm, bikonveksne, filmsko obložene tablete z gladko površino na obeh straneh.

Pirfenidon Viatris 801 mg filmsko obložene tablete

Pirfenidon Viatris 801 mg filmsko obložene tablete so rjave, ovalne, velike približno 20×9 mm, bikonveksne, filmsko obložene tablete z gladko površino na obeh straneh.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Pirfenidon Viatris je indicirano za zdravljenje idiopatske pljučne fibroze pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Pirfenidon Viatris lahko uvede in spremlja le zdravnik specialist z izkušnjami pri diagnosticiranju in zdravljenju idiopatske pljučne fibroze.

Odmerjanje

Odrasli

Na začetku zdravljenja je treba dnevni odmerek titrirati, dokler v 14 dneh ne dosežete priporočenega dnevnega odmerka 2403 mg/dan, kot je opisano spodaj:

- 1.–7. dan: trikrat na dan po en 267-mg odmerek (801 mg/dan)
- 8.–14. dan: trikrat na dan po en 534-mg odmerek (1602 mg/dan)
- od 15. dne dalje: trikrat na dan po en 801-mg odmerek (2403 mg/dan)

Priporočeni vzdrževalni dnevni odmerek zdravila Pirfenidon Viatris je 801 mg vzet trikrat na dan skupaj s hrano, tako da skupni dnevni odmerek znaša 2403 mg/dan.

Odmerki, večji od 2403 mg/dan, niso priporočljivi pri nobenem bolniku (glejte poglavje 4.9).

Bolniki, ki izpustijo 14 ali več zaporednih dni zdravljenja z zdravilom Pirfenidon Viatris, morajo terapijo ponovno začeti, tako da izvedejo dvotedenski režim titracije, dokler ne dosežejo priporočenega dnevnega odmerka.

Če je bilo zdravljenje prekinjeno manj kot 14 zaporednih dni, lahko bolnik nadaljuje z jemanjem predhodnega priporočenega dnevnega odmerka brez titracije.

Prilagoditve odmerka in drugi napotki za varno uporabo

Učinki na prebavila

Bolnike, ki so zaradi neželenih učinkov na prebavila preobčutljivi na zdravljenje, je treba opozoriti, naj zdravilo jemljejo skupaj s hrano. Če simptomi ne popustijo, se lahko odmerek pirfenidona zmanjša na 267 mg do 534 mg dva do trikrat na dan skupaj s hrano, pri čemer naj se odmerek stopnjuje do priporočenega dnevnega odmerka, kakor dopušča preobčutljivost. Če simptomi ne izginejo, se lahko bolnikom naroči, naj za teden ali dva prekinejo zdravljenje, da simptomi izginejo.

Reakcija preobčutljivosti na svetlobo ali izpuščaj

Bolnike, ki imajo blago do zmerno reakcijo preobčutljivosti na svetlobo ali izpuščaj, je treba opozoriti, naj vsak dan uporabljajo kremo za sončenje in naj se izogibajo izpostavljanju soncu (glejte poglavje 4.4). Dnevni odmerek pirfenidona se lahko zmanjša na 801 mg (267 mg trikrat na dan). Če izpuščaj po sedmih dneh ne izgine, je treba zdravljenje z zdravilom Pirfenidon Viatris za 15 dni prekiniti, nato pa odmerek postopoma ponovno povečati do priporočenega dnevnega odmerka, tako kot v običajnem obdobju stopnjevanja odmerka.

Bolnikom z močno reakcijo preobčutljivosti na svetlobo ali izpuščajem je treba naročiti, naj prekinejo z jemanjem odmerkov in poiščejo zdravniško pomoč (glejte poglavje 4.4). Ko izpuščaj izgine, se lahko zdravilo Pirfenidon Viatris ponovno uvede, odmerek pa se do priporočenega dnevnega odmerka stopnjuje po zdravnikovi presoji.

Delovanje jeter

Če se alanin- in/ali aspartat-aminotransferaza (ALT/AST) pomembno zvišata ne glede na to, ali se zviša tudi bilirubin, je treba prilagoditi odmerek pirfenidona ali pa prekiniti zdravljenje, kot določajo smernice, navedene v poglavju 4.4.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več, odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (npr. razreda A in B po lestvici Child-Pugh) odmerka ni treba prilagajati. Ker pa se koncentracije pirfenidona v plazmi pri nekaterih posameznikih z blago do zmerno okvaro jeter lahko zvišajo, je treba pri tej populaciji zdravilo Pirfenidon Viatris uporabljati previdno. Zdravljenje z zdravilom Pirfenidon Viatris se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali končno odpovedjo jeter (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30–50 ml/min) je treba zdravilo Pirfenidon Viatris uporabljati previdno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali končno odpovedjo ledvic, pri kateri je potrebna dializa, se zdravljenje z zdravilom Pirfenidon Viatris ne sme izvajati (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Pirfenidon Viatris ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo idiopatske pljučne fibroze.

Način uporabe

Zdravilo Pirfenidon Viatris je za peroralno uporabo. Tablete je treba pogoltniti cele z vodo in skupaj s hrano, s čimer se zmanjša možnost navzee in omotice (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- angioedem zaradi pirfenidona v anamnezi (glejte poglavje 4.4),
- sočasna uporaba fluvoksamina (glejte poglavje 4.5),
- huda okvara ali končna odpoved jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.4),
- huda okvara ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali končna odpoved ledvic, pri kateri je potrebna dializa (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Delovanje jeter

Pri bolnikih, ki so se zdravili s pirfenidonom, so pogosto poročali o zvišanih aminotransferazah. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Pirfenidon Viatris je treba izvesti teste delovanja jeter (ALT, AST in bilirubin). Po začetku zdravljenja je treba te teste prvih 6 mesecev izvajati v mesečnih razmakih, nato pa vsake tri mesece (glejte poglavje 4.8).

Če je po začetku zdravljenja z zdravilom Pirfenidon Viatris pri bolniku zaznано zvišanje vrednosti aminotransferaze na vrednost > 3 do < 5 × ZMN (zgornje meje normalnih vrednosti) brez zvišanja bilirubina in brez simptomov ali znakov z zdravili povzročene okvare jeter, je treba izključiti druge vzroke, bolnika pa skrbno spremljati. Razmisliti je treba o prekinitvi jemanja drugih zdravil, povezanih z jetrno toksičnostjo. Če je klinično primerno, je treba zmanjšati odmerek zdravila Pirfenidon Viatris ali pa prekiniti njegovo jemanje. Ko so testi delovanja jeter spet v okviru normalnih vrednosti, se lahko odmerek zdravila Pirfenidon Viatris ponovno zveča do priporočenega dnevnega odmerka, če ga bolnik prenaša.

Z zdravili povzročena okvara jeter

Občasno so bila zvišanja AST in ALT povezana s sočasnimi zvišanji bilirubina. Po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih hude, z zdravili povzročene okvare jeter, vključno s posameznimi primeri s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).

Poleg priporočenega rednega izvajanja testov delovanja jeter je treba pri bolnikih, ki poročajo o simptomih, ki lahko nakazujejo na okvaro jeter, kot so utrujenost, anoreksija, nelagodje v zgornjem delu trebuha, temen urin ali zlatenica, nemudoma opraviti klinično oceno in teste delovanja jeter.

Če je pri bolniku zaznано zvišanje vrednosti aminotransferaze na vrednost > 3 do $< 5 \times \text{ZMN}$ s spremljajočo hiperbilirubinemijo ali kliničnimi znaki ali simptomi, ki nakazujejo na okvaro jeter, je treba jemanje zdravila Pirfenidon Viatris trajno ukiniti in se ga ne sme ponovno uvesti.

Če je pri bolniku zaznано zvišanje vrednosti aminotransferaze na vrednost $\geq 5 \times \text{ZMN}$, je treba jemanje zdravila Pirfenidon Viatris trajno ukiniti in se ga ne sme ponovno uvesti.

