

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pirfenidone Sandoz, 267 mg, tabletki powlekane
Pirfenidone Sandoz, 801 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 267 mg pirfenidonu (*Pirfenidonum*).
Każda tabletki powlekana zawiera 801 mg pirfenidonu (*Pirfenidonum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Pirfenidone Sandoz, 267 mg, tabletki powlekane

Tabletki powlekane są żółte, owalne, obustronnie wypukłe, o wymiarach około 1,2 x 0,7 cm, z wytłoczeniem 'SD267' po jednej stronie.

Pirfenidone Sandoz, 801 mg, tabletki powlekane

Tabletki powlekane są ciemnoróżowe, owalne, obustronnie wypukłe, o wymiarach około 1,8 x 0,9 cm, z wytłoczeniem 'SD801' po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pirfenidon jest wskazany w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc (ang. idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem pirfenidonem 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 2403 mg w ciągu 14 dni w następujący sposób:

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

Zalecana dawka dobowy pirfenidonu 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 pirfenidonem 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 kolejnych 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 trzy na dobę). Jeśli wysypka nie ustąpi po 7 dniach, należy przerwać stosowanie pirfenidonu 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 pirfenidon 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).

Zaburzenie czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (tj. 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 zwiększone, należy zachować ostrożność podczas pirfenidonu w tej populacji. Leczenia pirfenidonem nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby lub krańcową niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenie czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym. Pirfenidon należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z umiarkowanymi (Cl_{kr} 30-50 ml/min) zaburzeniami czynności nerek. Leczenia pirfenidonem 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 pirfenidonu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w idiopatycznym włóknieniu płuc.

Sposób podawania

Pirfenidon przeznaczony jest do stosowania doustnego. Kapsułki 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 pirfenidonem, raz w miesiącu przez pierwszych 6 miesięcy, a następnie co 3 miesiące (patrz punkt 4.8).

Jeśli po rozpoczęciu leczenia pirfenidonem dojdzie do > 3 do < 5-krotnego zwiększenia aktywności aminotransferazy powyżej górnej granicy normy (GGN) 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 pirfenidonu lub przerwać stosowanie leku. Gdy wyniki testów wątrobowych powrócą do normy, można ponownie zwiększyć dawkę pirfenidonu 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 pirfenidonu i nie stosować produktu leczniczego ponownie u pacjenta.

Jeśli dojdzie do \geq 5-krotnego zwiększenia aktywności aminotransferazy powyżej górnej granicy normy, należy trwale przerwać stosowanie pirfenidonu i nie stosować produktu leczniczego ponownie u pacjenta.

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym (klasa B w klasyfikacji Childa-Pugha) ekspozycja na pirfenidon zwiększyła się o 60%. Należy zachować ostrożność podczas stosowania pirfenidonu u pacjentów z wcześniej istniejącym zaburzeniem 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 ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, nie wolno stosować pirfenidonu u tych pacjentów (patrz punkt 4.3).

Reakcja nadwrażliwości na światło i wysypka

W czasie leczenia pirfenidonem 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 pirfenidonu do obrotu w związku z jego stosowaniem zgłaszano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. Steven-Johnson Syndrome, SJS) oraz toksycznej martwicy rozplywnej naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące te reakcje, należy natychmiast odstawić pirfenidon. Jeśli podczas stosowania pirfenidonu u pacjenta wystąpi zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczna martwica rozplywna naskórka, nie wolno ponownie rozpocząć leczenia pir 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 pirfenidonu 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 pirfenidonu u pacjentów, u których w wywiadzie wystąpił obrzęk naczynioruchowy lub nadwrażliwość w związku z pirfenidonem (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 pirfenidonem.

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.

Informacja dotycząca substancji pomocniczych

Pirfenidone Sandoz zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy produkt leczniczy uznaje się 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 I 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.

Pirfenidon jest przeciwwskazany u pacjentów stosujących jednocześnie fluwoksaminę (patrz punkt 4.3). Przed rozpoczęciem stosowania pirfenidonu należy przerwać leczenie fluwoksaminą oraz unikać stosowania tego produktu leczniczego w czasie leczenia pirfenidonem 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 i 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 pirfenidonu 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 pirfenidonu. W razie konieczności należy przerwać leczenie pirfenidonem (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 pirfenidonu i cyprofloksacyny w dawce 250 mg lub 500 mg raz lub dwa razy na dobę.

Pirfenidon 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 I 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 pirfenidonem. 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 pirfenidonu 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 zagrożenia dla dzieci karmionych piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie pirfenidonem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia pirfenidonem 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

Pirfenidon 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 2 403 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 1 650 ochotników i pacjentów. W badaniach prowadzonych metodą otwartej próby oceniono ponad 170 pacjentów przez okres ponad pięć 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 2 403 mg/dobę w trzech badaniach

podstawowych fazy 3. W tabeli 1. wymieniono również działania niepożądane obserwowane po prowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Działania niepożądane są zestawione wg klasyfikacji układów i narządów, i w obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania [bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)], działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów oraz klasyfikacji MedDRA dotyczącej częstości 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 z 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 ; toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka 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
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).

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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa tel.: +48 22 49 21 301/faks: +48 22 49 21 309/strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne dotyczące przedawkowania jest ograniczone. Podawano wielokrotne dawki pirfenidonu sięgające całkowitej dawki 4 806 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, wielośrodkowych, 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, takimi jak włączenie grupy pośredniego dawkowania (1 197 mg/dobę) w badaniu PIPF-004. W obu badaniach lek podawano trzy razy na dobę przez co najmniej 72 tygodnie. Pierwszorzędownym punktem końcowym w obu badaniach była zmiana procentowa przewidywanej wartości należnej natężonej pojemności życiowej (ang. Forced Vital Capacity, FVC) od stanu początkowego do tygodnia 72.

