

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pirfenidón Accord 267 mg
filmom obalené tablety
Pirfenidón Accord 801 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 267 mg pirfenidónu.
Každá filmom obalená tableta obsahuje 801 mg pirfenidónu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá 267 mg filmom obalená tableta obsahuje 27 mg laktózy.
Každá 801 mg filmom obalená tableta obsahuje 80 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Pirfenidón Accord 267 mg filmom obalené tablety sú žlté, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety so skosenými hranami s vyrazeným „D1“ na jednej strane a hladké na druhej strane s rozmerom 13 x 7 mm.

Pirfenidón Accord 801 mg filmom obalené tablety sú hnedé, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety so skosenými hranami s vyrazeným „D2“ na jednej strane a hladké na druhej strane s rozmerom 21 x 10 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Pirfenidón Accord je indikovaný dospelým na liečbu idiopatickej pľúcnej fibrózy (IPF).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Pirfenidónom Accord majú začať a riadiť odborní lekári so skúsenosťami v diagnostike a liečbe IPF.

Dávkovanie

Dospelí

Na začiatku liečby sa má dávka titrovať na odporúčanú dennú dávku 2 403 mg/deň počas 14-dňového obdobia takto:

- 1. až 7. deň: dávka 267 mg podávaná trikrát denne (801 mg/deň)

- 8. až 14. deň: dávka 534 mg podávaná trikrát denne (1602 mg/deň)
- Od 15. dňa: dávka 801 mg podávaná trikrát denne (2403 mg/deň)

Odporúčaná udržiavacia denná dávka Pirfenidónu Accord je 801 mg trikrát denne s jedlom, celkovo 2 403 mg/deň.

Dávka vyššia ako 2 403 mg/deň sa neodporúča nijakému pacientovi (pozri časť 4.9).

Pacienti, ktorí 14 a viac po sebe nasledujúcich dní vynechajú liečbu Pirfenidónom Accord, majú znova začať liečbu úvodným 2-týždňovým režimom titrácie až po odporúčanú dennú dávku.

Pri prerušení liečby na menej ako 14 po sebe nasledujúcich dní sa dávka môže vrátiť k predchádzajúcej odporúčanej dennej dávke bez titrácie.

Úpravy dávky a iné dôležité činitele týkajúce sa bezpečného užívania

Gastrointestinálne udalosti: Pacientom, ktorí netolerujú liečbu v dôsledku gastrointestinálnych nežiaducich účinkov, je potrebné pripomenúť, aby liek užívali s jedlom. Ak symptómy pretrvávajú, dávka pirfenidónu sa môže znížiť na 267 mg – 534 mg dva–tri-krát denne s jedlom, a dávka sa postupne môže znova zvyšovať až po odporúčanú dennú tolerovanú dávku. Ak symptómy pretrvávajú, pacienti môžu byť poučení, aby prerušili liečbu na jeden až dva týždne na ustúpenie symptómov.

Fotosenzitívna reakcia alebo vyrážka: Pacientom, ktorí majú miernu až stredne závažnú fotosenzitívnu reakciu alebo vyrážku, je potrebné pripomenúť, aby denne používali krém s ochranným faktorom a aby sa vyhýbali expozícii slnku (pozri časť 4.4). Dávka pirfenidónu sa môže znížiť na 801 mg denne (267 mg trikrát denne). Ak vyrážka pretrváva po 7 dňoch, liečba Pirfenidónom Accord sa má prerušiť na 15 dní, dávka sa má potom znova postupne zvyšovať až na odporúčanú dennú dávku takým spôsobom, ako pri kumulatívnom stupňovaní dávky.

Pacientov, ktorí majú závažnú fotosenzitívnu reakciu alebo vyrážku, je potrebné informovať, aby prerušili liečbu a vyhľadali lekársku pomoc (pozri časť 4.4). Ak rozhodne lekár, Pirfenidón Accord sa po odznení vyrážky môže začať znova užívať a dávka sa opäť môže postupne zvyšovať až na odporúčanú dennú dávku.

Funkcia pečene: V prípade výrazného zvýšenia hladiny alanínaminotransferázy a/alebo aspartátaminotransferázy (ALT/AST) so zvýšením bilirubínu alebo bez zvýšenia bilirubínu sa má dávka pirfenidónu prispôsobiť alebo liečba prerušiť podľa usmernení uvedených v časti 4.4.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U pacientov vo veku 65 rokov a vyššom nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky (t. j. triedy A a B podľa Childa-Pugha). Keďže sa u niektorých osôb s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene môže zvýšiť plazmatická hladina pirfenidónu, je pri liečbe Pirfenidónom Accord v tejto skupine pacientov potrebná obozretnosť. Liečba Pirfenidónom Accord sa nemá používať u pacientov s závažnou poruchou funkcie pečene alebo v terminálnom štádiu ochorenia pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Pirfenidón Accord sa má používať s obozretnosťou u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl 30 – 50 ml/min). Liečba Pirfenidónom Accord sa nemá používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl <30 ml/min.) alebo pri ochorení obličiek v terminálnom štádiu vyžadujúcom si dialýzu (pozri časti 4.3 a 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie Pirfenidón Accord sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu IPF.

Spôsob podávania

Pirfenidón Accord sa užíva perorálne. Tablety sa majú prehltnúť celé, zapíť vodou a užívať s jedlom, aby sa znížila možnosť výskytu nevoľnosti a závratov (pozri časti 4.8 a 5.2).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Angioedém pri liečbe pirfenidónom v anamnéze (pozri časť 4.4).
- Súbežné použitie fluvoxamínu (pozri časť 4.5).
- Závažná porucha funkcie pečene alebo ochorenie pečene v terminálnom štádiu (pozri časti 4.2 a 4.4).
- Závažná porucha funkcie obličiek ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min.}$) alebo ochorenie obličiek v terminálnom štádiu vyžadujúce si dialýzu (pozri časti 4.2 a 5.2).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri užívaní

Funkcia pečene

U pacientov liečených pirfenidónom boli často hlásené zvýšené transaminázy. Testy funkcie pečene (ALT, AST a bilirubín) sa majú vykonať pred začatím liečby pirfenidónom, v mesačných intervaloch počas prvých 6 mesiacov a potom každé 3 mesiace (pozri časť 4.8).

U pacienta, ktorí má po začatí liečby Pirfenidónom Accord zvýšenú hladinu aminotransferázy >3 až <5 x ULN (z angl. *upper limit of normal*) bez zvýšenia hladiny bilirubínu a bez príznakov alebo prejavov poškodenia pečene vyvolaného liekom, sa majú vylúčiť iné príčiny a pacient má byť pozorne sledovaný. Má sa zvážiť ukončenie liečby inými liekmi spojenými s toxicitou pečene. Ak je to klinicky vhodné, dávka Pirfenidónu Accord sa má znížiť alebo sa má liečba prerušiť. Keď sú výsledky testov funkcie pečene v referenčnom rozpätí, dávka Pirfenidónu Accord sa môže znova postupne zvyšovať až na odporúčanú dennú tolerovanú dávku.

Poškodenie pečene vyvolané liekom

Zvýšenia AST a ALT boli menej často spojené so súčasnými zvýšeniami hladiny bilirubínu. Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady závažného poškodenia pečene vyvolaného liekom vrátane ojedinelých prípadov s fatálnym následkom (pozri časť 4.8).

U pacientov, ktorí hlásia príznaky, ktoré môžu poukazovať na poškodenie pečene vrátane únavy, anorexie, diskomfortu v pravom hornom brušnom kvadrante, tmavého moču alebo žltacky, sa má okrem odporúčaného pravidelného monitorovania testov funkcie pečene urobiť rýchle klinické vyšetrenie a vykonanie testov funkcie pečene.

Ak má pacient zvýšenú hladinu aminotransferázy >3 až <5 x ULN sprevádzanú hyperbilirubinémiou alebo klinické prejavy a príznaky poškodenia pečene, liečba Pirfenidónom Accord sa má natrvalo ukončiť a pacient nemá liek znova užívať.

Ak má pacient zvýšenú hladinu aminotransferázy ≥ 5 x ULN, liečba Pirfenidónom Accord sa má natrvalo ukončiť a pacient nemá liek znova užívať.

Porucha funkcie pečene

V prípade jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (t. j. trieda B podľa Childa-Pugha) sa expozícia pirfenidónu zvýšila o 60 %. Pirfenidón Accord sa má používať obozretne u pacientov s existujúcou miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (t. j. triedy A a B podľa Childa-

Pugha) vzhľadom na možnú zvýšenú expozíciu pirfenidónu. Pacienti majú byť pozorne sledovaní z hľadiska prejavov toxicity, najmä ak súbežne užívajú známy inhibítor CYP1A2 (pozri časti 4.5 a 5.2).

Pirfenidón Accord sa neskúmal u jedincov so závažnou poruchou funkcie pečene a nesmie sa používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Fotosenzitívna reakcia alebo vyrážka

Počas liečby Pirfenidónom Accord sa pacienti majú vyhýbať vystaveniu priamemu slnečnému žiareniu (vrátane horského slnka) alebo takéto vystavenie minimalizovať. Pacientov je potrebné informovať, aby denne používali krém s ochranným faktorom, nosili odev, ktorý chráni pred slnkom a aby sa vyhýbali iným liekom, o ktorých je známe, že spôsobujú fotosenzitivitu. Pacientov treba informovať, aby svojmu lekárovi nahlásili symptómy fotosenzitívnej reakcie alebo vyrážky. Závažné fotosenzitívne reakcie sú menej časté. V prípade miernej až závažnej fotosenzitívnej reakcie alebo vyrážky môže byť nevyhnutné upraviť dávku alebo dočasne prerušiť liečbu (pozri časť 4.2).

Závažné kožné reakcie

Po uvedení lieku na trh boli v súvislosti s liečbou Pirfenidónom Accord hlásené Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a lieková reakcia s eozinofiliou a so systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, Pirfenidón Accord sa musí ihneď vysadiť. Ak sa u pacienta vyvinul SJS, TEN alebo DRESS pri užívaní Pirfenidónu Accord, liečba Pirfenidónom Accord sa nesmie znova začať a musí sa natrvalo prerušiť.

Angioedém/Anafylaxia

V súvislosti s použitím pirfenidónu po uvedení na trh boli hlásené prípady angioedému (v niektorých prípadoch závažného) ako je opuch tváre, pier a/alebo jazyka, ktoré môžu súvisieť s ťažkosťami s dýchaním alebo s pískavým dýchaním. Boli prijaté aj hlásenia o anafylaktických reakciách. Preto pacienti, u ktorých sa objavia prejavy alebo príznaky angioedému alebo závažných alergických reakcií po podaní Pirfenidónu Accord, musia okamžite prerušiť liečbu. Pacienti s angioedémom alebo so závažnými alergickými reakciami sa musia liečiť podľa zásad štandardnej zdravotnej starostlivosti. Pirfenidón Accord sa nesmie používať u pacientov, ktorí majú v anamnéze angioedém alebo precitlivosť spôsobenú pirfenidónom (pozri časť 4.3).

Závraty

U pacientov užívajúcich pirfenidón boli hlásené závraty. Pacienti majú preto vedieť, ako reagujú na tento liek, skôr než začnú vykonávať činnosti vyžadujúce si duševnú bdelosť alebo koordináciu (pozri časť 4.7). V klinických štúdiách prebehla u väčšiny pacientov, u ktorých sa prejavili závraty, jedna udalosť a väčšina udalostí ustúpila v priemere počas 22 dní. Ak závraty neustúpia alebo ak sa zhorší ich závažnosť, môže byť potrebné prispôsobiť dávku alebo dokonca prerušiť liečbu Pirfenidónom Accord.

Únava

U pacientov užívajúcich pirfenidón bola hlásená únava. Pacienti preto majú vedieť, ako reagujú na tento liek, skôr než začnú vykonávať činnosti vyžadujúce si duševnú bdelosť alebo koordináciu (pozri časť 4.7).