Okvara jeter

Pri osebah z zmerno okvaro jeter (npr. razred B po lestvici Child-Pugh), je bila izpostavljenost pirfenidonu večja za 60 %. Pri bolnikih s predhodno blago do zmerno okvaro jeter (npr. razred A in B po lestvici Child-Pugh), je treba zdravilo Pirfenidon Viatris uporabljati previdno, saj obstaja možnost povečane izpostavljenosti pirfenidonu. Med zdravljenjem bolnikov je potrebna posebna pozornost glede znakov toksičnih učinkov, zlasti če hkrati jemljejo znan zaviralec CYP1A2 (glejte poglavji 4.5 in 5.2). Pirfenidon ni bil preučen pri bolnikih s hudo okvaro jeter in pri teh bolnikih se zdravilo Pirfenidon Viatris ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Reakcija preobčutljivosti na svetlobo in izpuščaji

Med zdravljenjem z zdravilom Pirfenidon Viatris se je treba izogibati izpostavljanju neposredni sončni svetlobi (vključno z ultravijoličnimi svetilkami) ali pa ga kar najbolj zmanjšati. Bolnikom je treba naročiti, naj vsak dan uporabljajo kremo za sončenje, nosijo oblačila, ki ščitijo pred izpostavljenostjo soncu in se izogibajo drugim zdravilom, za katera je znano, da povzročajo preobčutljivost na svetlobo. Bolnikom je treba naročiti, naj o simptomih reakcije preobčutljivosti na svetlobo ali izpuščaja poročajo svojemu zdravniku. Hude reakcije preobčutljivosti na svetlobo so občasne. V primerih blage do hude reakcije preobčutljivosti na svetlobo ali izpuščaja bo morda treba prilagoditi odmere ali pa začasno prekiniti zdravljenje (glejte poglavje 4.2).

Hude kožne reakcije

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Pirfenidon Viatris so po prihodu zdravila na trg poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS), toksični epidermalni nekrolizi (TEN) in reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), ki so lahko življenje ogrožajoči ali smrtni. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z zdravilom Pirfenidon Viatris takoj prekiniti. Če se je pri bolniku ob uporabi zdravila Pirfenidon Viatris pojavil SJS, TEN ali DRESS, se zdravljenje z zdravilom Pirfenidon Viatris ne sme ponovno začeti in ga je treba dokončno ukiniti.

Angioedem/anafilaksija

V povezavi z uporabo pirfenidona obstajajo v obdobju trženja zdravila poročila o angioedemu (nekatera resna), kot so oteklost obraza, ustnic in/ali jezika, ki so lahko povezana s težkim dihanjem ali sopenjem. Prejeli so tudi poročila o anafilaktičnih reakcijah. Pri bolnikih, pri katerih se po uporabi pirfenidona pojavijo znaki ali simptomi angioedema ali hudih alergijskih reakcij je treba zdravljenje takoj prekiniti. Bolnike z angioedemom ali hudimi alergijskimi reakcijami je treba obravnavati v skladu s standardno nego. Zdravila Pirfenidon Viatris se ne sme uporabljati pri bolnikih z angioedemom ali preobčutljivostjo na zdravilo Pirfenidon Viatris v anamnezi (glejte poglavje 4.3).

Omotica

Pri bolnikih, ki so jemali pirfenidon, so poročali o omotici. Bolniki morajo zato vedeti, kakšen je njihov odziv na to zdravilo, preden se začnejo ukvarjati z dejavnostmi, ki zahtevajo mentalno pozornost ali koordinacijo (glejte poglavje 4.7). V kliničnih študijah je večina bolnikov, ki so doživeli omotico, to doživela samo enkrat, najpogosteje pa so ti dogodki izginili po povprečno 22 dneh. Če omotica ne poneha ali postane močnejša, bo morda treba prilagoditi odmerek ali celo prekiniti jemanje zdravila Pirfenidon Viatris.

Utrujenost

Pri bolnikih, ki so jemali pirfenidon, so poročali o utrujenosti. Bolniki morajo zato vedeti, kakšen je njihov odziv na to zdravilo, preden se začnejo ukvarjati z dejavnostmi, ki zahtevajo mentalno pozornost ali koordinacijo (glejte poglavje 4.7).

Izguba telesne mase

Pri bolnikih, ki so se zdravili s pirfenidonom, so poročali o izgubi telesne mase (glejte poglavje 4.8). Zdravniki naj spremljajo bolnikovo telesno maso in ga po potrebi vzpodbujajo k povečanju vnosa kalorij, kadar je izguba telesne mase klinično pomembna.

Hiponatriemija

Pri bolnikih, ki so se zdravili s pirfenidonom, so poročali o hiponatriemiji (glejte poglavje 4.8). Ker so simptomi hiponatriemije lahko blagi in prikriti ob prisotnosti sočasnih obolenj, je priporočljivo redno spremljanje ustreznih laboratorijskih parametrov, zlasti ob prisotnosti evokativnih znakov in simptomov, kot so navzea, glavobol ali omotica.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Približno 70–80 % pirfenidona se presnavlja preko CYP1A2, medtem ko drugi izoencimi CYP, vključno s CYP2C9, 2C19, 2D6 in 2E1, k presnovi pirfenidona prispevajo manj.

Uživanje grenivkega soka je povezano z zaviranjem CYP1A2 in se mu je treba med zdravljenjem s pirfenidonom izogibati.

Fluvoksamin in zaviralci CYP1A2

V študiji faze I je sočasna uporaba pirfenidona in fluvoksamina (močnega zaviralca CYP1A2 z zaviralnim učinkom na druge izoencime CYP [CYP2C9, 2C19 in 2D6]) povzročila štirikratno povišanje izpostavljenosti pirfenidonu pri nekadilcih.

Zdravilo Pirfenidon Viatris je kontraindicirano pri bolnikih, ki sočasno uporabljajo fluvoksamin (glejte poglavje 4.3); jemanje fluvoksamina je treba opustiti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Pirfenidon Viatris, med zdravljenjem s tem zdravilom pa se mu je treba izogibati, saj zmanjšuje očistek pirfenidona. Med zdravljenjem s pirfenidonom se je treba izogibati drugim zdravljenjem, ki zavirajo CYP1A2 in enega ali več izoencimov CYP, ki so vključeni v presnovo pirfenidona (npr. CYP2C9, 2C19 in 2D6).

In vitro in *in vivo* ekstrapolacije kažejo, da imajo močni in selektivni zaviralci CYP1A2 (npr. enoksacin) potencial za povečanje izpostavljenosti pirfenidonu za približno 2 do 4-krat. Če se sočasni

uporabi zdravila Pirfenidon Viatris ter močnega in selektivnega zaviralca CYP1A2 ni mogoče izogniti, je potrebno zmanjšati dnevni odmerek pirfenidona na 801 mg (267 mg trikrat na dan). Bolnike je potrebno skrbno spremljati zaradi pojava neželenih učinkov, povezanih s terapijo z zdravilom Pirfenidon Viatris. Prekinite zdravljenje z zdravilom Pirfenidon Viatris, če je to potrebno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Sočasno dajanje pirfenidona in 750 mg ciprofloksacina (zmerne inhibitorja CYP1A2) je povečalo izpostavljenost pirfenidonu za 81 %. Če se ciprofloksacinu v odmerku 750 mg dvakrat na dan ni mogoče izogniti, je potrebno zmanjšati dnevni odmerek pirfenidona na 1602 mg (534 mg trikrat na dan). Zdravilo Pirfenidon Viatris je treba ob sočasni uporabi ciprofloksacina v odmerkih 250 mg ali 500 mg enkrat ali dvakrat na dan uporabljati previdno.

Zdravilo Pirfenidon Viatris je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki se zdravijo z drugimi zmernimi zaviralci CYP1A2 (npr. amiodaronom, propafenonom).

Posebna previdnost je potrebna tudi, če se zaviralci CYP1A2 uporabljajo sočasno z močnimi zaviralci enega ali več drugih izoencimov, vključenih v presnovo pirfenidona, na primer CYP2C9 (npr. amiodaron, flukonazol), 2C19 (npr. kloramfenikol) in 2D6 (npr. fluoksetin, paroksetin).

Kajenje in induktorji CYP1A2

Študija faze I medsebojnega delovanja je ovrednotila učinek kajenja cigaret (induktorja CYP1A2) na farmakokinetiko pirfenidona. Izpostavljenost pirfenidonu je bila pri kadilcih enaka 50 % izpostavljenosti, ki so jo opazili pri nekadilcih. Kajenje lahko sproži tvorbo jetrnih encimov in tako poveča očistek zdravila in zmanjša izpostavljenost. Med zdravljenjem z zdravilom Pirfenidon Viatris se je zaradi opažene povezave med kajenjem in možnostjo, da kajenje sproži tvorbo encimov CYP1A2, treba izogibati sočasni uporabi močnih induktorjev CYP1A2, vključno s kajenjem. Bolnike je treba vzpodbuditi, da pred zdravljenjem s pirfenidonom in med njim prenehajo uporabljati močne induktorje CYP1A2 in kaditi.

