

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pirfenidone MSN 267 mg potahované tablety

Pirfenidone MSN 801 mg potahované tablety

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 267 mg pirfenidonu.

Jedna potahovaná tableta obsahuje 801 mg pirfenidonu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3 LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Bílé, oválné potahované tablety (zhruba 13 mm dlouhé a 6 mm široké) s vyraženým „M“ na jedné straně a „PF1“ na straně druhé.

Bílé, oválné potahované tablety (zhruba 20 mm dlouhé a 9 mm široké) s vyraženým „M“ na jedné straně a „PF3“ na straně druhé.

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Pirfenidone MSN je určen k léčbě idiopatické plicní fibrózy (IPF) u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Pirfenidone MSN má zahájit a sledovat odborný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě idiopatické plicní fibrózy.

Dávkování

Dospělí

Dávka se má během 14 dnů od zahájení léčby postupně zvýšit až na doporučenou denní dávku 2 403 mg denně následujícím způsobem:

- 1. až 7. den: dávka 267 mg podávaná třikrát denně (801 mg denně),
- 8. až 14. den: dávka 534 mg podávaná třikrát denně (1 602 mg denně),
- 15. den a další dny: dávka 801 mg podávaná třikrát denně (2 403 mg denně).

Doporučená denní udržovací dávka přípravku Pirfenidone MSN je 801 mg třikrát denně s jídlem, což činí celkem 2403 mg denně.

Dávky vyšší než 2 403 mg denně se nedoporučují u žádného pacienta (viz bod 4.9).

Pacienti, kteří přeruší léčbu přípravkem Pirfenidone MSN na 14 a více po sobě jdoucích dnů, mají znovu

zahájit léčbu tak, že první 2 týdny budou opět dodržovat režim postupného zvyšování dávky až na doporučenou denní dávku.

Pokud je přerušení léčby kratší než 14 po sobě jdoucích dnů, může se léčba znovu zahájit dávkou odpovídající předchozí doporučené denní dávce bez nutnosti postupného zvyšování.

Úpravy dávkování a další doporučení pro bezpečné užívání

Gastrointestinální příhody: Pokud pacienti netolerují léčbu z důvodů gastrointestinálních nežádoucích účinků, je třeba je upozornit, aby léčivý přípravek užívali s jídlem. Pokud příznaky přetrvávají, je možné dávku pirfenidonu snížit na 267–534 mg dvakrát až třikrát denně s jídlem, a poté dávku podle tolerance pacienta postupně zvyšovat na doporučenou denní dávku. Pokud příznaky pokračují, je možné dát pacientům pokyn, aby na jeden až dva týdny přerušili léčbu, aby mohly příznaky odeznít.

Fotosenzitivní reakce nebo vyrážka: Pokud se u pacientů vyskytne mírná až středně závažná fotosenzitivní reakce nebo vyrážka, mají být upozorněni na nutnost denně používat krémy s ochranným filtrem a nevystavovat se slunečnímu záření (viz bod 4.4). Dávku pirfenidonu je možné snížit na 801 mg denně (267 mg třikrát denně). Pokud vyrážka přetrvává i po 7 dnech, má se léčba pirfenidonem na 15 dní přerušit, přičemž při novém zahájení léčby je třeba postupně zvyšovat doporučenou denní dávku stejným způsobem jako během úvodního období postupného zvyšování dávky.

Pokud se u pacientů objeví závažná fotosenzitivní reakce nebo vyrážka, je třeba jim dát pokyn, aby přerušili léčbu a vyhledal lékařskou pomoc (viz bod 4.4). Jakmile vyrážka zmizí, je možné znovu začít podávat pirfenidon a postupně zvýšit dávkování až na doporučenou denní dávku podle uvážení lékaře.

Jaterní funkce: Pokud se vyskytne významné zvýšení hladiny alaninaminotransferázy a/nebo aspartátaminotransferázy (ALT/AST) s nebo bez zvýšení hladiny bilirubinu, je třeba dávkování pirfenidonu upravit nebo léčbu přerušit podle pokynů uvedených v bodě 4.4.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a více není třeba dávkování upravovat (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (tj. třída A a B dle Childa a Pugh) není nutná žádná úprava dávkování. Protože však u některých jedinců s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater může být zvýšena hladina pirfenidonu v plazmě, je třeba postupovat u této skupiny pacientů při léčbě přípravkem Pirfenidone MSN obezřetně. Léčba přípravkem Pirfenidone MSN se nesmí používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebo s terminálním onemocněním jater (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Přípravek Pirfenidone MSN se má používat s opatrností u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{CR} , clearance kreatininu 30–50 ml/min). Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo s terminálním onemocněním ledvin vyžadujícím dialýzu nesmí být přípravkem Pirfenidone MSN léčeni (viz body 4.3 a 5.2).

Pediatrická populace

Použití přípravku Pirfenidone MSN v indikaci IPF u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Přípravek Pirfenidone MSN se používá perorálně. Tablety se polykají vcelku, zapijí se vodou a užívají se spolu s jídlem, aby se snížila pravděpodobnost vzniku nauzey a závratí (viz body 4.8 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Angioedém v souvislosti s pirfenidonem v anamnéze (viz bod 4.4).
- Současné užívání fluvoxaminu (viz bod 4.5).
- Těžká porucha funkce jater nebo terminální onemocnění jater (viz body 4.2 a 4.4).
- Těžká porucha funkce ledvin (Cl_{CR} , clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo terminální onemocnění ledvin vyžadující dialýzu (viz body 4.2 a 5.2).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Jaterní funkce

U pacientů léčených pirfenidonem byly často hlášené zvýšené hladiny aminotransferáz. Před zahájením léčby přípravkem Pirfenidone MSN mají být provedeny testy jaterních funkcí (ALT, AST a bilirubin), přičemž tyto testy se poté mají opakovat během prvních 6 měsíců v měsíčních intervalech a posléze každé 3 měsíce (viz bod 4.8).