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 odsetka należnej FVC w badaniu PIPF-004 w tygodniu 72 w porównaniu z wartością		
	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 wcześniejszej 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 odsetka 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	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 2 403 mg/dobę z placebo. Lek podawano trzy razy na dobę przez 52 tygodnie. Głównym 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 znamienne 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).

Table 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 lub	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 znamienne 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 zbiorczych 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 [logrank]).

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 PIPF004/006 na podstawie znormalizowanej masy ciała) z placebo (odpowiednio $N=110$, $N=109$). Leczenie pirfenidonem 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; $p=0,042$).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań pirfenidonu 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 zmniejszyła się, natomiast wartość AUC po posiłku wynosiła w przybliżeniu 80–85% wartości AUC obserwowanej po podaniu na czczo. W porównaniu do podania na czczo, doustne podawanie pirfenidonu w postaci tabletek z pokarmem prowadzi do zmniejszenia C_{max} pirfenidonu o 40%. 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 $\mu\text{g/ml}$) 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-karboksy-pirfenidonu) 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-karboksy-pirfenidon 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 osób w podeszłym wieku, którym podawano dawki sięgające od 267 mg do 1 335 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 osobom w podeszłym wieku średni pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wyniósł w przybliżeniu 2,4 godziny. Około 80% doustnie podanej dawki pirfenidonu wydalą się z moczem w ciągu 24 godzin po podaniu. Większość

pirfenidonu jest wydalana w postaci metabolitu 5-karboksy-pirfenidonu (ponad 95% odzyskanego) i mniej niż 1% pirfenidonu jest wydalana w postaci niezmienionej w moczu.

Szczególne populacje

Zaburzenie czynności wątroby

Właściwości farmakokinetyczne pirfenidonu i metabolitu 5-karboksy-pirfenidonu porównano u osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasa B w klasyfikacji Child-Pugh) i u osób z prawidłową czynnością wątroby. Wykazano, że u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem 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 zaburzeniem 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 ciężkim zaburzeniem czynności wątroby i krańcową niewydolnością wątroby pirfenidon jest przeciwwskazany (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Zaburzenie czynności nerek

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

Zaburzenie czynności nerek	Dane statystyczne	$AUC_{0-\infty}$ ($mg \cdot h/L$)	
		Pirfenidon	5-karboksy-pirfenidon
Prawidłowa czynność n = 6	Średnia (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Mediana (25–75)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Łagodne n = 6	Średnia (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)
Umiarkowane n = 6	Średnia (SD)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	Mediana (25–75)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Ciężkie n = 6	Średnia (SD)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	Mediana (25–75)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

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

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

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

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

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek ekspozycja na 5-karboksy-pirfenidon zwiększa się co najmniej 3,5-krotnie. Nie można wykluczyć klinicznie znaczącego działania farmakodynamicznego u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek leczonych pirfenidone. Pirfenidon należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem 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 zaburzeniem 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 centralnoznaczikowy 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 pirfenidonem. Uważa się, że te odkrycia nie dotyczą ludzi.

U samic szczurów obserwowano statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania guzów macicy podczas podawania 1 500 mg/kg/dobę – dawki 37-krotnie większej od dawki stosowanej u ludzi (2 403 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 1 000 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 ($\geq 1 000$ 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 mutagenym 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

Skrobia żelowana, kukurydziana

Kroskarmeloza sodowa

Hydroksypropyloceluloza

Krzemu dwutlenek
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Pirfenidone Sandoz, 267 mg, tabletki powlekane
Opadry yellow 85F220100:
Alkohol poliwinylowy – częściowo hydrolizowany
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Pirfenidone Sandoz, 801 mg, tabletki powlekane
Opadry pink 85F240048:
Alkohol poliwinylowy – częściowo hydrolizowany
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań

Pirfenidone Sandoz, 267 mg, tabletki powlekane
Blistry zawierające 63 lub 252 tabletki powlekane.
Blistry jednodawkowe zawierające 63 x 1 lub 252 x 1 tabletkę powlekaną.

Opakowanie na 2-tygodniowy okres leczenia wstępnego:

Blistry w opakowaniu zbiorczym zawierające 63 tabletki powlekane (1 opakowanie zawierające 21 tabletek oraz 1 opakowanie zawierające 42 tabletki) lub
Blistry jednodawkowe w opakowaniu zbiorczym zawierające 63 tabletki powlekane (1 opakowanie zawierające 21 x 1 tabletkę oraz 1 opakowanie zawierające 42 x 1 tabletkę).

Opakowanie zbiorcze na okres leczenia podtrzymującego:

Blistry w opakowaniu zbiorczym zawierające 252 tabletki powlekane (3 opakowania zawierające 84 tabletki) lub
Blistry jednodawkowe w opakowaniu zbiorczym zawierające 252 tabletki powlekane (3 opakowania zawierające 84 x 1 tabletkę).

Pirfenidone Sandoz, 801 mg, tabletki powlekane

Blistry zawierające 84 lub 252 tabletki powlekane.

Blistry jednodawkowe zawierające 84 x 1 lub 252 x 1 tabletkę powlekaną.

Opakowanie zbiorcze na okres leczenia podtrzymującego:

Blistry w opakowaniu zbiorczym zawierające 252 tabletki powlekane (3 opakowania zawierające 84 tabletki) lub

Blistry jednodawkowe w opakowaniu zbiorczym zawierające 252 tabletki powlekane (3 opakowania zawierające 84x1 tabletkę).

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pirfenidone Sandoz, 267 mg, pozwolenie nr:

Pirfenidone Sandoz, 801 mg, pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO