

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Esbriet 267 mg tabletki powlekane
Esbriet 534 mg tabletki powlekane
Esbriet 801 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 267 mg pirfenidonu.
Każda tabletki powlekana zawiera 534 mg pirfenidonu.
Każda tabletki powlekana zawiera 801 mg pirfenidonu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Esbriet 267 mg tabletki powlekane są żółte, owalne, o wymiarach w przybliżeniu 1,3 x 0,6 cm obustronnie wypukłe, z wytłoczonym napisem „PFD”.

Esbriet 534 mg tabletki powlekane są pomarańczowe, owalne, o wymiarach w przybliżeniu 1,6 x 0,8 cm obustronnie wypukłe, z wytłoczonym napisem „PFD”.

Esbriet 801 mg tabletki powlekane są brązowe, owalne, o wymiarach w przybliżeniu 2 x 0,9 cm obustronnie wypukłe, z wytłoczonym napisem „PFD”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Esbriet 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 Esbriet powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz specjalista posiadający doświadczenie w zakresie diagnostyki i leczenia idiopatycznego włóknienia płuc.

Dawkowanie

Dorośli

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

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

Zalecana dawka dobowy produktu Esbriet stosowana w leczeniu podtrzymującym to 801 mg trzy razy na dobę z pokarmem, łącznie 2403 mg/dobę.

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

Pacjenci, u których leczenie produktem Esbriet 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 pifrenidonu 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 jednego do dwóch tygodni, aż objawy ustąpią.

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

Pacjentom, u których wystąpią ciężkie reakcje nadwrażliwości na światło lub wysypka, należy zalecić przerwanie leczenia i konsultację z lekarzem (patrz punkt 4.4). Po ustąpieniu wysypki produkt Esbriet 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 pifrenidonu lub przerwać leczenie zgodnie z wytycznymi wymienionymi w punkcie 4.4.

Szczególne populacje

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Produkt Esbriet przeznaczony jest do stosowania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą i przyjmować z pokarmem, aby ograniczyć 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 produktem Esbriet. Testy oceny czynności wątroby (AlAT, AspAT i stężenie bilirubiny) należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia produktem Esbriet, raz w miesiącu przez pierwszych 6 miesięcy, a następnie co 3 miesiące (patrz punkt 4.8).

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

Polekowe uszkodzenie wątroby

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

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

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Reakcja nadwrażliwości na światło i wysypka

W czasie leczenia produktem Esbriet 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).

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 produktu Esbriet w okresie po dopuszczeniu do obrotu. Otrzymano również zgłoszenia o występowaniu reakcji anafilaktycznych. Dlatego pacjenci, u których wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy obrzęku naczynioruchowego lub ciężkich reakcji alergicznych po podaniu produktu Esbriet powinni natychmiast przerwać leczenie. Postępowanie u pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym lub ciężkimi reakcjami alergicznymi powinno być zgodne z przyjętym standardem opieki. Nie wolno stosować produktu Esbriet u pacjentów, u których w wywiadzie wystąpił obrzęk naczynioruchowy lub nadwrażliwość w związku z produktem Esbriet (patrz punkt 4.3).

Zawroty głowy

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

Zmęczenie

U pacjentów leczonych produktem Esbriet 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 produktem Esbriet 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 produktem Esbriet 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.

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 grejpsfrutowego prowadzi do zahamowania CYP1A2, należy więc tego unikać w czasie leczenia pirfenidonem.

Fluwoksamina i inhibitory CYP1A2

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

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

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

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

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

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

Palenie tytoniu i induktory CYP1A2

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

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

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

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pifrenidon lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dostępne dane farmakokinetyczne u zwierząt wskazują na przenikanie pifrenidonu i (lub) jego metabolitów do mleka z możliwością gromadzenia pifrenidonu 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 produktem Esbriet, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia produktem Esbriet dla matki.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Esbriet może wywoływać zawroty głowy i zmęczenie, co może w umiarkowanym stopniu wpływać 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 produkt Esbriet 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 produktu Esbriet 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 produkt Esbriet w zalecanej dawce 2 403 mg/dobę w trzech badaniach podstawowych fazy 3. W tabeli 1. wymieniono również działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Działania niepożądane są zestawione wg klasyfikacji układów i narządów, i w obrębie każdej grupy o określonej 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	Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy; zawroty głowy
Często	Senność; zaburzenia smaku, letarg
Zaburzenia naczyńiowe	
Często	Uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Duszność; kaszel
Często	Kaszel z odkrztuszaniem
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Niestrawność; nudności; biegunka; choroba refluksowa przełyku; wymioty; zaparcie
Często	Rozdęcie brzucha; dolegliwości brzuszne; bóle brzucha; bóle w nadbrzuszu; dolegliwości żołądkowe, zapalenie żołądka, wzdęcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Zwiększenie aktywności ALAT; zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
Niezbyt często	Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy w połączeniu ze zwiększeniem aktywności ALAT i AspAT ¹ ; polekowe uszkodzenie wątroby ²
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Wysypka
Często	Reakcja nadwrażliwości na światło; świąd; rumień; suchość skóry; wysypka rumieniowa; wysypka plamkowa; wysypka swędząca
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; niepochozący 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 krajowego systemu zgłaszania.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