Pokud u pacienta dojde po zahájení léčby pirfenidonem ke zvýšení hladiny aminotransferáz v rozmezí > 3 až < 5 násobku ULN bez zvýšení hodnot bilirubinu a bez příznaků nebo známek polékového poškození jater, mají být vyloučeny jiné příčiny a pacienta je třeba pečlivě sledovat. Má být zváženo přerušení podávání jiných léčivých přípravků, které mohou souviset s jaterní toxicitou. Pokud je to klinicky vhodné, dávkování pirfenidonu má být sníženo nebo přerušeno. Jakmile se hodnoty testů jaterních funkcí vrátí do normálního rozmezí, je možné opět začít podávat pirfenidon a postupně podle tolerance zvyšovat jeho dávkování až na doporučenou denní dávku.

Polékové poškození jater

Méně často byla zvýšení AST a ALT spojena se současným zvýšením hodnot bilirubinu. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy závažného polékového poškození jater včetně ojedinělých fatálních případů (viz bod 4.8).

Kromě doporučeného pravidelného monitorování jaterních testů má být u pacientů hlásících příznaky, které mohou naznačovat poškození jater, včetně únavy, anorexie, diskomfortu v pravé horní části břicha, tmavé moči nebo žloutenky, provedeno okamžité klinické zhodnocení a stanovení jaterních testů.

Pokud u pacienta dojde ke zvýšení hladiny aminotransferáz v rozmezí > 3 až < 5 násobku ULN a současně se vyskytne hyperbilirubinémie nebo klinické známky nebo příznaky naznačující poškození jater, musí se léčba pirfenidonem trvale ukončit a pacient nesmí být znovu léčen tímto přípravkem.

Pokud u pacienta dojde ke zvýšení hladiny aminotransferáz na ≥ 5 násobek ULN, musí se léčba pirfenidonem trvale ukončit a pacient nesmí být znovu léčen tímto přípravkem.

Porucha funkce jater

U osob se středně těžkou poruchou funkcí jater (tj. třída B dle Childa a Pugh) byla expozice pirfenidonu zvýšena o 60 %. Přípravek Pirfenidone MSN je třeba podávat obezřetně u pacientů s již existující lehkou až středně těžkou poruchou jater (tj. třída A a B dle Childa a Pugh) vzhledem k možnému zvýšení expozice pirfenidonu. Pacienti mají být pečlivě sledováni s ohledem na příznaky toxicity, zejména pokud současně užívají známý inhibitor enzymu CYP1A2 (viz body 4.5 a 5.2). Pirfenidon nebyl studován u jedinců s těžkou poruchou funkce jater a nesmí být u těchto pacientů ani používán (viz bod 4.3).

Fotosenzitivní reakce a vyrážka

Během léčby přípravkem Pirfenidone MSN je třeba vyhnout se přímému slunečnímu záření (včetně solárních lamp) nebo jej co nejvíce omezit. Pacienti mají být poučeni, aby denně používali krém s ochranným filtrem, nosili oděv, který chrání před slunečním zářením, a vyhnuli se jiným léčivým přípravkům, o nichž je známo, že způsobují fotosenzitivitu. Pacienti mají být poučeni, aby příznaky fotosenzitivní reakce nebo vyrážky oznámili svému lékaři. Závažné fotosenzitivní reakce jsou méně časté.

Ve případech mírné až závažné fotosenzitivní reakce nebo vyrážky může být nezbytné upravit dávkování nebo dočasně přerušit léčbu (viz bod 4.2).

Závažné kožní reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny v souvislosti s léčbou přípravkem Pirfenidone MSN Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Pokud se objeví známky a příznaky připomínající tyto reakce, podávání přípravku Pirfenidone MSN má být okamžitě ukončeno. Pokud se u pacienta při užívání přípravku Pirfenidone MSN vyskytl SJS, TEN nebo DRESS, nesmí být léčba přípravkem Pirfenidone MSN znovu zahájena a má být trvale ukončena.

Angioedém/Anafylaxe

V souvislosti s používáním pirfenidonu v období po uvedení na trh byly hlášeny případy angioedému (některé závažné), například otok obličeje, rtů a/nebo jazyka, které mohou být spojeny s dýchacími obtížemi nebo sípáním. Také byly hlášeny případy anafylaktických reakcí. Proto pacienti, u nichž se po podání přípravku Pirfenidone MSN objeví známky či příznaky angioedému nebo závažných alergických reakcí, musí léčbu okamžitě přerušit. Pacienti s angioedémem nebo závažnými alergickými reakcemi mají být léčeni v souladu se standardní klinickou praxí. Přípravek Pirfenidone MSN se nesmí používat u pacientů s anamnézou angioedému či hypersenzitivity po podání pirfenidonu (viz bod 4.3).

Závratě

U pacientů užívajících pirfenidon byly hlášeny závratě. Pacienti proto mají vědět, jak na tento léčivý přípravek reagují před tím, než se zapojí do činností vyžadujících duševní bdělost či koordinaci (viz bod 4.7). V klinických studiích měla většina pacientů, u nichž se objevily závratě, pouze jedinou příhodu, a většina těchto příhod odezněla s mediánem trvání 22 dnů. Pokud se závratě nezlepší nebo se jejich závažnost zhorší, může být nutná úprava dávkování nebo dokonce přerušení léčby přípravkem Pirfenidone MSN.

Únava

U pacientů užívajících pirfenidon byla hlášena únava. Pacienti proto mají vědět, jak reagují na tento léčivý přípravek před tím, než se zapojí do činností vyžadujících duševní bdělost či koordinaci (viz bod 4.7).

Úbytek tělesné hmotnosti

U pacientů léčených pirfenidonem byl hlášen úbytek tělesné hmotnosti (viz bod 4.8). Lékaři mají sledovat váhu pacienta a v případě potřeby doporučit zvýšení kalorického příjmu, pokud je úbytek tělesné hmotnosti považován za klinicky významný.

Hyponatremie

U pacientů léčených pirfenidonem byla hlášena hyponatremie (viz bod 4.8). Vzhledem k tomu, že příznaky hyponatremie mohou být nenápadné a maskované přítomností komorbidit, doporučuje se pravidelné sledování příslušných laboratorních parametrů, zejména při výskytu indikativních známek a příznaků, jako jsou nauzea, bolest hlavy nebo závrať.

Pomocná látka

Přípravek Pirfenidone MSN obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přibližně 70–80 % pirfenidonu je metabolizováno enzymem CYP1A2 s menším přispěním dalších izoenzymů CYP včetně CYP2C9, 2C19, 2D6 a 2E1.

Pití šťávy (džusu) z grapefruitu je spojováno s inhibicí enzymu CYP1A2, a proto je třeba se ho během léčby pirfenidonem vyvarovat.

Fluvoxamin a inhibitory enzymu CYP1A2

Ve studii fáze 1 vedlo současné podání pirfenidonu a fluvoxaminu (silného inhibitoru enzymu CYP1A2 s inhibičními účinky na další izoenzymy CYP [CYP2C9, 2C19 a 2D6]) u nekuřáků ke 4násobnému zvýšení expozice pirfenidonu.

Pirfenidone MSN je kontraindikován u pacientů, kteří současně užívají fluvoxamin (viz bod 4.3). Před zahájením léčby přípravkem Pirfenidone MSN je třeba užívání fluvoxaminu přerušit a během léčby přípravkem Pirfenidone MSN se mu vyhnout kvůli snížené clearanci pirfenidonu. Další léčiva, která jsou inhibitory enzymu CYP1A2 a jednoho nebo více dalších izoenzymů CYP účastnících se metabolismu pirfenidonu (např. CYP2C9, 2C19 a 2D6), nemají být během léčby pirfenidonem podávána.

Extrapolace *in vitro* a *in vivo* ukazuje, že silné a selektivní inhibitory CYP1A2 (např. enoxacin) mají potenciál zvyšovat expozici pirfenidonu přibližně 2krát až 4krát. Pokud se nelze vyhnout současnému užívání přípravku Pirfenidone MSN se silným a selektivním inhibitorem CYP1A2, dávku pirfenidonu je třeba snížit na 801 mg denně (267 mg třikrát denně). Je nutné pozorně sledovat, zda u pacientů nedochází v souvislosti s léčbou přípravkem Pirfenidone MSN k nežádoucím účinkům. V případě potřeby lze Pirfenidone MSN vysadit (viz bod 4.2 a 4.4).

Současné podání pirfenidonu a 750 mg ciprofloxacinu (středně silného inhibitoru CYP1A2) vedlo ke zvýšené expozici pirfenidonu o 81 %. Jestliže je podávání ciprofloxacinu v dávce 750 mg dvakrát denně nezbytné, dávku pirfenidonu je třeba redukovat na 1 602 mg denně (534 mg třikrát denně). Pirfenidone MSN je třeba podávat s opatrností, jestliže je ciprofloxacin podáván v dávkách 250 mg či 500 mg jednou či dvakrát denně.

Pirfenidone MSN je třeba používat obezřetně u pacientů léčených dalšími středně silnými inhibitory enzymu CYP1A2 (např. amiodaronem, propafenonem).

Zvláštní opatrnosti je zapotřebí v případě, kdy se podávají inhibitory enzymu CYP1A2 současně se silnými inhibitory jednoho nebo více dalších izoenzymů CYP účastnících se metabolismu pirfenidonu například CYP2C9 (např. amiodaron, flukonazol), 2C19 (např. chloramfenikol) a 2D6 (např. fluoxetin, paroxetin).

Kouření cigaret a induktory enzymu CYP1A2

Studie fáze 1 zaměřená na interakci hodnotila účinek kouření cigaret (induktor enzymu CYP1A2) na farmakokinetiku pirfenidonu. U kuřáků činila expozice pirfenidonu 50 % hodnoty expozice pozorované u nekuřáků. Kouření má schopnost indukovat tvorbu jaterních enzymů a zvýšit tak clearanci léčivého přípravku a snížit expozici. Při léčbě přípravkem Pirfenidone MSN je třeba se vyhnout silným induktorům enzymu CYP1A2 včetně kouření vzhledem k pozorovanému vztahu mezi kouřením cigaret a jeho schopností indukovat enzym CYP1A2. Před léčbou pirfenidonem a během ní se má pacientům doporučit, aby přestali užívat silné induktory enzymu CYP1A2 a přestali kouřit.

Současné podávání středně silných induktorů enzymu CYP1A2 (např. omeprazolu) může teoreticky vést ke snížení hladiny pirfenidonu v plazmě.

Současné podávání léčivých přípravků, které působí jako silné induktory jak enzymu CYP1A2, tak i dalších izoenzymů CYP účastnících se metabolismu pirfenidonu (např. rifampicinu), může vést k významnému snížení hladiny pirfenidonu v plazmě. Tyto léčivé přípravky se pokud možno nemají podávat.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o používání pirfenidonu u těhotných žen nejsou k dispozici.

U zvířat dochází k přenosu pirfenidonu a/nebo jeho metabolitů placentou a k potenciálnímu hromadění pirfenidonu a/nebo jeho metabolitů v plodové vodě.

Při vysokých dávkách přípravku ($\geq 1\,000$ mg/kg/den) docházelo u potkanů k prodloužení doby gestace a snížení životaschopnosti plodu.

Podávání přípravku Pirfenidone MSN v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se pirfenidon nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování pirfenidonu a/nebo jeho metabolitů do mléka, což může vést k hromadění pirfenidonu a/nebo jeho metabolitů v mléce (viz bod 5.3). Riziko pro kojené děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby přípravkem Pirfenidone MSN pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo přerušit podávání přípravku Pirfenidone MSN.

Fertilita

V preklinických studiích nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pirfenidone MSN může způsobit závratě a únavu, což může mít středně závažný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, proto by pacienti měli být při řízení nebo obsluhování strojů opatrní, pokud se u nich tyto příznaky objeví.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji uváděné nežádoucí účinky během klinických studií pirfenidonem o dávce 2 403 mg/den v porovnání s placebem, v uvedeném pořadí, byly nauzea (32,4 % oproti 12,2 %), vyrážka (26,2 % oproti 7,7 %), průjem (18,8 % oproti 14,4 %), únava (18,5 % oproti 10,4 %), trávicí potíže (16,1 % oproti 5,0 %), snížená chuť k jídlu (20,7 % oproti 8,0 %), bolesti hlavy (10,1 % oproti 7,7 %) a fotosenzitivní reakce (9,3 % oproti 1,1 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnost pirfenidonu byla hodnocena v klinických studiích, které zahrnovaly 1650 dobrovolníků a pacientů. V otevřených klinických studiích bylo hodnoceno více než 170 pacientů po dobu delší než pět let a někteří až po dobu 10 let.

Tabulka 1 ukazuje hlášené nežádoucí účinky s četností ≥ 2 % u 623 pacientů užívajících pirfenidon při doporučené dávce 2 403 mg/den v rámci tří souhrnných pivotních studií fáze 3. Nežádoucí účinky ze sledování po uvedení na trh jsou rovněž vyjmenovány v tabulce 1. Nežádoucí účinky jsou vyjmenovány po třídách orgánových systémů (SOC) a v každé skupině četnosti [Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit)] jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky rozdělené podle tříd orgánových systémů a frekvence podle databáze MedDRA	
Infekce a infestace	
Velmi časté	Infekce horních cest dýchacích
Časté	Infekce močových cest
Poruchy krve a lymfatického systému	
Méně časté	Agranulocytóza ¹

Poruchy imunitního systému	
Méně časté	Angioedém ¹
Není známo	Anafylaxe ¹
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Snížená tělesná hmotnost; snížená chuť k jídlu
Méně časté	Hyponatremie ¹
Psychiatrické poruchy	
Velmi časté	Insomnie
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Bolest hlavy; závrat'
Časté	Somnolence; dysgeuzie; letargie
Cévní poruchy	
Časté	Návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté	Dyspnoe; kašel
Časté	Produktivní kašel
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Trávicí potíže (dyspepsie); nauzea; průjem; refluxní choroba jícnu; zvracení; zácpa
Časté	Břišní distenze; břišní diskomfort; bolest břicha; bolest horní poloviny břicha; žaludeční diskomfort; gastritida; flatulence
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté	Zvýšená hladina ALT; zvýšená hladina AST; zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy
Méně časté	Zvýšená hladina celkového bilirubinu v séru v kombinaci se zvýšením hladiny ALT a AST ¹ ; polékové poškození jater ²
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté	Vyrážka
Časté	Fotosenzitivní reakce; svědění; erytém; suchá pokožka; erytematózní vyrážka; makulární vyrážka; svědivá vyrážka
Není známo	Stevensův-Johnsonův syndrom ¹ ; toxická epidermální nekrolýza ¹ ; léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) ¹
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté	Artralgie
Časté	Myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	Únava
Časté	Astenie; bolest na hrudi, která není srdečního původu
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Časté	Spálení od slunce

¹ Zjištěno při sledování po uvedení přípravku na trh (viz bod 4.4)

² Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy závažného polékového poškození jater včetně fatálních případů (viz body 4.3, 4.4).

Analýzy souhrnných klinických studií pacientů s IPF po úpravě o expozici prokázaly, že profil bezpečnosti a snášenlivosti pirfenidonu pacientů s IPF s pokročilým onemocněním (n = 366) odpovídá profilu zjištěnému u pacientů s IPF s nepokročilým onemocněním (n = 942).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Snížená chuť k jídlu

Případy snížené chuti k jídlu z pivotních klinických hodnocení byly snadno zvládnutelné a obecně nebyly spojeny s významnými následky. Méně často byly případy snížené chuti k jídlu spojeny s významným úbytkem tělesné hmotnosti a vyžadovaly lékařský zásah.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

email: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Klinické zkušenosti s předávkováním jsou omezené. Zdravým dospělým dobrovolníkům se během 12denního období zvyšování dávky podávaly opakované dávky pirfenidonu až po celkovou dávku 4 806 mg/den podávanou jako šest tobolek o síle 267 mg třikrát denně. Nežádoucí účinky byly mírné, dočasné a odpovídaly nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkům u pirfenidonu.

V případě podezření na předávkování má být poskytnuta podpůrná lékařská péče včetně sledování fyziologických funkcí a pečlivého dohledu nad klinickým stavem pacienta.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, jiná imunosupresiva, ATC kód: L04AX05.

Mechanismus účinku pirfenidonu dosud nebyl plně stanoven. Stávající údaje však nasvědčují tomu, že pirfenidon uplatňuje jak antifibrotické, tak protizánětlivé vlastnosti v mnoha systémech *in vitro* a na zvířecích modelech plicní fibrózy (fibrózy vyvolané bleomycinem a transplantací).

Onemocnění IPF je chronická fibrózní a zánětlivá plicní choroba, která je ovlivněna syntézou a uvolňováním prozánětlivých cytokinů včetně tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α) a interleukinu-1 beta (IL-1 β), přičemž pirfenidon prokázal schopnost snížit nahromadění zánětlivých buněk v reakci na různé stimuly.

Pirfenidon tlumí proliferaci fibroblastů, tvorbu proteinů a cytokinů spojených s fibrózou a zvýšenou biosyntézu a akumulaci extracelulární matrix v reakci na cytokinové růstové faktory, jako je např. transformující růstový faktor beta (TGF- β) a lidský destičkový růstový faktor (*PDGF, platelet-derived growth factor*).

Klinická účinnost

Klinická účinnost pirfenidonu byla studována ve čtyřech multicentrických, randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 u pacientů s onemocněním IPF. Tři ze studií (PIPF-004, PIPF-006 a PIPF-016) fáze 3 byly nadnárodní a jedna (SP3) byla provedena v Japonsku.

Studie PIPF-004 a PIPF-006 porovnávaly léčbu pirfenidonem v dávce 2 403 mg/den s placebem. Tyto

studie měly, až na malé výjimky zahrnující skupinu se středním dávkováním (1 197 mg/den) ve studii PIPF-004, téměř shodné provedení. V obou studiích se přípravek podával třikrát denně po dobu nejméně 72 týdnů.

Primárním cílovým parametrem byla v obou studiích změna procentuální předpokládané usilovné vitální kapacity plic (*FVC*, *Forced Vital Capacity*) v 72. týdnu oproti výchozí hodnotě. Ve společné populační studii PIPF-004 a PIPF-006 zahrnující celkem 692 pacientů léčených dávkou 2 403 mg/den byl medián výchozích hodnot procentuální předpokládané FVC 73,9 % ve skupině s pirfenidonem a 72,0 % ve skupině s placebem (rozmezí: 50–123 %, resp. 48–138 %) a medián výchozích hodnot procentuální předpokládané difuzní kapacity plic pro oxid uhelnatý (*DL_{CO}*, *Carbon Monoxide Diffusing Capacity*) 45,1 % ve skupině s pirfenidonem a 45,6 % ve skupině s placebem (rozmezí: 25–81 %, resp. 21–94 %). Ve studii PIPF-004 mělo 2,4 % pacientů ve skupině s pirfenidonem a 2,1 % pacientů ve skupině s placebem výchozí procentuální předpokládanou FVC nižší než 50 % a/nebo výchozí procentuální předpokládanou *DL_{CO}* nižší než 35 %. Ve studii PIPF-006 mělo 1,0 % pacientů ve skupině s pirfenidonem a 1,4 % pacientů ve skupině s placebem výchozí procentuální předpokládanou FVC nižší než 50 % a/nebo výchozí procentuální předpokládanou *DL_{CO}* nižší než 35 %.

Ve studii PIPF-004 se u pacientů užívajících pirfenidon ($n = 174$) v 72. týdnu významně zmenšil pokles procentuální předpokládané FVC z výchozích hodnot ve srovnání s pacienty, kteří užívali placebo ($n = 174$, $p = 0,001$, analýza ANCOVA). Léčba pirfenidonem také významně zmenšila pokles procentuální předpokládané FVC z výchozích hodnot ve 24. týdnu ($p = 0,014$), 36. týdnu ($p < 0,001$), 48. týdnu ($p < 0,001$), a 60. týdnu ($p < 0,001$). V 72. týdnu byl u 20 % pacientů užívajících pirfenidon pozorován pokles procentuální předpokládané FVC z výchozích hodnot ≥ 10 % (prahová hodnota udávající riziko mortality u onemocnění IPF) v porovnání s 35 % pacientů užívajících placebo (tabulka 2).

Tabulka 2 Vyhodnocení změny procentuální předpokládané FVC z výchozích hodnot v 72. týdnu ve studii PIPF-004, podle kategorií		
	pirfenidon 2 403 mg/den ($n = 174$)	placebo ($n = 174$)
Pokles ≥ 10 % nebo smrt nebo transplantace plic	35 (20 %)	60 (34 %)
Pokles menší než 10 %	97 (56 %)	90 (52 %)
Bez poklesu (změna FVC > 0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)

Ačkoliv podle předem specifikované analýzy ANCOVA nebyl mezi pacienty užívajícími pirfenidon v porovnání s pacienty na placebo v 72. týdnu žádný rozdíl ve změně dosažené vzdálenosti v šestiminutovém testu chůze (6MWT) oproti výchozím hodnotám, v analýze *ad hoc* vykazovalo 37 % pacientů užívajících pirfenidon pokles v dosažené vzdálenosti ≥ 50 m v porovnání se 47 % pacientů užívajících placebo v PIPF-004.

Ve studii PIPF-006 léčba pirfenidonem ($n = 171$) ve srovnání s placebem nezmenšila v 72. týdnu pokles procentuální předpokládané FVC z výchozích hodnot ($n = 173$; $p = 0,501$). Léčba pirfenidonem však významně zmenšila pokles procentuální předpokládané FVC oproti výchozí hodnotě ve 24. týdnu ($p < 0,001$), 36. týdnu ($p = 0,011$) a 48. týdnu ($p = 0,005$). V 72. týdnu byl pozorován pokles hodnoty FVC ≥ 10 % u 23 % pacientů užívajících pirfenidon a u 27 % pacientů užívajících placebo (tabulka 3).

Tabulka 3 Vyhodnocení změny procentuální předpokládané FVC z výchozích hodnot v 72. týdnu ve studii PIPF-006, podle kategorií
--

	Pirfenidon 2403 mg/den (n = 171)	placebo (n = 173)
Pokles ≥ 10 % nebo smrt nebo transplantace plic	39 (23 %)	46 (27 %)
Pokles menší než 10 %	88 (52 %)	89 (51 %)
Bez poklesu (změna FVC > 0 %)	44 (26 %)	38 (22 %)

Pokles dosažené vzdálenosti v šestiminutovém testu chůze v 72. týdnu oproti výchozí hodnotě se ve studii PIPF-006 v porovnání s placebem významně zmenšil ($p < 0,001$, analýza ANCOVA). Kromě toho v analýze *ad hoc* vykazovalo 33 % pacientů užívajících pirfenidon pokles v dosažené vzdálenosti ≥ 50 m v porovnání se 47 % pacientů užívajících placebo ve studii PIPF-006.