Úbytok telesnej hmotnosti

U pacientov liečených pirfenidónom bol hlásený úbytok telesnej hmotnosti (pozri časť 4.8). Lekári majú sledovať hmotnosť pacienta a v prípade potreby podporiť zvýšenie príjmu kalórií, ak sa úbytok

telesnej hmotnosti považuje za klinicky významný.

Hyponatriémia

U pacientov liečených pirfenidónom bola hlásená hyponatriémia (pozri časť 4.8). Keďže príznaky hyponatriémie môžu byť nepatrné a maskované prítomnosťou sprievodných ochorení, odporúča sa pravidelné monitorovanie príslušných laboratórnych parametrov, najmä v prípade evokujúcich prejavov a príznakov, ako sú nauzea, bolesti hlavy alebo závraty.

Laktóza

Pirfenidón Accord obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Približne 70 – 80 % pirfenidónu sa metabolizuje prostredníctvom CYP1A2 s menším príspevom iných izoenzýmov CYP vrátane CYP2C9, 2C19, 2D6 a 2E1.

Konzumácia grapefruitového džúsu je spojená s inhibíciou CYP1A2 a počas liečby pirfenidónom sa jej pacienti majú vyhýbať.

Fluvoxamín a inhibítory CYP1A2

V štúdií fázy 1 viedlo súbežné podávanie pirfenidónu a fluvoxamínu (silný inhibítor CYP1A2 s inhibičnými účinkami na iné izoenzýmy CYP [CYP2C9, 2C19 a 2D6]) u nefajčiarov k 4-násobnému zvýšeniu expozície pirfenidónu.

Pirfenidón Accord je kontraindikovaný u pacientov, ktorí súbežne užívajú fluvoxamín (pozri časť 4.3). Fluvoxamín sa má pred začatím liečby Pirfenidónom Accord vysadiť a počas liečby Pirfenidónom Accord sa nemá užívať vzhľadom na znížený klírens pirfenidónu. Počas liečby pirfenidónom je potrebné vyhnúť sa ďalšej liečbe, ktorá inhibuje CYP1A2 a jeden alebo viac iných izoenzýmov CYP, ktoré sa podieľajú na metabolizme pirfenidónu (napr. CYP2C9, 2C19 a 2D6).

Extrapolácie podmienok *in vitro* a *in vivo* naznačujú, že silné a selektívne inhibítory CYP1A2 (napr. enoxacín) môžu zvýšiť expozíciu pirfenidónu približne 2 až 4-násobne. Ak sa nedá vyhnúť súbežnému použitiu Pirfenidónu Accord so silným a selektívnym inhibítorom CYP1A2, dávka pirfenidónu sa má znížiť na 801 mg denne (jedna tableta trikrát denne). Pacientov treba pozorne sledovať z hľadiska výskytu nežiaducich reakcií spojených s liečbou Pirfenidónu Accord. Ak je to potrebné, vysaďte Pirfenidón Accord (pozri časti 4.2 a 4.4).

Súčasné podávanie pirfenidónu a 750 mg ciprofloxacínu (stredne silný inhibítor CYP1A2) zvyšovalo expozíciu pirfenidónu o 81 %. Ak je podávanie ciprofloxacínu v dávkach 750 mg dvakrát denne potrebné, dávku pirfenidónu je treba znížiť na 1 602 mg denne (534 mg, trikrát denne).

Pirfenidón Accord sa má podávať s opatrnosťou, ak sa ciprofloxacín podáva v dávkach 250 mg alebo 500 mg raz alebo dvakrát denne.

Pirfenidón Accord sa má užívať obozretne u pacientov liečených inými stredne silnými inhibítormi CYP1A2 (napr. amiodarón, propafenón).

Mimoriadna obozretnosť je tiež potrebná, ak sa inhibítory CYP1A2 používajú súbežne so silnými

inhibítormi jedného alebo viacerých ďalších izoenzýmov CYP, ktoré sa podieľajú na metabolizme pirfenidónu, ako je CYP2C9 (napr. amiodarón, flukonazol), 2C19 (napr. chloramfenikol) a 2D6 (napr. fluoxetín, paroxetín).

Fajčenie cigariet a induktory CYP1A2

Interakčná štúdia fázy 1 hodnotila vplyv fajčenia cigariet (induktor CYP1A2) na farmakokinetiku pirfenidónu. Expozícia pirfenidónu u fajčiarov bola 50 % v porovnaní s expozíciou u nefajčiarov. Fajčenie môže indukovať tvorbu pečeneých enzýmov, a teda zvyšovať klírens lieku a znižovať expozíciu. Počas liečby Pirfenidónom Accord je potrebné vyhýbať sa súbežnému užívaniu silných induktorov CYP1A2 vrátane fajčenia na základe pozorovaného vzťahu medzi fajčením cigariet a potenciálom indukovať CYP1A2. Pacientom sa má odporučiť, aby prestali užívať silné induktory CYP1A2 a aby pred liečbou a počas liečby pirfenidónom nefajčili. V prípade stredne silných induktorov CYP1A2 (napr. omeprazol) môže súbežné užitie teoreticky viesť k zníženiu plazmatickej hladiny pirfenidónu.

Súbežné podávanie liekov, ktoré pôsobia ako silné induktory CYP1A2 a iných izoenzýmov CYP podieľajúcich sa na metabolizme pirfenidónu (napr. rifampicín), môže viesť k výraznému zníženiu plazmatickej hladiny pirfenidónu. Týmto liekom je potrebné vyhnúť sa vždy, keď je to možné.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití pirfenidónu u gravidných žien.

U zvierat dochádza k prieniku pirfenidónu a/alebo jeho metabolitov cez placentu s možnosťou hromadenia pirfenidónu a/alebo jeho metabolitov v amniotickej tekutine.

Pri vysokých dávkach ($\geq 1\,000$ mg/kg/deň) sa u potkanov pozorovalo predĺženie gestácie a zníženie životaschopnosti plodov.