Če so induktorji CYP1A2 zmerni (npr. omeprazol), lahko sočasna uporaba teoretično povzroči znižanje koncentracij pirfenidona v plazmi.

Sočasna uporaba zdravil, ki delujejo kot močni induktorji CYP1A2 in drugih izoencimov CYP, vključenih v presnovo pirfenidona (npr. rifampicina), lahko pomembno zniža koncentracije pirfenidona v plazmi. Če je le mogoče, se je treba tem zdravilom izogibati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi pirfenidona pri nosečnicah.

Pri živalih pride do prenosa pirfenidona in/ali njegovih presnovkov prek placente, zato obstaja možnost kopičenja pirfenidona in/ali njegovih presnovkov v plodovnici.

Pri podganah se je pri velikih odmerkih (≥ 1000 mg/kg/dan) čas brejosti podaljšal, sposobnost ploda za preživetje pa zmanjšala.

Kot varnostni ukrep je priporočljivo izogibanje uporabi zdravila Pirfenidon Viatris med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se pirfenidon oz. njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakokinetični podatki pri živalih, kažejo izločanje pirfenidona in/ali njegovih presnovkov v mleko, zato obstaja možnost kopičenja pirfenidona in/ali njegovih presnovkov v mleku (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega otroka ni možno izključiti.

Pri odločitvi o prekinitvi dojenja ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom Pirfenidon Viatris je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom Pirfenidon Viatris za mater.

Plodnost

V predkliničnih študijah niso opazili nobenih neželenih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Pirfenidon Viatris lahko povzroči omotico in utrujenost, ki imata lahko zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, zato morajo biti bolniki, ki vozijo ali upravljajo stroje, v primeru pojava teh simptomov previdni.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Med izkušnjami kliničnih študij s pirfenidonom pri odmerku 2403 mg/dan v primerjavi s placebom so kot o neželenih učinkih najpogostejše poročali o slabosti (32,4 % v primerjavi z 12,2 %), izpuščaju (26,2 % v primerjavi s 7,7 %), driski (18,8 % v primerjavi s 14,4 %), utrujenosti (18,5 % v primerjavi z 10,4 %), dispepsiji (16,1 % v primerjavi s 5,0 %), zmanjšanim apetitu (20,7 % v primerjavi z 8,0 %), glavobolu (10,1 % v primerjavi s 7,7 %), in reakciji preobčutljivosti na svetlobo (9,3 % v primerjavi z 1,1 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Varnost pirfenidona je bila ovrednotena v kliničnih študijah, ki so vključevale 1650 prostovoljcev in bolnikov. V odprtih študijah so preučevali več kot 170 bolnikov več kot pet let, nekatere tudi do 10 let.

V preglednici 1 so prikazani neželeni učinki, ki so bili v združenih podatkih iz treh ključnih študij faze III poročani s pogostnostjo ≥ 2 % pri 623 bolnikih, ki so prejeli pirfenidon v priporočenem odmerku 2403 mg/dan. Neželeni učinki iz izkušenj v obdobju trženja so prav tako navedeni v preglednici 1. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih, znotraj vsake od razvrstitev pogostnosti [zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), neznana pogostnost (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)] pa so navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Neželeni učinki po organskih sistemih in pogostnosti MedDRA

Infekcijske in parazitske bolezni	
Zelo pogosti	okužbe zgornjih dihal
Pogosti	okužbe sečil
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Občasni	agranulocitoza ¹
Bolezni imunskega sistema	
Občasni	angioedem ¹
Neznana pogostnost	anafilaksija ¹
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti	zmanjšanje telesne mase, zmanjšan apetit
Občasni	hiponatriemija ¹
Psihiatrične motnje	
Zelo pogosti	nespečnost

Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	glavobol, omotica
Pogosti	zaspanost, disgevizija, letargija
Žilne bolezni	
Pogosti	vročinski oblivi
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Zelo pogosti	dispneja, kašelj
Pogosti	produktivni kašelj
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	dispepsija, navzea, driska, gastroezofagealna refluksna bolezen, bruhanje, zaprtje
Pogosti	napetost trebušne stene, nelagodje v trebuhu, bolečine v trebuhu, bolečina v zgornjem delu trebuha, nelagodje v želodcu, gastritis, vetrovi
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti	zvišana vrednost ALT, zvišana vrednost AST, zvišana vrednost gama-glutamil-transferaze
Občasni	zvišana skupna vrednost bilirubina v serumu v kombinaciji z zvišanima vrednostma ALT in AST ¹ , z zdravili povzročena okvara jeter ²
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti	izpuščaj
Pogosti	reakcija preobčutljivosti na svetlobo, srbečica, eritem, suha koža, eritematozni izpuščaj, makularni izpuščaj, srbeči izpuščaj
Neznana pogostnost	Stevens-Johnsonov sindrom ¹ ; toksična epidermalna nekroliza ¹ ; reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) ¹
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti	artralgija
Pogosti	mialgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti	utrujenost
Pogosti	astenija, bolečine v prsnem košu, ki niso povezane s srcem
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
Pogosti	sončne opekline

¹ opredeljeno med spremljanjem po prihodu zdravila na trg (glejte poglavje 4.4)

² Med spremljanjem po prihodu zdravila na trg so zabeležili primere hude, z zdravili povzročene okvare jeter, vključno s poročili s smrtnim izidom (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Za izpostavljenost prilagojene analize združenih kliničnih preskušanj pri idiopatski pljučni fibrozi so potrdile, da se varnost in prenašanje pirfenidona pri bolnikih z napredovalo idiopatsko pljučno fibrozo (n = 366) skladata z varnostjo in prenašanjem pri bolnikih z idiopatsko pljučno fibrozo, ki nimajo napredovale bolezni (n = 942).

Opis izbranih neželenih učinkov

Zmanjšan apetit

Med ključnimi kliničnimi preskušanji so bili primeri zmanjšane apetita lahko obvladljivi in na splošno niso imeli večjih posledic. Občasno so bili primeri zmanjšane apetita povezani s precejšnjo izgubo telesne mase in so zahtevali zdravniško pomoč.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Kliničnih izkušenj s prevelikim odmerjanjem je malo. Zdravi odrasli prostovoljci so v 12-dnevnem obdobju stopnjevanja odmerka prejeli več odmerkov pirfenidona dnevno, pri čemer je celotni odmerek znašal 4806 mg/dan v obliki šestih 267-miligramskih kapsul trikrat na dan. Neželeni učinki so bili blagi, prehodni in skladni z najpogostejše navedenimi neželenimi učinki pirfenidona.

Ob sumu na preveliko odmerjanje je treba nuditi podporno zdravstveno nego, ki mora vključevati tudi spremljanje življenjskih znakov in skrbno spremljanje kliničnega stanja bolnika.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunosupresivi, drugi imunosupresivi, oznaka ATC: L04AX05

Mehanizem delovanja pirfenidona še ni bil popolnoma znan. Razpoložljivi podatki kažejo, da pirfenidon izraža protifibrotične in protivnetne lastnosti v različnih sistemih *in vitro* in živalskih modelih pljučne fibroze (fibroze, povzročene z bleomicinom in presadkom).

Idiopatska pljučna fibroza je kronična fibrotična in vnetna pljučna bolezen, na katero vplivata sinteza in sproščanje pro-vnetnih citokinov, vključno z dejavnikom tumorske nekroze alfa (TNF- α) in interleukinom-1-beta (IL-1 β). Dokazano je, da pirfenidon zmanjšuje kopičenje vnetnih celic, nastalih kot odgovor na različne stimuluse.

Pirfenidon zmanjšuje proliferacijo fibroblastov, tvorjenje s fibrozo povezanih beljakovin in citokinov ter povečano biosintezo in nastajanje ekstracelularnega prostora, ki sta odziv na rastne dejavnike citokinov, na primer na transformirajoči rastni dejavnik beta (TGF- β) in trombocitni rastni dejavnik (PDGF).

Klinična učinkovitost

Klinično učinkovitost pirfenidona pri bolnikih z idiopatsko pljučno fibrozo so preučevali v štirih multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih in s placebom nadzorovanih študijah faze III. Tri od študij faze III (PIPF-004, PIPF-006 in PIPF-016) so bile mednarodne, eno (SP3) pa so izvedli na Japonskem.