V souhrnné analýze přežití ve studiích PIPF-004 a PIPF-006 činila u skupiny užívající pirfenidon v dávce 2 403 mg/den úmrtnost 7,8 %, v porovnání s 9,8 % úmrtností u skupiny užívající placebo (HR 0,77 [95 % CI, 0,47–1,28]).

Ve studii PIPF-016 bylo provedeno porovnání léčby pirfenidonem v dávce 2 403 mg/den oproti placebo. Léčba byla podávána třikrát denně po dobu 52 týdnů. Primárním cílovým parametrem byla změna FVC v procentech předpokládané hodnoty od výchozího stavu do týdne 52. Celkem u 555 pacientů byl medián výchozí FVC v procentech předpokládané hodnoty 68 % (rozmezí: 48–91 %) a DL_{CO} 42 % (rozmezí: 27–170 %). Dvě procenta pacientů měla ve výchozím stavu FVC v procentech předpokládané hodnoty pod 50 % a 21 % pacientů mělo DL_{CO} v procentech předpokládané hodnoty pod 35 %.

Ve studii PIPF-016 byl pokles FVC v procentech předpokládané hodnoty od výchozího stavu do týdne 52 významně redukován u pacientů, kteří dostávali pirfenidon ($n = 278$) v porovnání s pacienty užívajícími placebo ($n = 277$; $p < 0,000001$, analýza ANCOVA). Léčba pirfenidonem rovněž signifikantně omezila pokles FVC v procentech předpokládané hodnoty od výchozího stavu do týdne 13 ($p < 0,000001$), 26 ($p < 0,000001$) a 39 ($p = 0,000002$). V týdnu 52 byl pozorován pokles FVC v procentech předpokládané hodnoty od výchozího stavu o ≥ 10 % nebo úmrtí u 17 % pacientů léčených pirfenidonem v porovnání s 32 % pacientů na placebo (tabulka 4).

Tabulka 4 Posouzení změny FVC v procentech předpokládané hodnoty od výchozího stavu do týdne 52 ve studii PIPF-016 podle kategorií		
	pirfenidon 2 403 mg/den (n = 278)	placebo (n = 277)
Pokles o ≥ 10 % nebo úmrtí	46 (17 %)	88 (32 %)
Pokles o méně než 10 %	169 (61 %)	162 (58 %)
Bez poklesu (změna FVC > 0 %)	63 (23 %)	27 (10 %)

Pokles dosažené vzdálenosti v šestiminutovém testu chůze od výchozího stavu do týdne 52 byl signifikantně omezen u pacientů užívajících pirfenidon v porovnání s pacienty užívajícími placebo ve studii PIPF-016 ($p = 0,036$, analýza ANCOVA); 26 % pacientů užívajících pirfenidon vykazovalo pokles ≥ 50 m v šestiminutovém testu chůze v porovnání s 36 % pacientů užívajících placebo.

V předem specifikované souhrnné analýze studií PIPF-016, PIPF-004 a PIPF-006 v měsíci 12 byla mortalita ze všech příčin signifikantně nižší ve skupině léčené pirfenidonem v dávce 2 403 mg/den (3,5 %, 22 ze 623 pacientů) v porovnání se skupinou na placebo (6,7 %, 42 ze 624 pacientů), což znamená snížení rizika mortality ze všech příčin během prvních 12 měsíců o 48 % (HR 0,52 [95% CI, 0,31–0,87], $p = 0,0107$, log-rank test).

Studie (SP3), provedená u japonských pacientů, porovnávala pirfenidon v dávce 1 800 mg/den (srovnatelná s dávkou 2 403 mg/den u populace Spojených států amerických a Evropy ve studiích PIPF-

004/006 v přepočtu na tělesnou hmotnost) s placebem (n = 110, n = 109, v tomto pořadí). Léčba pirfenidonem významně zmenšila střední pokles vitální kapacity plic (VC) v 52. týdnu (primární cílový bod) v porovnání s placebem ($-0,09 \pm 0,02$ l oproti $-0,16 \pm 0,02$ l v tomto pořadí, $p = 0,042$).

Pacienti s IPF s pokročilou poruchou plicní funkce

V souhrnných *post hoc* analýzách studií PIPF-004, PIPF-006 a PIPF-016 v populaci s pokročilou IPF (n = 170) s výchozí FVC < 50 % a/nebo výchozí DL_{CO} < 35 % byl roční pokles FVC -150,9 ml ve skupině s pirfenidonem (n = 90) ve srovnání s -277,6 ml ve skupině s placebem (n = 80).

Ve studii MA29957, podpůrné 52týdenní, multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii fáze IIb s pacienty s IPF s pokročilou poruchou plicní funkce (DL_{CO} < 40 % náležité hodnoty) a s vysokým rizikem plicní hypertenze stupně 3, mělo 89 pacientů léčených samotným pirfenidonem podobný pokles FVC jako pacienti léčení pirfenidonem v *post hoc* analýze společných populačních studií fáze 3 PIPF-004, PIPF-006 a PIPF-016.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s pirfenidonem u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci IPF (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Podání tobolek pirfenidonu s jídlem vede k velkému snížení hodnoty C_{max} (o 50 %) a menšímu účinku na hodnotu AUC v porovnání s užitím nalačno. Po perorálním podání jednotlivé dávky 801 mg zdravým dobrovolníkům staršího věku (věk 50–66 let) s jídlem se rychlost absorpce pirfenidonu snížila, zatímco hodnota AUC činila 80–85 % hodnoty AUC pozorované při podání přípravku nalačno. Bioekvivalence byla demonstrována při podání nalačno, pro porovnání jedné 801 mg tablety se třemi 267 mg tobolekami. Tableta 801 mg splnila kritéria bioekvivalence na základě AUC měření v porovnání s tobolekami při podání s jídlem, zatímco 90% interval spolehlivosti pro hodnoty C_{max} (108,26 % – 125,60 %) mírně přesáhl horní hranici standardního limitu bioekvivalence (90% interval spolehlivosti: 80 % – 125 %). Vliv jídla na AUC perorálního pirfenidonu byl konzistentní, v porovnání mezi podáním tablety nebo tobolky. Na základě porovnání stavu na lačno při podávání obou forem s jídlem bylo zjištěno, že jídlo snižuje C_{max} pirfenidonu, tablety pirfenidonu snižují C_{max} o něco méně (o 40 %) než tobolky pirfenidonu (o 50 %). U osob, které užívaly přípravek s jídlem, byl pozorován nižší výskyt nežádoucích účinků (nauzea a závratě) v porovnání se skupinou, které byl přípravek podán nalačno. Proto se doporučuje podávat přípravek Pirfenidone MSN s jídlem, aby se snížil výskyt nauzey a závratí.

Absolutní biologická dostupnost pirfenidonu nebyla u lidí stanovena.

Distribuce

Pirfenidon se váže na lidské plazmatické proteiny, přednostně na sérový albumin. Celkové střední hodnoty podílu navázané frakce se pohybovaly v rozmezí 50 % až 58 % u koncentrací pozorovaných v klinických studiích (1 až 100 µg/ml). Průměrný zdánlivý distribuční objem při rovnovážném stavu je při perorálním podání přibližně 70 l, což ukazuje na velmi malou distribuci pirfenidonu do tkání.

Biotransformace

Přibližně 70–80 % pirfenidonu je metabolizováno enzymem CYP1A2 s menším přispěním dalších izoenzymů CYP včetně CYP2C9, 2C19, 2D6 a 2E1. Data *in vitro* naznačují určité farmakologicky relevantní působení hlavního metabolitu (5-karboxy-pirfenidonu) při koncentracích vyšších než maximální plazmatické koncentrace u pacientů s IPF. To může být klinicky relevantní u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin, kdy je zvýšena plazmatická expozice 5-karboxy-pirfenidonu.

Eliminace

Clearance po perorálním podání pirfenidonu se zdá být mírně satureovatelná. Při studii s více různými dávkami u zdravých dobrovolníků staršího věku, ve které se dávky pohybovaly v rozmezí od 267 mg do 1 335 mg třikrát denně, se při dávkách vyšších než 801 mg třikrát denně snížila hodnota clearance o přibližně 25 %. Průměrný zdánlivý terminální eliminační poločas činil po podání jednotlivé dávky pirfenidonu u zdravých dospělých staršího věku přibližně 2,4 hodiny. Přibližně 80 % perorálně podané dávky pirfenidonu je vyloučeno v moči během 24 hodin od podání. Většina (> 95 %) pirfenidonu se vyloučí ve formě metabolitu 5-karboxy-pirfenidonu a méně než 1 % pirfenidonu je vyloučeno v moči v nezměněné formě.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

Farmakokinetika pirfenidonu a jeho metabolitu 5-karboxy-pirfenidonu se porovnávala mezi pacienty se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa a Puga) a pacienty s normální funkcí jater. Výsledky ukázaly, že u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater vzrostla expozice pirfenidonu v průměru o 60 % po podání jednotlivé dávky 801 mg pirfenidonu (3 x 267mg tobolka). Pirfenidon se má u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater používat obezřetně a pacienti mají být pečlivě sledováni s ohledem na příznaky toxicity, zejména pokud současně užívají známý inhibitor enzymu CYP1A2 (viz body 4.2 a 4.4). Pirfenidon MSM je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a s terminálním onemocněním jater (viz body 4.2 a 4.3).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice pirfenidonu oproti jedincům s normální funkcí ledvin. Původní látka je metabolizována převážně na 5-karboxy-pirfenidon. Průměrná hodnota (SD) $AUC_{0-\infty}$ 5- karboxy-pirfenidonu byla významně vyšší u skupin se středně těžkou ($p = 0,009$) a těžkou ($p < 0,0001$) poruchou funkce ledvin než u skupiny s normální funkcí ledvin; 100 (26,3) $mg \cdot h/l$ a 168 (67,4) $mg \cdot h/l$ ve srovnání s 28,7 (4,99) $mg \cdot h/l$.

Stupeň poruchy funkce ledvin	Statistika	$AUC_{0-\infty}$ (mg•h/l)	
		pirfenidon	5-karboxy-pirfenidon
Normální n □ 6	Průměr (SD) Medián (25.–75.)	42,6 (17,9) 42,0 (33,1–55,6)	28,7 (4,99) 30,8 (24,1–32,1)
Lehká n □ 6	Průměr (SD) Medián (25.–75.)	59,1 (21,5) 51,6 (43,7–80,3)	^a 49,3 (14,6) 43,0 (38,8–56,8)
Středně těžká n □ 6	Průměr (SD) Medián (25.–75.)	63,5 (19,5) 66,7 (47,7–76,7)	^b 100 (26,3) 96,3 (75,2–123)
Těžká n □ 6	Průměr (SD) Medián (25.–75.)	46,7 (10,9) 49,4 (40,7–55,8)	^c 168 (67,4) 150 (123–248)

$AUC_{0-\infty}$ = oblast pod křivkou koncentrace v čase od času nula do nekonečna

^a p-hodnota oproti normálu = 1,00 (párové porovnání Bonferroniho testem)

^b p-hodnota oproti normálu = 0,009 (párové porovnání Bonferroniho testem)

^c p-hodnota oproti normálu < 0,0001 (párové porovnání Bonferroniho testem)

Expozice 5-karboxy-pirfenidonu se u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin zvyšuje 3,5násobně nebo i vícenásobně. Klinicky relevantní farmakodynamická aktivita metabolitu u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin nemůže být vyloučena. U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin, kteří užívají pirfenidon, není třeba dávku upravovat. Pirfenidon se má používat s opatrností u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin. U pacientů se těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{CR} ,

clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo terminálním onemocněním ledvin vyžadujícím dialýzu je použití pirfenidonu kontraindikováno (viz body 4.2 a 4.3).

Populační farmakokinetické analýzy ze 4 studií zdravých jedinců nebo jedinců s poruchou funkce ledvin a z jedné studie pacientů s onemocněním IPF neprokázaly žádný klinicky relevantní vliv věku, pohlaví nebo tělesného vzrůstu na farmakokinetiku pirfenidonu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání byl pozorován přírůstek hmotnosti jater u myši, potkanů a psů, často doprovázený centrilobulární hypertrofií jater. Po skončení léčby byl pozorován návrat do původního stavu (reverzibilita). Ve studiích kancerogenity prováděných u potkanů a myši byl pozorován zvýšený výskyt nádorů jater. Tyto jaterní nálezy odpovídají indukci jaterních mikrozomálních enzymů, což je účinek, který nebyl u pacientů užívajících pirfenidon pozorován. Tyto nálezy se nepovažují za relevantní u lidí.

U samic potkanů byl pozorován statisticky významný nárůst počtu nádorů dělohy po podání dávky 1 500 mg/kg/den, která je 37krát vyšší než lidská dávka 2 403 mg/den. Výsledky mechanistických studií ukazují, že výskyt nádorů dělohy pravděpodobně souvisí s chronickou nerovnováhou pohlavních hormonů zprostředkovanou dopaminem, na které se podílí druhově specifický endokrinní mechanismus u potkanů, který se u člověka nevyskytuje.

Studie reprodukční toxicity neprokázaly u potkanů žádné nežádoucí účinky na samčí ani samičí fertilitu a postnatální vývoj mláďat a nebyly nalezeny ani důkazy teratogenního působení u potkanů (1 000 mg/kg/den) ani králíků (300 mg/kg/den). U zvířat dochází k přenosu pirfenidonu a/nebo jeho metabolitů placentou a k potenciálnímu hromadění pirfenidonu a/nebo jeho metabolitů v plodové vodě. Samice potkanů vykazovaly při vysokých dávkách (≥ 450 mg/kg/den) prodloužení estrického cyklu a častý výskyt nepravidelného cyklu. Při vysokých dávkách přípravku ($\geq 1\,000$ mg/kg/den) docházelo u samic potkanů k prodloužení doby gestace a snížení životaschopnosti plodu. Studie u laktujících samic potkanů ukazují, že pirfenidon a/nebo jeho metabolity se vylučují v mléce a může dojít k jejich nahromadění v mléce.

Pirfenidon nevykazoval žádné mutagenní ani genotoxické působení v rámci série standardních testů a nebyl mutagenní při testování po expozici UV záření. Při testování po expozici UV záření byl pirfenidon pozitivní ve stanovení fotoklastogenních účinků u plicních buněk čínských křečků.

U morčat byla po perorálním podání pirfenidonu a expozici UVA/UVB záření zaznamenána fototoxicita a podráždění. Závažnost fototoxických lézí byla snížena nanesením opalovacího krému.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza

Sodná sůl kroskarmelózy

Hyprolóza

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E 1203)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 4000 (E 1521)

Mastek (E 553b)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

267 mg a 801 mg tablety

3 roky pro blistry a 3 roky pro lahvičky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička:

Velikosti balení

267 mg potahované tablety

1 HDPE lahvička obsahující 90 potahovaných tablet

2 HDPE lahvičky, každá obsahující 90 potahovaných tablet (celkem 180 potahovaných tablet)

801 mg potahované tablety

1 HDPE lahvička obsahující 90 potahovaných tablet

Blistry: PVC/Aclar-Al blistry

Velikosti balení

267 mg potahované tablety

1 blister po 21 (21 celkem) potahovaných tablet

2 blistry po 21 (celkem 42) potahovaných tablet

4 blistry po 21 (celkem 84) potahovaných tablet

8 blisterů po 21 (celkem 168) potahovaných tablet dostupných v obyčejných blistrech

Jednodávkové blistry: 63x1 potahovaná tableta a 252x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech

Dvoutýdenní balení pro zahájení léčby: vícečetné balení obsahující 63 (1 balení po 1 blisteru po 21 a 1 balení po 2 blistrech po 21) potahovaných tablet.

Balení pro pokračování léčby: vícečetné balení obsahující 252 (3 balení po 4 blistrech po 21) potahovaných tablet.

801 mg potahované tablety

4 blistry po 21 (84 celkem) potahovaných tablet dostupných v obyčejných blistrech

Jednodávkové blistry: 84x1 potahovaná tableta dostupná v perforovaných jednodávkových blistrech

Balení pro pokračování léčby: vícečetné balení obsahující 252 (3 balení po 4 blistrech po 21) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad by musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MSN Labs Europe Limited
KW20A Corradino Park
Paola PLA 3000
Malta

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Pirfenidone MSN 267 mg potahované tablety: 59/526/24-C
Pirfenidone MSN 801 mg potahované tablety: 59/527/24-C

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

16. 4. 2026

10 DATUM REVIZE TEXTU

16. 4. 2026