Z dôvodu bezpečnosti sa neodporúča užívať Pirfenidón Accord počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa pirfenidón alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvierat preukázali vylučovanie pirfenidónu a/alebo jeho metabolitov do mlieka s možnosťou hromadenia pirfenidónu a/alebo jeho metabolitov v mlieku (pozri časť 5.3). Riziko pre dojčené dieťa sa nedá vylúčiť.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu Pirfenidónom Accord sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

V predklinických štúdiách sa nepozoroval nežiaduci vplyv na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pirfenidón Accord môže spôsobiť závraty a únavu, čo môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, preto pri výskyte týchto príznakov majú byť pacienti opatrní pri vedení vozidiel a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

K najčastejšie hláseným nežiaducim reakciám počas klinických štúdií skúmajúcich pirfenidón v dávke

2 403 mg/deň v porovnaní s placebom patrila nauzea (32,4 % v porovnaní s 12,2 %), vyrážka (26,2 % v porovnaní so 7,7 %), hnačka (18,8 % v porovnaní so 14,4 %), únava (18,5 % v porovnaní s 10,4 %), dyspepsia (16,1 % v porovnaní s 5,0 %), znížená chuť do jedla (20,7 % v porovnaní s 8,0 %), bolesť hlavy (10,1 % v porovnaní so 7,7 %) a fotosenzitívna reakcia (9,3 % v porovnaní s 1,1 %).

Súhrn nežiaducich reakcií uvedených v tabuľke

Bezpečnosť pirfenidónu sa hodnotila v klinických štúdiách zahŕňajúcich 1 650 dobrovoľníkov a pacientov. Viac ako 170 pacientov bolo testovaných v nezaslepených štúdiách dlhšie ako päť rokov a niektorí až do 10 rokov.

Tabuľka 1 uvádza nežiaduce reakcie hlásené s frekvenciou $\geq 2\%$ u 623 pacientov užívajúcich pirfenidón v odporúčanej dávke 2 403 mg/deň v troch súhrnných pívotných štúdiách fázy 3. Nežiaduce reakcie hlásené v období po uvedení lieku na trh sú tiež uvedené v tabuľke 1. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a v každej skupine frekvencií [Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)], neznáme (z dostupných údajov)] sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie podľa MedDRA	
Infekcie a nákazy	
Veľmi časté	Infekcia horných dýchacích ciest
Časté	Infekcia močových ciest
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Menej časté	Agranulocytóza ¹
Poruchy imunitného systému	
Menej časté	Angioedém ¹
Neznáme	Anafylaxia ¹
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	Úbytok telesnej hmotnosti; znížená chuť do jedla
Menej časté	Hyponatrémia ¹
Psychické poruchy	
Veľmi časté	Nespavosť
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	Bolesť hlavy; závraty
Časté	Somnolencia; dysgeúzia; letargia
Poruchy ciev	
Časté	Návaly tepla
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté	Dyspnoe; kašeľ
Časté	Produktívny kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Dyspepsia; nauzea; hnačka; gastroezofágová refluxová choroba; vracanie; zápcha
Časté	Abdominálna distenzia; abdominálny diskomfort; abdominálna bolesť; bolesť v hornej časti brucha; žalúdočný diskomfort; gastritída; flatulencia
Poruchy pečene a žľových ciest	
Časté	Zvýšená hladina ALT; zvýšená hladina AST; zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy
Menej časté	Zvýšená hladina celkového bilirubínu v sére v kombinácii so zvýšenou hladinou ALT a AST ¹ , poškodenie pečene vyvolané liekom ²

Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	Vyrážka
Časté	Fotosenzitívna reakcia; pruritus; erytém; suchá koža; erytematózna vyrážka; makulárna vyrážka; svrbíaca vyrážka
Neznáme	Stevensov-Johnsonov syndróm ¹ ; toxická epidermálna nekrolýza ¹ , lieková reakcia s eozinofiliou a so systémovými príznakmi (DRESS) ¹
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	Artralgia
Časté	Myalgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	Únava
Časté	Asténia; bolesť na hrudníku iná ako srdcová
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Časté	Popálenina od slnka

- (1) Identifikované počas pozorovania po uvedení lieku na trh (pozri časť 4.4)
 (2) Počas pozorovania po uvedení lieku na trh boli identifikované prípady závažného poškodenie pečene vyvolaného liekom, vrátane prípadov s fatálnym výsledkom (pozri časti 4.3, 4.4).

Analýzy súhrnných klinických skúšaní u pacientov s IPF upravené vzhľadom na expozíciu potvrdili, že profil bezpečnosti a znášanlivosti pirfenidónu u pacientov s IPF v pokročilom štádiu ochorenia (n = 366) sa zhoduje s profilom stanoveným u pacientov s IPF, ktorí nie sú v pokročilom štádiu ochorenia (n = 942).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Znížená chuť do jedla

Počas pivotných klinických skúšaní boli prípady zníženej chuti do jedla ľahko zvládnuteľné a spravidla neboli spojené s významnými následkami. Menej často boli prípady zníženej chuti do jedla spojené s významným úbytkom telesnej hmotnosti s potrebou lekárskej intervencie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Sú obmedzené klinické skúsenosti s predávkovaním. Zdravým dospelým dobrovoľníkom sa počas 12 dní opakovanne podávali postupne zvyšované dávky pirfenidónu až do celkovej dávky 4 806 mg/deň vo forme šiestich 267 mg tabliet trikrát denne. Nežiaduce reakcie boli mierne, prechodné a zhodovali sa s najčastejšími hlásenými nežiaducimi reakciami na pirfenidón.

V prípade podozrenia na predávkovanie sa má poskytnúť podporná lekárska starostlivosť vrátane sledovania vitálnych známk a pozorného sledovania klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, iné imunosupresíva, kód ATC: L04AX05

Mechanizmus účinku pirfenidónu sa ešte celkom nestanovil. Z existujúcich údajov však vyplýva, že

pirfenidón v rôznych systémoch *in vitro* a v živočíšnych modeloch pľúcnej fibrózy (fibróza vyvolaná bleomycínom a transplantáciou) prejavuje antifibrotické a protizápalové vlastnosti.

IPF je chronické fibrotické a zápalové ochorenie pľúc ovplyvnené syntézou a uvoľňovaním prozápalových cytokínov vrátane tumor nekrotizujúceho faktoru alfa (TNF- α) a interleukínu-1-beta (IL-1 β) a zistilo sa, že pirfenidón znižuje hromadenie zápalových buniek ako reakciu na rôzne podnety.