V študijah PIPF-004 in PIPF-006 so primerjali zdravljenje s pirfenidonom v odmerku 2403 mg/dan s placebom. Študiji sta bili z nekaj izjemami, na primer s skupino, ki je v študiji PIPF-004 dobivala srednje velik odmerek (1197 mg/dan), po zasnovi skoraj identični. V obeh se je zdravilo dajalo trikrat na dan najmanj 72 tednov. Primarni cilj obeh študij je bila sprememba v 72. tednu glede na izhodiščno vrednost v odstotkih predvidene forsirane vitalne kapacitete (FVC – forced vital capacity). V kombinirani populaciji študij PIPF-004 in PIPF-006, ki je bila zdravljena z odmerkom 2403 mg/dan in je obsegala 692 bolnikov, je bil mediani izhodiščni odstotek predvidene FVC v skupini s pirfenidonom 73,9 % in v skupini s placebom 72,0 % (razpon: 50–123 % v prvi, 48–138 % v drugi), mediani izhodiščni odstotek predvidene difuzijske kapacitete za CO (DL_{CO} - carbon monoxide diffusing capacity) pa je bil v skupini s pirfenidonom 45,1 % in v skupini s placebom 45,6 % (razpon: 25–81 % v prvi, 21–94 % v drugi). V študiji PIPF-004 je imelo izhodiščni odstotek predvidene FVC pod 50 % in/ali predvidene DL_{CO} pod 35 % 2,4 % bolnikov v skupini s pirfenidonom in 2,1 % bolnikov v

skupini s placebom. V študiji PIPF-006 je imelo izhodiščni odstotek predvidene FVC pod 50 % in/ali predvidene DL_{CO} pod 35 % 1,0 % bolnikov v skupini s pirfenidonom in 1,4 % bolnikov v skupini s placebom.

V študiji PIPF-004 je bil pri bolnikih, ki so prejeli pirfenidon (n = 174), padec v odstotkih predvidene FVC glede na izhodiščno vrednost v 72. tednu pomembno zmanjšan v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (n = 174, p = 0,001, rang ANCOVA). Zdravljenje s pirfenidonom je tudi pomembno zmanjšalo padec v odstotkih predvidene FVC v 24. tednu (p = 0,014), 36. tednu (p < 0,001), 48. tednu (p < 0,001) in 60. tednu (p < 0,001) glede na izhodiščno vrednost. V 72. tednu so padec v odstotkih predvidene FVC glede na izhodiščno vrednost ≥ 10 % (prag, ki kaže tveganje umrljivosti pri idiopatski pljučni fibrozi) opazili pri 20 % bolnikov, ki so prejeli pirfenidon, v primerjavi s 35 % tistih, ki so prejeli placebo (preglednica 2).

Preglednica 2 Kategorična ocena sprememb do 72. tedna glede na izhodiščno vrednost v odstotkih predvidene FVC v študiji PIPF-004

	pirfenidon 2403 mg na dan (n = 174)	placebo (n = 174)
zmanjšanje za ≥ 10 % ali smrt ali presaditev pljuč	35 (20 %)	60 (34 %)
zmanjšanje za manj kot 10 %	97 (56 %)	90 (52 %)
brez zmanjšanja (sprememba FVC > 0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)

Čeprav med bolniki, ki so prejeli pirfenidon, in tistimi, ki so prejeli placebo, ni bilo razlik pri spremembi od izhodiščne vrednosti do 72. tedna glede prehojene razdalje v šestminutnem testu hoje (6MWT) s predhodno določenim rangom ANCOVA, se je v *ad hoc* analizi pri 37 % bolnikov, ki so prejeli pirfenidon, pri šestminutnem testu hoje pokazal padec razdalje ≥ 50 m v primerjavi s 47 % tistih, ki so prejeli placebo v študiji PIPF-004.

V študiji PIPF-006 zdravljenje s pirfenidonom (n = 171) ni zmanjšalo padca odstotka predvidene FVC v 72. tednu glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s placebom (n = 173, p = 0,501). Vendar pa je zdravljenje s pirfenidonom zmanjšalo padec v odstotkih predvidene FVC v 24. tednu (p < 0,001), 36. tednu (p = 0,011) in 48. tednu (p = 0,005) glede na izhodiščno vrednost. V 72. tednu je bil zaznan padec v odstotkih predvidene FVC ≥ 10 % pri 23 % bolnikov, ki so prejeli pirfenidon, in pri 27 % tistih, ki so prejeli placebo (preglednica 3).

Preglednica 3 Kategorična ocena sprememb do 72. tedna glede na izhodiščno vrednost v odstotkih predvidene FVC v študiji PIPF-006

	pirfenidon 2403 mg na dan (n = 171)	placebo (n = 173)
zmanjšanje za ≥ 10 % ali smrt ali presaditev pljuč	39 (23 %)	46 (27 %)
Zmanjšanje za manj kot 10 %	88 (52 %)	89 (51 %)
brez zmanjšanja (sprememba FVC > 0 %)	44 (26 %)	38 (22 %)

V študiji PIPF-006 je bil padec razdalje pri šestminutnem testu hoje v 72. tednu glede na izhodiščno vrednost pomembno zmanjšan v primerjavi s placebom (p < 0,001, rang ANCOVA). Poleg tega se je v *ad hoc* analizi v študiji PIPF-006 razdalja pri šestminutnem testu hoje pri 33 % bolnikov, ki so prejeli pirfenidon, zmanjšala za ≥ 50 m v primerjavi s 47 % tistih, ki so prejeli placebo.

V združeni analizi preživetja je bila v študijah PIPF-004 in PIPF-006 stopnja umrljivosti v skupini, ki je prejela pirfenidon v odmerku 2403 mg/dan, enaka 7,8 %, pri tisti s placebom pa 9,8 % (HR 0,77 [95-odstotni interval zaupanja, 0,47–1,28]).

V študiji PIPF-016 so primerjali zdravljenje s pirfenidonom 2403 mg/dan s placebom. Zdravilo so dajali trikrat na dan 52 tednov. Primarni cilj je bila sprememba v 52. tednu glede na izhodiščno

vrednost v odstotkih predvidene FVC. Od skupaj 555 bolnikov je bil mediani izhodiščni odstotek predvidene FVC 68 % (razpon: 48–91 %) in mediani izhodiščni odstotek predvidene DL_{CO} 42 % (razpon: 27–170 %). Dva odstotka bolnikov je imelo ob izhodišču odstotek predvidene FVC pod 50 %, 21 % bolnikov pa je imelo odstotek predvidene DL_{CO} pod 35 %.

V študiji PIPF–016 je bil pri bolnikih, ki so prejeli pirfenidon (n = 278), padec v odstotkih predvidene FVC glede na izhodiščno vrednost v 52. tednu zdravljenja pomembno zmanjšan v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (n = 277; p < 0,000001, rang ANCOVA). Zdravljenje s pirfenidonom je tudi pomembno zmanjšalo padec v odstotkih predvidene FVC v 13. tednu (p < 0,000001), 26. tednu (p < 0,000001) in 39. tednu (p = 0,000002) glede na izhodiščno vrednost. V 52. tednu so padec v odstotkih predvidene FVC glede na izhodiščno vrednost ≥ 10 % ali smrt opazili pri 17 % bolnikov, ki so prejeli pirfenidon, v primerjavi z 32 % pri tistih, ki so prejeli placebo (Preglednica 4).

Preglednica 4 Kategorična ocena sprememb do 52. tedna glede na izhodiščno vrednost v odstotkih predvidene FVC v študiji PIPF–016

	pirfenidon 2403 mg/dan (n = 278)	placebo (n = 277)
zmanjšanje za ≥ 10 % ali smrt	46 (17 %)	88 (32 %)
zmanjšanje za manj kot 10 %	169 (61 %)	162 (58 %)
brez zmanjšanja (sprememba FVC > 0 %)	63 (23 %)	27 (10 %)

V študiji PIPF–016 se je razdalja, prehojena v šestminutnem testu hoje v 52. tednu, glede na izhodiščno vrednost značilno manj zmanjšala pri bolnikih, ki so dobivali pirfenidon, v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo (p = 0,036, rang ANCOVA); pri 26 % bolnikov, ki so dobivali pirfenidon, se je razdalja v šestminutnem testu hoje zmanjšala za ≥ 50 m v primerjavi s 36 % bolnikov, ki so dobivali placebo.