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

W badaniach PIPF-004 i PIPF-006 porównano leczenie produktem Esbriet w dawce 2403 mg/dobę z placebo. Badania miały prawie identyczne projekty, poza kilkoma różnicami, takim 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 produktem Esbriet (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 produktem Esbriet 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 produkt Esbriet 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 początkową		
	Pirfenidon 2 403 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 produkt Esbriet w porównaniu z placebo w odniesieniu do zmiany od stanu początkowego do Tygodnia 72 w dystansie pokonywanym w czasie 6 minut (ang. six minute walk test, 6MWT) w ocenie z zastosowaniem wcześniej określonej analizy kowariancji z danymi rangowanymi, wyniki przeprowadzonej *ad hoc* analizy wskazały na zmniejszenie wyniku testu 6MWT ≥ 50 m u 37% pacjentów leczonych produktem Esbriet w porównaniu z 47% pacjentów otrzymujących placebo w PIPF-004.

W badaniu PIPF-006 leczenie produktem Esbriet (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 produktem Esbriet 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 produkt Esbriet 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 2 403 mg/dobę (N = 171)	Placebo (N = 173)
Zmniejszenie o $\geq 10\%$ lub zgon lub przeszczep płuca	39 (23%)	46 (27%)
Zmniejszenie poniżej 10%	88 (52%)	89 (51%)
Bez zmniejszenia (zmiana FVC > 0%)	44 (26%)	38 (22%)

W badaniu PIPF-006 spadek wyniku testu 6MWT od stanu początkowego do Tygodnia 72 był istotnie mniejszy w porównaniu z placebo (p <0,001, analiza kowariancji z danymi rangowanymi). Ponadto

w przeprowadzonej analizie *ad hoc* wykazano spadek wyniku testu 6MWT o ≥ 50 m u 33% pacjentów otrzymujących produkt Esbriet 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 lek Esbriet 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 produktem Esbriet 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 Esbriet (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 produktem Esbriet 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 Esbriet w porównaniu z 32% otrzymujących placebo (Tabela 4).

Tabela 4 Przeprowadzona wg kategorii ocena zmiany procentowej wartości należnej FVC w badaniu PIPF-016 w tygodniu 52 w porównaniu z wartością początkową		
	Pirfenidon 2 403 mg/dobę (N = 278)	Placebo (N = 277)
Zmniejszenie o $\geq 10\%$ lub zgon	46 (17%)	88 (32%)
Zmniejszenie poniżej 10%	169 (61%)	162 (58%)
Bez zmniejszenia (zmiana FVC > 0%)	63 (23%)	27 (10%)

W badaniu PIPF-016, dystans pokonany w czasie testu 6-minutowego marszu (6MWT) u pacjentów otrzymujących Esbriet 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 Esbriet w porównaniu z 36% pacjentów otrzymujących placebo.

We wcześniej zaplanowanej analizie zbiorczej danych z badań PIPF-016, PIPF-004 i PIPF-006 w miesiącu 12, umieralność bez względu na przyczynę była znamienne mniejsza w grupie otrzymującej Esbriet w dawce 2403 mg/dobę (3,5%, 22 z 623 pacjentów) w porównaniu z placebo (6,7%, 42 z 624 pacjentów), co wiązało się ze zmniejszeniem umieralności bez względu na przyczynę o 48% w pierwszych 12 miesiącach (HR 0,52 [95% CI, 0,31–0,87], $p = 0,0107$, test logarytmiczny rang [log-rank]).