Pirfenidón tlmí proliferáciu fibroblastov, tvorbu bielkovín a cytokínov spojených s fibrózou a zvýšenú biosyntézu a hromadenie mimobunkového matrix ako reakciu na cytokínové rastové faktory, ako je transformujúci rastový faktor beta (TGF- β) a rastový faktor odvodený z krvných doštičiek (PDGF).

Klinická účinnosť

Klinická účinnosť pirfenidónu sa skúmala v štyroch multicentrických randomizovaných dvojito zaslepených štúdiách fázy 3 kontrolovaných placebom u pacientov s IPF. Tri z týchto štúdií fázy 3 (PIPF-004, PIPF-006 a PIPF-016) boli mnohonárodné a jedna štúdia (SP3) sa uskutočnila v Japonsku.

Štúdie PIPF-004 a PIPF-006 porovnávali liečbu pirfenidónom v dávke 2 403 mg/deň s placebom. Tieto štúdie boli takmer rovnaké, pokiaľ ide o dizajn, s niekoľkými výnimkami vrátane skupiny, v ktorej sa podávala stredne veľká dávka (1 197 mg/deň), v štúdiu PIPF-004. V obidvoch štúdiách sa liečba podávala trikrát denne minimálne počas 72 týždňov. Primárnym cieľovým ukazovateľom v obidvoch štúdiách bola zmena hodnoty úsilnej vitálnej kapacity (Forced Vital Capacity, FVC), vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 72. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou. V kombinovanej populácii zo štúdií PIPF-004 a PIPF-006 liečenej dávkou 2 403 mg/deň zahrňajúcej celkovo 692 pacientov, bol medián východiskovej hodnoty FVC na úrovni 73,9 % referenčnej hodnoty v skupine s pirfenidónom a 72,0 % referenčnej hodnoty v skupine s placebom (rozpätie: 50 – 123 % a 48 – 138 %, v uvedenom poradí) a medián východiskovej hodnoty merania difúznej kapacity pľúc CO (Carbon Monoxide Diffusing Capacity, DLCO) bol na úrovni 45,1 % referenčnej hodnoty v skupine s pirfenidónom a 45,6 % referenčnej hodnoty v skupine s placebom (rozpätie: 25 – 81 % a 21 – 94 % v uvedenom poradí). V štúdiu PIPF-004 mali 2,4 % pacientov v skupine s pirfenidónom a 2,1 % pacientov v skupine s placebom východiskovú hodnotu FVC pod 50 % referenčnej hodnoty a/alebo východiskovú hodnotu DLCO pod 35 % referenčnej hodnoty. V štúdiu PIPF-006 malo 1,0 % pacientov v skupine s pirfenidónom a 1,4 % pacientov v skupine s placebom východiskovú hodnotu FVC pod 50 % referenčnej hodnoty a/alebo východiskovú hodnotu DLCO pod 35 % referenčnej hodnoty.

V štúdiu PIPF-004 bol pokles hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 72. týždni liečby v porovnaní s východiskovou hodnotou významne menší u pacientov užívajúcich pirfenidón (N = 174) v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (N = 174; p = 0,001, poradová (rank) analýza kovariancie - ANCOVA). Pri liečbe pirfenidónom sa tiež dosiahol významne menší pokles hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 24. týždni (p = 0,014), v 36. týždni (p < 0,001), v 48. týždni (p < 0,001) a v 60. týždni (p < 0,001) v porovnaní s východiskovou hodnotou. V 72. týždni sa pokles hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, o ≥ 10 % (čo je prahová hodnota poukazujúca na riziko úmrtia na IPF) v porovnaní s východiskovou hodnotou zaznamenal u 20 % pacientov užívajúcich pirfenidón v porovnaní s 35 % pacientmi užívajúcimi placebo (Tabuľka 2).

Tabuľka 2 Vyhodnotenie zmeny hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 72. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou v štúdiu PIPF-004, podľa kategórii

	Pirfenidón 2 403 mg/deň (N = 174)	Placebo (N = 174)
Pokles o ≥ 10 % alebo úmrtie alebo transplantácia pľúc	35 (20 %)	60 (34 %)

Pokles o menej ako 10 %	97 (56 %)	90 (52 %)
Žiadny pokles (zmena FVC >0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)

Napriek tomu, že podľa vopred špecifikovanej poradovej (rank) ANCOVA nebol medzi pacientmi užívajúcimi pirfenidón a pacientmi užívajúcimi placebo žiadny rozdiel z hľadiska zmeny vzdialenosti prejdenej v šesťminútovom teste chôdzou (six minute walk test, 6MWT) v 72. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou, v *ad hoc* analýze sa zistilo skrátenie vzdialenosti prejdenej v 6MWT o ≥ 50 m u 37 % pacientov užívajúcich pirfenidón v porovnaní so 47 % pacientmi užívajúcimi placebo v štúdií PIPF-004.

V štúdií PIPF-006 sa pri liečbe pirfenidónom (N = 171) v porovnaní s placebom (N = 173) nedosiahol menší pokles hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 72. týždni liečby v porovnaní s východiskovou hodnotou ($p = 0,501$). Pri liečbe pirfenidónom sa však dosiahol menší pokles hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 24. týždni ($p < 0,001$), v 36. týždni ($p = 0,011$) a v 48. týždni ($p = 0,005$) v porovnaní s východiskovou hodnotou. V 72. týždni sa pokles hodnoty FVC o ≥ 10 % zaznamenal u 23 % pacientov užívajúcich pirfenidón a u 27 % pacientov užívajúcich placebo (Tabuľka 3).

Tabuľka 3 Vyhodnotenie zmeny hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 72. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou v štúdií PIPF-006, podľa kategórií		
	Pirfenidón 2 403 mg/deň (N = 171)	Placebo (N = 173)
Pokles o ≥ 10 % alebo úmrtie alebo transplantácia pľúc	39 (23 %)	46 (27 %)
Pokles o menej ako 10 %	88 (52 %)	89 (51 %)
Žiadny pokles (zmena FVC > 0 %)	44 (26 %)	38 (22 %)

V štúdií PIPF-006 bolo skrátenie vzdialenosti prejdenej v 6MWT v 72. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou významne menšie pri liečbe pirfenidónom v porovnaní s placebom ($p < 0,001$, poradová (rank) ANCOVA). V *ad hoc* analýze sa okrem toho zistilo skrátenie vzdialenosti prejdenej v 6MWT o ≥ 50 m u 33 % pacientov užívajúcich pirfenidón v porovnaní so 47 % pacientov užívajúcimi placebo v štúdií PIPF-006.