V vnaprej določeni združeni analizi študij PIPF–016, PIPF–004 in PIPF–006 je bila v 12. mesecu smrtnost zaradi vseh razlogov značilno manjša v skupini, ki je dobivala pirfenidon 2403 mg/dan (3,5 %, 22 od 623 bolnikov) v primerjavi s skupino, ki je dobivala placebo (6,7 %, 42 od 624 bolnikov), kar je povzročilo 48-odstotno zmanjšanje tveganja smrtnosti zaradi vseh razlogov v prvih 12 mesecih (HR 0,52 [95-odstotni interval zaupanja, 0,31–0,87], p = 0,0107, test log-rang).

Študija (SP3), ki je vključevala japonske bolnike, je primerjala pirfenidon v odmerku 1800 mg/dan (kar je v okviru normalizirane porazdelitve telesne mase primerljivo z odmerkom 2403 mg/dan pri populacijah ZDA in Evrope, ki sta jih vključevali študiji PIPF–004/006) s placebom (n = 110 oz. n = 109). Zdravljenje s pirfenidonom je pomembno zmanjšalo povprečni padec vitalne kapacitete (VC) v 52. tednu (primarni cilj) v primerjavi s placebom ($-0,09 \pm 0,02$ l v primerjavi z $-0,16 \pm 0,02$ l, p = 0,042).

Bolniki z idiopatsko pljučno fibrozo in napredovalo okvaro pljučne funkcije

V združenih *post hoc* analizah študij PIPF–004, PIPF–006 in PIPF–016 v populaciji z napredovalo idiopatsko pljučno fibrozo (n = 170) in izhodiščno FVC < 50 % in/ali izhodiščno Dlco < 35 %, je bil letni upad FVC med prejemniki pirfenidona (n = 90) –150,9 ml in med prejemniki placeba (n = 80) –277,6 ml.

MA29957 je bilo podporno 52-tedensko multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano klinično preskušanje faze IIb pri bolnikih z idiopatsko pljučno fibrozo ter napredovalo okvaro pljučne funkcije (Dlco < 40 % predvidene) in velikim tveganjem za pljučno hipertenzijo 3. stopnje. V tem preskušanju je imelo 89 bolnikov, zdravljenih s pirfenidonom v monoterapiji, podoben upad FVC kot ga je pri prejemnikih pirfenidona pokazala *post hoc* analiza združenih preskušanj faze III PIPF–004, PIPF–006 in PIPF–016.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje pirfenidon, za vse podskupine pediatrične populacije za idiopatsko pljučno fibrozo. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Z jemanjem pirfenidona v obliki kapsul skupaj s hrano se zelo zmanjša vrednost C_{max} (za 50 %), učinek na vrednost AUC pa je manjši, kot če je zaužit na prazen želodec. Po peroralnem dajanju enkratnega 801-miligramskega odmerka zdravim starejšim odraslim prostovoljcem (50–66 let) na poln želodec se je absorpcija pirfenidona upočasnila, vrednost AUC na poln želodec pa je bila približno 80–85 % vrednosti AUC, opažene pri jemanju na prazen želodec. Bioekvivalenca je bila dokazana na tešče, primerjali pa so 801-mg tableto s tremi 267-mg kapsulami. Na poln želodec so bile za 801-mg tableto v primerjavi s tremi 267-mg kapsulami na podlagi meritev AUC bioekvivalenčne zahteve izpolnjene, medtem ko so 90-% intervali zaupanja za C_{max} (108,26–125,60 %) nekoliko presegli zgornjo standardno bioekvivalenčno mejo (90-% IZ: 80,00–125,00 %). Učinek hrane na AUC pirfenidona po peroralnem vnosu je bil med oblikama tablet in kapsul enakovreden. Jemanje obeh farmacevtskih oblik s hrano je v primerjavi z jemanjem na tešče zmanjšalo C_{max} pirfenidona; tableta pirfenidona je zmanjšala C_{max} nekoliko manj (za 40 %) kot kapsule pirfenidona (za 50 %). Pri osebah, ki so imele poln želodec, je bila v primerjavi s skupino, ki je bila tešča, pojavnost neželenih učinkov (slabosti in omotice) manjša. Zato je priporočljivo, da se pirfenidon jemlje s hrano, saj to zmanjša pojavnost slabosti in omotice.

Absolutna biološka uporabnost pirfenidona pri ljudeh ni bila ugotovljena.

Porazdelitev

Pirfenidon se veže na beljakovine človeške plazme, predvsem na serumski albumin. Skupna povprečna vezava je znašala od 50 % do 58 % pri koncentracijah, kakršne so opazovali v kliničnih študijah (od 1 do 100 µg/ml). Navidezni srednji volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja po peroralni uporabi je približno 70 l, kar kaže, da je porazdelitev pirfenidona v tkivih zmerna.

Biotransformacija

Okoli 70–80 % pirfenidona se presnavlja preko CYP1A2, medtem ko drugi izoencimi CYP, vključno s CYP2C9, 2C19, 2D6 in 2E1, k presnovi pirfenidona prispevajo manj. Podatki *in vitro* kažejo na določeno farmakološko pomembno aktivnost glavnega presnovka (5-karboksi-pirfenidona) pri koncentracijah, ki presegajo največje plazemske koncentracije pri bolnikih z idiopatsko pljučno fibrozo. To lahko postane klinično pomembno pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic, kjer se izpostavljenost 5-karboksi-pirfenidonu v plazmi poveča.

Izločanje

Kaže, da je peroralni očistek pirfenidona zmerno saturabilen. V študiji z več različnimi odmerki pri zdravih starejših odraslih, pri katerih so uporabljeni odmerki znašali od 267 mg do 1335 mg trikrat na dan, se je srednja vrednost očistka pri odmerkih, višjih od 801 mg trikrat na dan, znižala za približno 25 %. Po uporabi enega odmerka pirfenidona pri zdravih starejših odraslih je bila navidezna povprečna končna eliminacijska razpolovna doba približno 2,4 ure. Približno 80 % peroralno zaužitega odmerka pirfenidona se izloči s sečem v 24 urah od prejetja. Večina pirfenidona se izloči kot presnovek 5-karboksi-pirfenidona (> 95 % izločenega), manj kot 1 % pirfenidona pa se izloči nespremenjenega s sečem.

Posebne skupine

Okvara jeter

Narejena je bila primerjava farmakokinetike pirfenidona in presnovka 5-karboksi-pirfenidona pri osebah z zmerno okvaro jeter (razred B po lestvici Child-Pugh) in pri osebah z normalnim delovanjem jeter. Rezultati so pokazali, da se je pri bolnikih z zmerno okvaro jeter po enem odmerku pirfenidona, ki je znašal 801 mg (3 kapsule po 267 mg), izpostavljenost pirfenidonu povprečno zvišala za 60 %. Pirfenidon je treba pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter uporabljati previdno, med njihovim zdravljenjem pa je potrebna posebna pozornost glede znakov toksičnih učinkov, zlasti če hkrati jemljejo znan zaviralec CYP1A2 (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pirfenidon je kontraindiciran pri hudi okvari jeter ali končni odpovedi jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic ni bilo opaženih klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki pirfenidona v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic. Izhodiščna spojina se v glavnem presnovi v 5-karboksi-pirfenidon. Srednja vrednost (SD) $AUC_{0-\infty}$ 5-karboksi-pirfenidona je bila značilno večja v skupinah z zmerno (100 (26,3) mg·h/l; $p = 0,009$) in hudo (168 (67,4) mg·h/l; $p < 0,0001$) okvaro ledvic kot v skupini z normalnim delovanjem ledvic (28,7 (4,99) mg·h/l).