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

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Esbriet 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 produktu Esbriet 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. Biorównoważność została wykazana po podaniu na czczo, gdy porównano tabletkę 801 mg z trzema kapsułkami 267 mg. W przypadku podania po posiłku, tabletka 801 mg spełniła kryteria biorównoważności w oparciu o wartość pomiaru AUC w porównaniu z kapsułkami, podczas gdy 90% przedział ufności dla C_{max} (108,26% - 125,60%) w niewielkim stopniu przekroczył górną granicę standardowego limitu biorównoważności (90% CI: 80,00% - 125,00%). Wpływ pokarmu na AUC pirfenidonu podanego doustnie był spójny pomiędzy postacią tabletki i kapsułki. W porównaniu do podania na czczo, podawanie obu postaci z pokarmem prowadzi do zmniejszenia C_{max} pirfenidonu, lecz w przypadku produktu Esbriet w tabletkach zmniejszenie C_{max} jest nieco mniejsze (o 40%) niż dla produktu Esbriet w kapsułkach (o 50%). U osób, które spożyły posiłek, obserwowano zmniejszoną częstość występowania działań niepożądanych (nudności i zawroty głowy) w porównaniu z osobami na czczo. Dlatego zaleca się podawanie produktu Esbriet 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 starszych osób dorosłych, 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 starszym dorosłym ochotnikom średni pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wyniósł w przybliżeniu 2,4 godziny. Około 80% doustnie podanej dawki pirfenidonu wydala się z moczem w ciągu 24 godzin po podaniu. Większość pirfenidonu jest wydalana w postaci metabolitu 5-karboksy-pirfenidonu (ponad 95% odzyskanego) i mniej niż 1% pirfenidonu jest wydalana w postaci niezmienionej w moczu.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych pirfenidonu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do ciężkiego w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Substancja macierzysta jest w przeważającej większości metabolizowana do 5-karboksy-pirfenidonu. Średnia (SD) wartość pola pod krzywą $AUC_{0-\infty}$ 5-karboksy-pirfenidonu była istotnie większa w grupach pacjentów z umiarkowanymi ($p = 0,009$) i ciężkimi ($p < 0,0001$) zaburzeniami czynności nerek niż w grupie pacjentów z prawidłową czynnością nerek, odpowiednio 100 (26,3) $mg \cdot h/l$ 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 umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ekspozycja na 5-karboksy-pirfenidon zwiększa się co najmniej 3,5-krotnie. Nie można wykluczyć klinicznie znaczącego działania farmakodynamicznego u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek leczonych pirfenidonem. Pirfenidon należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek ($Cl_{kr} < 30$ ml/min) lub krańcową niewydolnością nerek, wymagających dializoterapii stosowanie pirfenidonu jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.2 i 4.3).

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym obserwowano zwiększenie masy wątroby u myszy, szczurów i psów, czemu często towarzyszył centralnożakowy 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 produktem Esbriet. 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 nie występującym 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 mutagennym lub genotoksycznym działaniu pirfenidonu, a podczas badań ekspozycji na promieniowanie UV nie wykazano działania mutagennego. W badaniach dotyczących ekspozycji na promieniowanie UV uzyskano dodatnie wyniki testu fotoklastogennego w komórkach płuc chomika chińskiego.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Powidon K30
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk
tabletki 267 mg
Żelaza tlenek żółty (E172)
tabletki 534 mg
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
tabletki 801 mg

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

tabletki 267 mg oraz tabletki 801 mg

3 lata dla blistrów

4 lata dla butelek

tabletki 534 mg

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci i z zabezpieczeniem z identyfikacją otwarcia.

Wielkości opakowań

tabletki powlekane 267 mg

1 butelka zawierająca 21 tabletek powlekanych

2 butelki, z których każda zawiera 21 tabletek powlekanych (łącznie 42 tabletki powlekane)

1 butelka zawierająca 42 tabletki powlekane

1 butelka zawierająca 90 tabletek powlekanych

2 butelki, z których każda zawiera 90 tabletek powlekanych (łącznie 180 tabletek powlekanych)

1 butelka zawierająca 180 tabletek powlekanych

tabletki powlekane 534 mg

1 butelka zawierająca 21 tabletek powlekanych

1 butelka zawierająca 90 tabletek powlekanych

tabletki powlekane 801 mg

1 butelka zawierająca 90 tabletek powlekanych

Blistry z folii aluminiowej PVC/Aclar (PCTFE)

Wielkości opakowań

tabletki powlekane 267 mg

1 blister zawierający 21 tabletek powlekanych (łącznie 21)

2 blistry, z których każdy zawiera 21 tabletek powlekanych (łącznie 42)

4 blistry, z których każdy zawiera 21 tabletek powlekanych (łącznie 84)

8 blistrów, z których każdy zawiera 21 tabletek powlekanych (łącznie 168)

Opakowanie zbiorcze na 2-tygodniowy okres leczenia wstępnego zawiera 63 tabletki powlekane (1 opakowanie zawierające 1 blister po 21 tabletek oraz 1 opakowanie zawierające 2 blistry po 21 tabletek).

Opakowanie zbiorcze na okres leczenia podtrzymującego zawiera 252 tabletki powlekane (3 opakowania, każde zawierające 4 blistry po 21 tabletek).

tabletki powlekane 801 mg

4 blistry, z których każdy zawiera 21 tabletek powlekanych (łącznie 84)

Opakowanie zbiorcze na okres leczenia podtrzymującego zawiera 252 tabletki powlekane (3 opakowania, każde zawierające 4 blistry po 21 tabletek).

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/667/005
EU/1/11/667/006
EU/1/11/667/007
EU/1/11/667/008
EU/1/11/667/009
EU/1/11/667/010
EU/1/11/667/011
EU/1/11/667/012
EU/1/11/667/013
EU/1/11/667/014
EU/1/11/667/015
EU/1/11/667/016
EU/1/11/667/017
EU/1/11/667/018
EU/1/11/667/019
EU/1/11/667/020
EU/1/11/667/021

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 lutego 2011 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 września 2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10 czerwca 2021

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