V súhrnnej analýze prežívania v štúdiách PIPF-004 a PIPF-006 bola miera mortality v skupine užívajúcej pirfenidón v dávke 2 403 mg/deň 7,8 % v porovnaní s 9,8 % pri užívaní placeba (HR 0,77 [95 % IS, 0,47 – 1,28]).

Štúdia PIPF-016 porovnávala liečbu pirfenidónom 2 403 mg/deň s placebom. Liek sa podával trikrát denne počas 52 týždňov. Primárnym cieľovým ukazovateľom bola zmena hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 52. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou. U celkovo 555 pacientov bol medián východiskovej hodnoty FVC na úrovni 68 % referenčnej hodnoty (rozpätie: 48 – 91 %) a medián východiskovej hodnoty DL_{CO} na úrovni 42 % referenčnej hodnoty (rozpätie: 27 – 170 %). Dve percentá pacientov mali východiskovú hodnotu FVC pod 50 % referenčnej hodnoty a 21 % pacientov malo východiskovú hodnotu DL_{CO} pod 35 % referenčnej hodnoty.

V štúdií PIPF-016 bol pokles hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 52. týždni liečby v porovnaní s východiskovou hodnotou významne menší u pacientov užívajúcich pirfenidón (N = 278) v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (N = 277; $p < 0,000001$, poradová (rank) ANCOVA). Pri liečbe pirfenidónom sa tiež dosiahol významne menší pokles hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 13. týždni ($p < 0,000001$), v 26. týždni ($p < 0,000001$) a v 39. týždni ($p = 0,000002$) v porovnaní s východiskovou hodnotou. V 52. týždni sa pokles hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, o ≥ 10 % v porovnaní

s východiskovou hodnotou alebo úmrtie zaznamenali u 17 % pacientov užívajúcich pirfenidón v porovnaní s 32 % pacientmi užívajúcimi placebo (Tabuľka 4).

Tabuľka 4 Vyhodnotenie zmeny hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 52. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou v štúdií PIPF-016, podľa kategórií		
	Pirfenidón 2 403 mg/deň (N = 278)	Placebo (N = 277)
Pokles o ≥ 10 % alebo úmrtie	46 (17 %)	88 (32 %)
Pokles o menej ako 10 %	169 (61 %)	162 (58 %)
Žiadny pokles (zmena FVC > 0 %)	63 (23 %)	27 (10 %)

V štúdií PIPF-016 bolo skrátenie vzdialenosti prejdenej v 6MWT v 52. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou významne menšie u pacientov užívajúcich pirfenidón v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo ($p = 0,036$, poradová (rank) ANCOVA); skrátenie vzdialenosti prejdenej v 6MWT o ≥ 50 m sa zistilo u 26 % pacientov užívajúcich pirfenidón v porovnaní s 36 % pacientov užívajúcich placebo.

Vo vopred špecifikovanej, súhrnnej analýze štúdií PIPF-016, PIPF-004 a PIPF-006 bola celková mortalita v 12. mesiaci v skupine užívajúcej pirfenidón v dávke 2 403 mg/deň významne nižšia (3,5 %, 22 zo 623 pacientov) v porovnaní s placebom (6,7 %, 42 zo 624 pacientov), čo viedlo k zníženiu rizika celkovej mortality počas prvých 12 mesiacov o 48 % (HR 0,52 [95 % IS, 0,31 – 0,87], $p = 0,0107$, log-rank test).

Štúdia (SP3) s japonskými pacientmi porovnávala pirfenidón v dávke 1 800 mg/deň (porovnateľná s dávkou 2 403 mg/deň podávanou v americkej a európskej populácii zo štúdie PIPF-004/006, a to v prepočte na telesnú hmotnosť) s placebom (pirfenidón: $N = 110$, placebo: $N = 109$). Pri liečbe pirfenidónom sa dosiahol významne menší priemerný pokles vitálnej kapacity (VC) v 52. týždni (primárny cieľový ukazovateľ) v porovnaní s placebom ($-0,09 \pm 0,02$ l pri pirfenidóne v porovnaní s $-0,16 \pm 0,02$ l pri placebe, $p = 0,042$).

Pacienti s IPF s pokročilým poškodením pľúcnych funkcií

V súhrnnej post-hoc analýze štúdií PIPF-004, PIPF-006 a PIPF-016 sa v populácii s pokročilou IPF ($n = 170$) s východiskovou hodnotou FVC < 50 % referenčnej hodnoty a/alebo východiskovou hodnotou DLCO < 35 % referenčnej hodnoty zistil pokles hodnoty FVC za rok o -150,9 ml u pacientov užívajúcich pirfenidón ($n = 90$) v porovnaní s -277,6 ml u pacientov užívajúcich placebo ($n = 80$).

V MA29957, čo je podporné 52-týždňové, multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie fázy IIb u pacientov s IPF s pokročilým poškodením pľúcnych funkcií (DLCO < 40 % referenčnej hodnoty) a s vysokým rizikom rozvoja pľúcnej hypertenzie 3. stupňa, sa u 89 pacientov liečených pirfenidónom v monoterapii zaznamenal pokles hodnoty FVC podobný poklesu zistenému u pacientov liečených pirfenidónom v post-hoc analýze súhrnných klinických skúšaní fázy 3 PIPF-004, PIPF-006 a PIPF-016.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim pirfenidón vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s IPF (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Podávanie kapsúl pirfenidónu s jedlom vedie k veľkému zníženiu $C_{\max}$ (o 50 %) a k menšiemu vplyvu

na AUC v porovnaní s užívaním lieku bez jedla. Po perorálnom podaní jednorazovej dávky 801 mg zdravým starším dospelým dobrovoľníkom (vo veku 50 – 66 rokov) s jedlom sa rýchlosť absorpcie pirfenidónu spomalila, kým AUC po podaní lieku s jedlom predstavovala približne 80 – 85 % hodnoty AUC pozorovanej po podaní lieku nalačno. V porovnaní s podaním nalačno, perorálne podávanie pirfenidónu s jedlom znížilo C_{max} pirfenidónu o 40 % pri tabletách. U jedincov, ktorí užívali liek s jedlom, sa pozoroval znížený výskyt nežiaducich udalostí (nauzea a závraty) v porovnaní so skupinou, ktorá užívala liek nalačno. Odporúča sa preto podávať pirfenidón s jedlom, aby sa znížil výskyt nauzey a závratov.

Absolútna biologická dostupnosť pirfenidónu u ľudí sa nestanovila.

Distribúcia

Pirfenidón sa viaže na ľudské plazmatické bielkoviny, najmä na sérový albumín. Celková priemerná väzba je od 50 % do 58 % v koncentráciách pozorovaných v klinických štúdiách (1 až 100 µg/ml). Priemerný zdanlivý distribučný objem v rovnovážnom stave po perorálnom podaní je približne 70 l, z čoho vyplýva, že distribúcia pirfenidónu do tkanív je nízka.

Biotransformácia

Približne 70 – 80 % pirfenidónu sa metabolizuje prostredníctvom CYP1A2 s menším príspevom iných izoenzýmov CYP vrátane CYP2C9, 2C19, 2D6 a 2E1. *In vitro* údaje naznačujú určitý farmakologicky relevantný účinok hlavného metabolitu (5-karboxypirfenidón) v koncentráciách vyšších ako maximálne plazmatické koncentrácie u pacientov s IPF. Môže to byť klinicky relevantné u pacientov so stredne ťažkou poruchou obličiek, keď je zvýšená plazmatická expozícia 5-karboxy-pirfenidónu.

Eliminácia

Zdá sa, že perorálny klírens pirfenidónu je mierne saturateľný. V štúdií s opakovanými dávkami skúmajúcej dávkové rozmedzie u zdravých starších dospelých, ktorým sa podávali dávky od 267 mg do 1 335 mg trikrát denne, bol priemerný klírens znížený približne o 25 % pri dávke vyššej ako 801 mg trikrát denne. Po podaní jednorazovej dávky pirfenidónu zdravým starším dospelým bol priemerný zdanlivý terminálny polčas eliminácie približne 2,4 hodiny. Približne 80 % perorálne podanej dávky pirfenidónu sa vylúči močom do 24 hodín po podaní dávky. Väčšina (>95 %) pirfenidónu sa vylúči vo forme metabolitu 5-karboxy-pirfenidónu a menej ako 1 % pirfenidónu sa vylúči močom v nezmenenej forme.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika pirfenidónu a metabolitu 5-karboxy-pirfenidónu sa porovnávala u jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) a u jedincov s normálnou funkciou pečene. Výsledky ukázali, že u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene bolo priemerné zvýšenie expozície pirfenidónu po jednorazovej dávke pirfenidónu 801 mg (3 x 267 mg kapsula) 60 %. Pirfenidón sa má používať obozretne u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene a pacienti musia byť pozorne sledovaní z hľadiska prejavov toxicity, najmä keď súbežne užívajú známy inhibítor CYP1A2 (pozri časti 4.2 a 4.4). Pirfenidón Accord je kontraindikovaný pri závažnej poruche pečene a pri ochorení pečene v terminálnom štádiu (pozri časti 4.2 a 4.3).

Porucha funkcie obličiek

Vo farmakokinetike pirfenidónu sa u jedincov s miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek nepozorovali klinicky významné rozdiely v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek. Materská látka sa predominantne metabolizuje najmä na 5-karboxy-pirfenidón. Priemer (SD) $AUC_{0-\infty}$ 5-karboxy-pirfenidónu bol významne vyšší u pacientov v skupine so stredne závažnou ($p = 0,009$)

a závažnou ($p < 0,0001$) poruchou funkcie obličiek v porovnaní so skupinou s normálnou funkciou obličiek; 100 (26,3) mg•h/l a 168 (67,4) mg•h/l v porovnaní s 28,7 (4,99) mg•h/l.

Skupina s poruchou funkcie obličiek	Štatistika	AUC _{0-∞} (mg•h/l)	
		Pirfenidón	5-karboxy-pirfenidón
Normálna n = 6	Priemer (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Medián (25. – 75.)	42,0 (33,1 – 55,6)	30,8 (24,1 – 32,1)
Mierna n = 6	Priemer (SD)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	Medián (25. – 75.)	51,6 (43,7 – 80,3)	43,0 (38,8 – 56,8)
Stredne závažná n = 6	Priemer (SD)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	Medián (25. – 75.)	66,7 (47,7 – 76,7)	96,3 (75,2 – 123)
Závažná n = 6	Priemer (SD)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	Medián (25. – 75.)	49,4 (40,7 – 55,8)	150 (123 – 248)

AUC_{0-∞} = plocha pod krivkou pre plazmatickú koncentráciu v rovnovážnom stave

^a p-hodnota oproti normálu = 1,00 (párové porovnanie Bonferroniho testom)

^b p-hodnota oproti normálu = 0,009 (párové porovnanie Bonferroniho testom)

^c p-hodnota oproti normálu < 0,0001 (párové porovnanie Bonferroniho testom)

Expozícia 5-karboxy-pirfenidónu sa zvyšuje u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek 3,5-násobne alebo viacnásobne. Klinicky relevantná farmakodynamická aktivita metabolitu u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nemôže byť vylúčená. U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek, ktorí užívajú pirfenidón, nie je potrebná úprava dávkovania. Pirfenidón sa má používať s obozretnosťou u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. Použitie pirfenidónu je kontraindikované u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl <30ml/min.) alebo pri ochorení obličiek v terminálnom štádiu vyžadujúcom si dialýzu (pozri časti 4.2 a 4.3).