Okvara ledvic (skupine)	Statistika	$AUC_{0-\infty}$ (mg·h/l)	
		Pirfenidon	5-karboksi-pirfenidon
Normalno n = 6	srednja vrednost (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	mediana (25.–75.)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Blaga n = 6	srednja vrednost (SD)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	mediana (25.–75.)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Zmerna n = 6	srednja vrednost (SD)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	mediana (25.–75.)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Huda n = 6	srednja vrednost (SD)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	mediana (25.–75.)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

$AUC_{0-\infty}$ = površina pod krivuljo koncentracija-čas od časa nič do neskončnosti

^a p-vrednost glede na Normalno = 1,00 (parna primerjava po Bonferoniju)

^b p-vrednost glede na Normalno = 0,009 (parna primerjava po Bonferoniju)

^c p-vrednost glede na Normalno < 0,0001 (parna primerjava po Bonferoniju)

Izpostavljenost 5-karboksi-pirfenidonu se pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic poveča 3,5-krat ali več. Klinično pomembne farmakodinamične aktivnosti presnovka pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic ni mogoče izključiti. Pri bolnikih z blago okvaro ledvic, ki prejemajo pirfenidon, odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je treba pirfenidon uporabljati previdno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali končno odpovedjo ledvic, pri kateri je potrebna dializa, je uporaba pirfenidona kontraindicirana (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Analiza populacijske farmakokinetike iz štirih študij z zdravimi osebami ali osebami z okvarjenim delovanjem ledvic in iz ene študije z bolniki, ki so imeli idiopatsko pljučno fibrozo, ni pokazala klinično pomembnega vpliva starosti, spola ali telesne velikosti na farmakokinetiko pirfenidona.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V raziskavah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so pri miših, podganah in psih opazili povečanje jeter, ki ga je pogosto spremljala centrolobularna hipertrofija jeter. Po prekinitvi zdravljenja so opazili reverzibilnost. V študijah kancerogenosti pri podganah in miših so opazili povečano pojavnost tumorjev na jetrih. Ti izsledki v zvezi z jetri se skladajo z indukcijo jetrnih mikrosomskih

encimov, česar pa pri bolnikih, ki so prejeli pirfenidon, niso opazili. Ti izsledki se ne štejejo kot pomembni za ljudi.

Pri samicah podgan, ki so dobivale 1500 mg/kg/dan, kar je 37-kratnik odmerka 2403 mg/dan pri ljudeh, je bilo opaženo statistično pomembno povečanje števila tumorjev na maternici. Rezultati študij delovanja kažejo, da je pojavnost tumorjev na maternici verjetno povezana s kroničnim neravnovesjem spolnih hormonov, ki ga prenaša dopamin in pri podganah vključuje za to živalsko vrsto specifičen mehanizem endokrinega sistema, ki ga pri ljudeh ni.

Reproduktivne toksikološke raziskave so dokazale, da pri podganah ni neželenih učinkov na plodnost samcev in samic ali postnatalni razvoj mladičev, prav tako pa ni dokazov za teratogenost pri podganah (1000 mg/kg/dan) ali kuncih (300 mg/kg/dan). Pri živalih pride do prenosa pirfenidona in/ali njegovih presnovkov prek placente, zato obstaja možnost kopičenja pirfenidona in/ali njegovih presnovkov v plodovnici. Pri velikih odmerkih (≥ 450 mg/kg/dan) se je pri podganah cikel estrusa podaljšal, nepravilnih ciklov pa je bilo več. Pri velikih odmerkih (≥ 1000 mg/kg/dan) se je pri podganah čas brejosti podaljšal, sposobnost ploda za preživetje pa zmanjšala. Študije doječih podgan kažejo, da se pirfenidon in/ali njegovi presnovki izločajo v mleko in da se lahko pirfenidon in/ali njegovi presnovki kopičijo v mleku.

Pri standardni seriji testov pirfenidon ni pokazal mutagene ali genotoksične aktivnosti in ob preskusu pod ultravijolično svetlobo ni bil mutagen. Pri preskušanju pod ultravijolično svetlobo je bil pirfenidon pozitiven pri testu foto-klastogenosti v pljučnih celicah kitajskega hrčka.

Pri budrah sta bila po peroralnem zaužitju pirfenidona in po izpostavljenosti svetlobi UVA/UVB opažena fototoksičnost in draženje. Z uporabo kreme za sončenje se je resnost lezij zmanjšala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E 460)
premreženi natrijev karmelozat (E 468)
povidon (E 1201)
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni (E 551)
magnezijev stearat (E 572)

Filmska obloga

polivinil alkohol (E 1203)
titanov dioksid (E 171)
makrogol (E 1521)
smukec (E 553b)

267-mg filmsko obložena tableta

rumeni železov oksid (E 172)

534-mg filmsko obložena tableta

rumeni železov oksid (E 172)
rdeči železov oksid (E 172)

801-mg filmsko obložena tableta

črni železov oksid (E 172)
rdeči železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozoren pretisni omoti iz PVC/PCTFE in aluminijaste folije

267-mg filmsko obložene tablete

Pakiranja s pretisnimi omoti, ki vsebujejo 63, 90 ali 252 filmsko obloženih tablet.
Koledarska pakiranja s pretisnimi omoti, ki vsebujejo 63 ali 252 filmsko obloženih tablet.
Pakiranja s perforiranimi pretisnimi omoti za posamezne odmerke, ki vsebujejo 63×1 ali 252×1 filmsko obloženo tableto.

534-mg filmsko obložene tablete

Pakiranja s pretisnimi omoti, ki vsebujejo 21 ali 84 filmsko obloženih tablet.
Pakiranja s perforiranimi pretisnimi omoti za posamezne odmerke, ki vsebujejo 21×1 filmsko obloženo tableto.

801-mg filmsko obložene tablete

Pakiranja s pretisnimi omoti, ki vsebujejo 84, 90 ali 252 filmsko obloženih tablet.
Koledarska pakiranja s pretisnimi omoti, ki vsebujejo 84 filmsko obloženih tablet.
Pakiranja s perforiranimi pretisnimi omoti za posamezne odmerke, ki vsebujejo 84×1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni previdnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba odvreči v skladu z lokalnimi zahtevami.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatri Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. januar 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) zdravila, odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila na trg mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotoviti, da bodo vsi zdravniki, ki bodo predvidoma predpisovali zdravilo Pirfenidon Viatris, prejeli komplet izobraževalnih gradiv za zdravnike, ki vsebuje:

- informacije o zdravilu (povzetek glavnih značilnosti zdravila)
- informacije za zdravnike (kontrolni seznam)
- informacije za bolnike (navodilo za uporabo)

Kontrolni seznam za zagotavljanje varne uporabe zdravila Pirfenidon Viatris mora vsebovati naslednje ključne elemente v zvezi z delovanjem jeter, z zdravilom povzročene okvare jeter in preobčutljivostjo na svetlobo:

Delovanje jeter, z zdravilom povzročena okvara jeter

- Zdravilo Pirfenidon Viatris je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro ali končno odpovedjo jeter.
- Med zdravljenjem z zdravilom Pirfenidon Viatris se lahko zviša raven transaminaz v serumu.
- Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Pirfenidon Viatris je treba preveriti delovanje jeter in ga nato redno spremljati.
- Bolnike, pri katerih se je pojavilo zvišanje jetrnih encimov, je treba pozorno spremljati in po potrebi prilagoditi odmerek ali prekiniti zdravljenje.
- Bolnike, pri katerih se pojavijo znaki ali simptomi okvare jeter, je treba nemudoma klinično oceniti in pri njih opraviti preiskave delovanja jeter.

Preobčutljivost na svetlobo

- Bolnike je treba obvestiti, da se pri jemanju zdravila Pirfenidon Viatris lahko pojavljajo reakcije preobčutljivosti na svetlobo in da je treba izvajati ustrezne zaščitne ukrepe.
- Bolnikom je treba svetovati, da se izogibajo izpostavljenosti neposredni sončni svetlobi ali jo zmanjšajo (vključno z ultravijoličnimi svetilkami).
- Bolnikom je treba naročiti, naj vsak dan uporabljajo kremo za sončenje, nosijo oblačila, ki ščitijo pred izpostavljenostjo soncu, in se izogibajo drugim zdravilom, za katera je znano, da povzročajo preobčutljivost na svetlobo.

Informacije za zdravnike naj spodbudijo zdravnike, ki predpisujejo zdravilo, da bodo poročali o resnih neželenih učinkih in klinično pomembnih neželenih učinkih posebnega pomena, kar vključuje:

- reakcije preobčutljivosti na svetlobo in kožne izpuščaje
- nenormalne vrednosti testov delovanja jeter
- z zdravilom povzročeno okvaro jeter
- katerekoli druge klinično pomembne neželene učinke po presoji zdravnika, ki predpiše zdravilo

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Pirfenidon Viartis 267 mg filmsko obložene tablete
pirfenidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 267 mg pirfenidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Pakiranje s pretisnimi omoti: 63 filmsko obloženih tablet

Pakiranje s pretisnimi omoti: 90 filmsko obloženih tablet

Pakiranje s pretisnimi omoti: 252 filmsko obloženih tablet

Koledarsko pakiranje: 63 filmsko obloženih tablet

Koledarsko pakiranje: 252 filmsko obloženih tablet

Pakiranje s perforiranimi pretisnimi omoti za posamezne odmerke: 63×1 filmsko obložena tableta

Pakiranje s perforiranimi pretisnimi omoti za posamezne odmerke: 252×1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1707/001 63 tablet
EU/1/22/1707/002 90 tablet
EU/1/22/1707/003 252 tablet
EU/1/22/1707/004 63 tablet
EU/1/22/1707/005 252 tablet
EU/1/22/1707/006 63 × 1 tableta
EU/1/22/1707/007 252 × 1 tableta

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Pirfenidon Viartis 267 mg filmsko obložene tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

PRETISNI OMOT, KOLEDARSKI PRETISNI OMOT, PRETISNI OMOT ZA POSAMEZNE ODMERKE

1. IME ZDRAVILA

Pirfenidon Viatris 267 mg filmsko obložene tablete
pirfenidon

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

peroralna uporaba

[Samo za koledarska pakiranja]



PON. TOR. SRE. ČET. PET. SOB. NED.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Pirfenidon Viartis 534 mg filmsko obložene tablete
pirfenidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 534 mg pirfenidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Pakiranje s pretisnimi omoti: 21 filmsko obloženih tablet

Pakiranje s pretisnimi omoti: 84 filmsko obloženih tablet

Pakiranje s perforiranimi pretisnimi omoti za posamezni odmerek: 21 × 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1707/008 21 tablet
EU/1/22/1707/009 84 tablet
EU/1/22/1707/010 21 × 1 tableta

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Pirfenidon Viartis 534 mg filmsko obložene tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

PRETISNI OMOT, PRETISNI OMOT ZA POSAMEZNE ODMERKE

1. IME ZDRAVILA

Pirfenidon Viatris 534 mg filmsko obložene tablete
pirfenidon

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

peroralna uporaba

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Pirfenidon Viartis 801 mg filmsko obložene tablete
pirfenidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 801 mg pirfenidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Pakiranje s pretisnimi omoti: 84 filmsko obloženih tablet

Pakiranje s pretisnimi omoti: 90 filmsko obloženih tablet

Pakiranje s pretisnimi omoti: 252 filmsko obloženih tablet

Koledarsko pakiranje: 84 filmsko obloženih tablet

Pakiranje s perforiranimi pretisnimi omoti za posamezne odmerke: 84 × 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1707/011 84 tablet
EU/1/22/1707/012 90 tablet
EU/1/22/1707/013 252 tablet
EU/1/22/1707/014 84 tablet
EU/1/22/1707/015 84 × 1 tableta

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Pirfenidon Viartis 801 mg filmsko obložene tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

**PRETISNI OMOT, KOLEDARSKI PRETISNI OMOT, PRETISNI OMOT ZA POSAMEZNE
ODMERKE**

1. IME ZDRAVILA

Pirfenidon Viatris 801 mg filmsko obložene tablete
pirfenidon

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

peroralna upraba

[Samo za koledarska pakiranja]



PON. TOR. SRE. ČET. PET. SOB. NED.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Pirfenidon Viatris 267 mg filmsko obložene tablete
Pirfenidon Viatris 534 mg filmsko obložene tablete
Pirfenidon Viatris 801 mg filmsko obložene tablete
pirfenidon

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.

- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Pirfenidon Viatris in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Pirfenidon Viatris
3. Kako jemati zdravilo Pirfenidon Viatris
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Pirfenidon Viatris
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Pirfenidon Viatris in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Pirfenidon Viatris vsebuje učinkovino pirfenidon in se uporablja za zdravljenje idiopatske pljučne fibroze pri odraslih.

Idiopatska pljučna fibroza je stanje, pri katerem pljuča sčasoma zatečejo in se zabrazgotinijo, zato je globoko dihanje oteženo. Pljuča tako ne morejo pravilno delovati. Zdravilo Pirfenidon Viatris pomaga zmanjševati število brazgotin in zatekanje v pljučih ter vam pomaga, da lažje dihate.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Pirfenidon Viatris

Ne jemljite zdravila Pirfenidon Viatris

- če ste alergični na pirfenidon ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste imeli v preteklosti pri uporabi pirfenidona angioedem, vključno s simptomi, kot so oteklost obraza, ustnic in/ali jezika, ki so lahko povezani s težkim dihanjem ali sopenjem;
- če jemljete zdravilo fluvoksamin (ki se uporablja za zdravljenje depresije in obsesivno-kompulzivne motnje);
- če imate hudo bolezen jeter ali končno odpoved jeter;
- če imate hudo bolezen ledvic ali končno odpoved ledvic, pri kateri je potrebna dializa.

Če kaj od naštetega velja za vas, ne vzemite zdravila Pirfenidon Viatris. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Pirfenidon Viatris se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Med jemanjem zdravila Pirfenidon Viatris lahko postanete bolj občutljivi na sončno svetlobo (reakcija preobčutljivosti na svetlobo).
- Med jemanjem zdravila Pirfenidon Viatris se izogibajte soncu (vključno z ultravijoličnimi svetilkami). Zmanjšajte izpostavljenost sončni svetlobi; vsak dan uporabljajte kremo za sončenje in z oblačili pokrijte svoje roke, noge in glavo (glejte poglavje 4: Možni neželeni učinki).
- Ne jemljite drugih zdravil, na primer tetraciklinskih antibiotikov (kot je doksiciklin), zaradi katerih lahko postanete bolj občutljivi na sončno svetlobo.
- Če imate težave z ledvicami, to povejte zdravniku.
- Če imate blage do zmerne težave z jetri, to povejte zdravniku.
- Pred zdravljenjem z zdravilom Pirfenidon Viatris in med njim morate prenehati kaditi. Kajenje cigaret lahko zmanjša učinek zdravila Pirfenidon Viatris.
- Zdravilo Pirfenidon Viatris lahko povzroči omotico in utrujenost. Pri dejavnostih, pri katerih morate biti pozorni in pri katerih je potrebna koordinacija, bodite previdni.
- Zdravilo Pirfenidon Viatris lahko povzroči izgubo telesne mase. Med jemanjem tega zdravila bo zdravnik spremljal vašo telesno maso.
- V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Pirfenidon Viatris so poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu, toksični epidermalni nekrolizi in reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS). Prenehajte jemati zdravilo Pirfenidon Viatris in takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od simptomov, povezanih s temi resnimi kožnimi reakcijami, opisanimi v poglavju 4.

Zdravilo Pirfenidon Viatris lahko povzroči resne težave z jetri; nekateri primeri so se končali s smrtjo. Preiskavo krvi morate opraviti pred začetkom jemanja zdravila Pirfenidon Viatris, prvih šest mesecev jemanja, ko morate preiskavo krvi opraviti vsak mesec ter nato vsake tri mesece. S tem se preveri, ali vaša jetra pravilno delujejo. Pomembno je, da redne preiskave krvi opravljate, dokler jemljete zdravilo Pirfenidon Viatris.

Otroci in mladostniki

Zdravila Pirfenidon Viatris ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Pirfenidon Viatris

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

To je še posebej pomembno, če jemljete spodaj naštetá zdravila, saj lahko spremenijo učinek zdravila Pirfenidon Viatris.

Zdravila, ki lahko okrepijo neželene učinke zdravila Pirfenidon Viatris:

- enoksacin (vrsta antibiotika),
- ciprofloksacin (vrsta antibiotika),
- amiodaron (uporablja se za zdravljenje nekaterih vrst bolezni srca),
- propafenon (uporablja se za zdravljenje nekaterih vrst bolezni srca),
- fluvoksamin (uporablja se za zdravljenje depresije in obsesivno-kompulzivne motnje).

Zdravila, ki lahko poslabšajo delovanje zdravila Pirfenidon Viatris:

- omeprazol (uporablja se za zdravljenje stanj, kot so prebavne motnje in gastroezofagealna refluksna bolezen),
- rifampicin (vrsta antibiotika).

Zdravilo Pirfenidon Viatris skupaj s hrano in pijačo

Med jemanjem tega zdravila ne pijte grenivkinega soka. Grenivka lahko prepreči, da bi zdravilo Pirfenidon Viatris delovalo pravilno.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, če načrtujete nosečnost ali če mislite, da ste noseči, se je jemanju zdravila Pirfenidon Viatris iz previdnosti bolje izogniti. Možna tveganja za nerojenega otroka namreč niso znana.

Če dojite ali nameravate dojeti, se pred jemanjem zdravila Pirfenidon Viatris posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Ker ni znano, ali zdravilo Pirfenidon Viatris prehaja v materino mleko, se bo zdravnik z vami pogovoril o tveganjih in koristih jemanja tega zdravila med dojenjem, če se boste odločili dojeti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne upravljajte vozil ali strojev, če ste po jemanju zdravila Pirfenidon Viatris omotični ali utrujeni.

Zdravilo Pirfenidon Viatris vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako jemati zdravilo Pirfenidon Viatris

Zdravljenje z zdravilom Pirfenidon Viatris lahko uvede in spremlja le zdravnik specialist z izkušnjami pri diagnosticiranju in zdravljenju idiopatske pljučne fibroze.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo boste običajno prejeli v odmerkih, ki se bodo povečevali, kot je opisano:

- prvih 7 dni vzemite 267-mg odmerek (eno rumeno tableto) trikrat na dan skupaj s hrano (skupno 801 mg/dan),
- od 8. do 14. dneva vzemite 534-mg odmerek (dve rumeni tableti ali eno oranžno tableto) trikrat na dan skupaj s hrano (skupno 1602 mg/dan),
- od 15. dneva dalje (vzdrževalno zdravljenje) vzemite 801-mg odmerek (tri rumene tablete ali eno rjavo tableto) trikrat na dan skupaj s hrano (skupno 2403 mg/dan).

Priporočeni vzdrževalni dnevni odmerek zdravila Pirfenidon Viatris je 801 mg (tri rumene tablete ali ena rjava tableta) trikrat na dan skupaj s hrano, tako da skupni dnevni odmerek znaša 2403 mg/dan.

Tablete pogoltnite cele s kozarcem vode med jedjo ali po njej, da zmanjšate tveganje neželenih učinkov, kot sta navzea (siljenje na bruhanje) in omotica. Če simptomi ne izginejo, obiščite zdravnika.

Zmanjšanje odmerka zaradi neželenih učinkov

Zdravnik vam lahko zmanjša odmerek, če se pojavijo neželeni učinki, kot so težave z želodcem, kožne reakcije na sončno svetlobo ali ultravijolične svetilke ali večje spremembe jetrnih encimov.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Pirfenidon Viatris, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot bi smeli, takoj obiščite zdravnika, farmacevta ali oddelek prve pomoči najbližje bolnišnice in s seboj vzemite zdravilo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Pirfenidon Viatris

Če ste pozabili vzeti zdravilo, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Med dvema odmerkoma naj minejo vsaj 3 ure. Ne vzemite večjega števila tablet na dan, kot je vaš predpisan dnevni odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Pirfenidon Viatris

V določenih okoliščinah vam zdravnik lahko naroči, da zdravilo prenehate jemati. Če zdravila Pirfenidon Viatris iz kakršnegakoli razloga ne boste jemali več kot 14 dni zapored, bo zdravnik ponovno začel zdravljenje z 267-mg odmerkom trikrat na dan in odmerek postopoma povečeval do 801-mg odmerka trikrat na dan.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo Pirfenidon Viatris prenehajte jemati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od naslednjih simptomov ali znakov:

- zatekanje obraza, ustnic in/ali jezika, srbenje, koprivnica, težave pri dihanju, sopenje ali omedlevica; to so znaki angioedema, hude alergijske reakcije, ali anafilaksije.
- porumenele oči ali koža ali temen urin, kar lahko spremlja tudi srbenje kože, bolečina na zgornji desni strani trebuha, izguba apetita, hitrejši nastanek krvavitev ali podplutb kot običajno ali občutek utrujenosti. To so znaki nenormalnega delovanja jeter in lahko nakazujejo na okvaro jeter, ki je občasen neželeni učinek zdravila Pirfenidon Viatris.
- rdečkaste nedvignjene ali okrogle kožne lise na trupu, pogosto z mehurčki v središču, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, na genitalijah in očeh. Pred temi resnimi kožnimi izpuščaji lahko nastopijo zvišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi (Stevens-Johnsonov sindrom ali toksično epidermalna nekroliza).
- razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura in povečane bezgavke (sindrom DRESS ali sindrom preobčutljivosti na zdravilo).

Drugi možni neželeni učinki

Če opazite kateri koli neželeni učinek, o tem obvestite zdravnika.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe žrela ali dihalnih poti, ki vodijo v pljuča, in/ali sinuzitis,
- siljenje na bruhanje (navzea),
- težave z želodcem, kot so refluks kisline, bruhanje in občutek zaprtja,
- utrujenost,
- driska,
- prebavne ali želodčne motnje,
- izguba telesne mase,
- zmanjšan apetit,
- težave s spanjem,
- glavobol,
- omotica,
- kratka sapa,
- kašelj,
- trganje/bolečine v sklepih.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- okužbe mehurja,
- zaspanost,
- spremembe okusa,
- navali vročine,
- težave z želodcem, kot so občutek napihnjenosti, bolečine in nelagodje v trebuhu, zgaga in vetrovi,
- preiskave krvi lahko kažejo povišane ravni jetrnih encimov,
- kožne reakcije po izpostavljenosti soncu ali uporabi ultravijoličnih svetilk,
- težave s kožo, kot so srbeča koža, rdečica na koži ali rdeča koža, suha koža, kožni izpuščaj,
- bolečine v mišicah,
- občutek oslabelosti ali občutek pomanjkanja energije,
- bolečine v prsnem košu,
- sončne opekline.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- nizke vrednosti natrija v krvi. To lahko povzroči glavobol, omotico, zmedenost, šibkost, mišične krče, siljenje na bruhanje ali bruhanje;
- krvne preiskave lahko pokažejo zmanjšanje števila belih krvnih celic.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Pirfenidon Viatris

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Pirfenidon Viatris

Učinkovina je pirfenidon. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 267 mg, 534 mg ali 801 mg pirfenidona.

Druge sestavine so:

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E 460)
premreženi natrijev karmelozat (E 468) (glejte poglavje 2, »Zdravilo Pirfenidon Viatris vsebuje natrij«)
povidon (E 1201)
silicijev dioksid, koloidni brezvodni (E 551)
magnezijev stearat (E 572)

Filmska obloga

polivinil alkohol (E 1203)
titanov dioksid (E 171)
makrogol (E 1521)
smukec (E 553b)

267-mg filmsko obložena tableta

rumeni železov oksid (E 172)

534-mg filmsko obložena tableta

rumeni železov oksid (E 172)
rdeči železov oksid (E 172)

801-mg filmsko obložena tableta

črni železov oksid (E 172)

rdeči železov oksid (E 172)

Izgled zdravila Pirfenidon Viatris in vsebina pakiranja

267-mg filmsko obložena tableta

Pirfenidon Viatris 267 mg filmsko obložene tablete so rumene, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete.

Zdravilo Pirfenidon Viatris je na voljo v pakiranjih s pretisnimi omoti, ki vsebujejo 63, 90 ali 252 filmsko obloženih tablet, koledarskih pakiranjih, ki vsebujejo 63 ali 252 filmsko obloženih tablet, ali pakiranjih s perforiranimi pretisnimi omoti za posamezne odmerke, ki vsebujejo 63×1 ali 252×1 filmsko obloženo tableto.

Pretisni omoti 267-mg tablet v koledarskih pakiranjih so za opomnik, da boste zdravilo vzeli trikrat na dan, označeni z naslednjimi simboli in okrajšavami imen dnevvov v tednu:



PON. TOR. SRE. ČET. PET. SOB. NED.

534-mg filmsko obložena tableta

Pirfenidon Viatris 534-mg filmsko obložene tablete so oranžne, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete.

Zdravilo Pirfenidon Viatris je na voljo v pakiranjih s pretisnimi omoti, ki vsebujejo 21 ali 84 filmsko obloženih tablet, ali v pakiranjih s perforiranimi pretisnimi omoti za posamezne odmerke, ki vsebujejo 21×1 filmsko obloženo tableto.

801-mg filmsko obložena tableta

Pirfenidon Viatris 801 mg filmsko obložene tablete so rjave, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete.

Zdravilo Pirfenidon Viatris je na voljo v pakiranjih s pretisnimi omoti, ki vsebujejo 84, 90 ali 252 filmsko obloženih tablet, koledarskih pakiranjih, ki vsebujejo 84 filmsko obloženih tablet, ali v pakiranjih s perforiranimi pretisnimi omoti za posamezne odmerke, ki vsebujejo 84×1 filmsko obloženo tableto.

Pretisni omoti 801-mg tablet v koledarskih pakiranjih so za opomnik, da boste zdravilo vzeli trikrat na dan, označeni z naslednjimi simboli in okrajšavami imen dnevvov v tednu:



PON. TOR. SRE. ČET. PET. SOB. NED.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Viatri Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irska

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel. +358 20 720 9555

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.