Populačné farmakokinetické analýzy zo 4 štúdií so zdravými dobrovoľníkmi alebo jedincami s poruchou funkcie obličiek a jednej štúdie u pacientov s IPF nepreukázali klinicky významný vplyv veku, pohlavia alebo telesných proporcií na farmakokinetiku pirfenidónu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní sa pozorovalo zvýšenie hmotnosti pečene u myši, potkanov a psov, ktoré bolo často sprevádzané centrilobulárnou hypertrofiou pečene. Po ukončení liečby sa stav vrátil do normálu. V štúdiách karcinogenity na potkanoch a myšiach sa pozoroval zvýšený výskyt tumorov pečene. Tieto zistenia týkajúce sa pečene sú konzistentné s indukciou pečenevých mikrozomálnych enzýmov, čo je účinok, ktorý sa nepozoroval u pacientov užívajúcich pirfenidón. Tieto zistenia sa nepovažujú za relevantné pre ľudí.

U potkaních samíc, ktorým sa podávala dávka 1 500 mg/kg/deň, čo bol 37-násobok dávky pre človeka, teda 2 403 mg/deň, sa pozorovalo štatisticky významné zvýšenie výskytu tumorov maternice. Z výsledkov mechanistických štúdií vyplýva, že výskyt tumorov maternice je pravdepodobne spojený s dlhodobou nerovnováhou pohlavných hormónov sprostredkovaných dopamínom, čo u potkanov zahŕňa endokrinný mechanizmus špecifický pre druh, ktorý sa u ľudí nevyskytuje.

Reprodukčné toxikologické štúdie nepreukázali nežiaduce účinky na plodnosť samcov alebo samíc potkanov, ani na postnatálny vývin potomstva a nezistil sa nijaký dôkaz teratogenity u potkanov (1 000 mg/kg/deň) alebo králikov (300 mg/kg/deň). U zvierat dochádza k prechodu pirfenidónu a/alebo jeho metabolitov cez placentu s možnosťou hromadenia pirfenidónu a/alebo jeho metabolitov

v amniotickej tekutine. Pri vysokých dávkach (≥ 450 mg/kg/deň) mali potkany dlhší estrálny cyklus a vysoký výskyt nepravidelných cyklov. Pri vysokých dávkach ($\geq 1\,000$ mg/kg/deň) sa u potkanov vyskytovala predĺžená gestácia a plody mali zníženú životaschopnosť. Štúdie na laktujúcich potkanoch naznačujú, že pirfenidón a/alebo jeho metabolity sa vylučujú do mlieka s potenciálnym hromadením pirfenidónu a/alebo jeho metabolitov v mlieku.

Na základe štandardných testov sa nezískal nijaký dôkaz o mutagénnom alebo genotoxickom účinku pirfenidónu a pri testovaní expozície UV sa nezistil mutagénny účinok. Pri testovaní pod expozíciou UV bol pirfenidón pozitívny vo fotoklastogénnom teste pľúcnych buniek čínskeho škrečka.

V prípade morčiat sa po perorálnom podaní pirfenidónu a pri expozícii svetlu UVA/UVB pozorovala fototoxická a podráždenie. Závažnosť fototoxických lézií sa minimalizovala použitím ochrany proti slnku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Laktóza, monohydrát

Kopovidón

Kroskarmelóza, sodná soľ (E468)

Stearát horečnatý (E572)

Obal tablety

Polyvinylalkohol (E1203)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 4000 (E1521)

Mastenec (E553b)

267 mg tablety

Žltý oxid železitý (E172)

801 mg tablety

Čierny oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister PVC/PE/PCTFE s hliníkovou fóliou a perforovaný blister PVC/PE/PCTFE s hliníkovou fóliou s jednotlivými dávkami.

267 mg tablety

Veľkosti balení: 21, 42, 84, 168 filmom obalených tabliet alebo 21 x 1, 42 x 1, 84 x 1, 168 x 1 filmom obalená tableta v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Blister obsahujúci 7 tabliet alebo perforovaný blister s jednotlivými dávkami obsahujúci 7 tabliet nasledovne:

21 tabliet (3 blistre alebo 3 blistre s jednotlivými dávkami)
42 tabliet (6 blistrov alebo 6 blistrov s jednotlivými dávkami)
84 tabliet (12 blistrov alebo 12 blistrov s jednotlivými dávkami)
168 tabliet (24 blistrov alebo 24 blistrov s jednotlivými dávkami)

Balenie na 2 týždne na začatie liečby:

Každé multibalenie obsahujúce celkovo 63 filmom obalených tabliet (*1 balenie obsahujúce 3 blistre po 7 a 1 balenie obsahujúce 6 blistrov po 7 filmom obalených tabliet alebo 1 balenie obsahujúce 3 perforované blistre s jednotlivými dávkami po 7 filmom obalených tabliet a 1 balenie obsahujúce 6 perforovaných blistrov s jednotlivými dávkami po 7 filmom obalených tabliet*)

Balenie na pokračovanie liečby:

Každé multibalenie obsahujúce celkovo 252 filmom obalených tabliet (*3 balenia, z ktorých každé obsahuje 12 blistrov po 7 filmom obalených tabliet, alebo 3 balenia, z ktorých každé obsahuje 12 perforovaných blistrov s jednotlivými dávkami po 7 filmom obalených tabliet*)

801 mg tablety

Veľkosti balení: 84 filmom obalených tabliet alebo 84 x 1 filmom obalená tableta v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Blister obsahujúci 7 tabliet alebo perforovaný blister s jednotlivými dávkami obsahujúci 7 tabliet nasledovne:

84 tabliet (12 blistrov alebo 12 blistrov s jednotlivými dávkami)

Balenie na pokračovanie liečby:

Každé multibalenie obsahujúce celkovo 252 filmom obalených tabliet (*3 balenia, z ktorých každé obsahuje 12 blistrov po 7 filmom obalených tabliet, alebo 3 balenia, z ktorých každé obsahuje 12 perforovaných blistrov s jednotlivými dávkami po 7 filmom obalených tabliet*)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Taśmowa 7
02-677 Varšava
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Pirfenidón Accord 267 mg: 59/0012/24-S
Pirfenidón Accord 801 mg: 59/0013/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev. č.: 2025/03834-Z1A

Dátum prvej registrácie: 08. februára 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2025