

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Pirfenidon Accord 267 mg filmsko obložene tablete
Pirfenidon Accord 801 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 267 mg pirfenidona.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 801 mg pirfenidona.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Pirfenidon Accord 267 mg filmsko obložene tablete

Ena 267 mg filmsko obložena tableta vsebuje 27 mg laktoze.

Pirfenidon Accord 801 mg filmsko obložene tablete

Ena 801 mg filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta).

Pirfenidon Accord 267 mg filmsko obložene tablete so rumene, približno 13,4 mm (D) X 6,7 mm (Š) velike, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete s posnetimi robovi, na katerih je na eni strani vtisnjena oznaka „D1“, druga stran pa je brez oznak.

Pirfenidon Accord 801 mg filmsko obložene tablete so rjave, približno 20,5 mm (D) X 9,6 mm (Š) velike, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete s posnetimi robovi, na katerih je na eni strani vtisnjena oznaka „D2“, druga stran pa je brez oznak.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Pirfenidon Accord je pri odraslih indicirano za zdravljenje blage do zmerne idiopatske pljučne fibroze (IPF).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Pirfenidon Accord lahko uvedejo in nadzorujejo le zdravniki specialisti z izkušnjami pri diagnosticiranju in zdravljenju idiopatske pljučne fibroze.

Odmerjanje

Odrasli

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

- od 1. do 7. dne: odmerek 267 mg je treba vzeti trikrat na dan (801 mg/dan);
- od 8. do 14. dne: odmerek 534 mg je treba vzeti trikrat na dan (1602 mg/dan);
- od 15. dne dalje: odmerek 801 mg je treba vzeti trikrat na dan (2403 mg/dan).

Priporočen dnevni vzdrževalni odmerek zdravila Pirfenidon Accord je 801 mg trikrat na dan skupaj s hrano, v skupnem odmerku 2403 mg/dan.

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

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

Če je zdravljenje prekinjeno za manj kot 14 zaporednih dni, je mogoče nadaljevati z odmerkom, enakim prejšnjemu priporočenemu dnevniemu odmerku brez titracije.

Prilagoditve odmerka in drugi napotki za varno uporabo

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

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

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

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

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

Okvara jeter

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

Okvara ledvic

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

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Delovanje jeter

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Pirfenidon Accord, so pogosto poročali o zvišanih aminotransferazah. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Pirfenidon Accord je treba izvesti teste delovanja jeter (ALT, AST in bilirubina), nato pa je treba te teste prvih 6 mesecev izvajati v mesečnih razmakih, nato pa vsake 3 mesece (glejte poglavje 4.8).

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

Z zdravili povzročena okvara jeter

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

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

Če je pri bolniku zaznano zvišanje vrednosti aminotransferaze na vrednost > 3 do < 5 x ZMN s spremljajočo hiperbilirubinemijo ali kliničnimi znaki ali simptomi, ki nakazujejo na okvaro jeter, je treba jemanje zdravila Pirfenidon Accord trajno ukiniti in se ga ne sme ponovno uvesti.

Če je pri bolniku zaznano zvišanje vrednosti aminotransferaze na vrednost ≥ 5 x ZMN, je treba jemanje zdravila Pirfenidon Accord trajno ukiniti in se ga ne sme ponovno uvesti.

Okvara jeter

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

Reakcija preobčutljivosti na svetlobo in izpuščaj

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

Hude kožne reakcije

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Pirfenidon Accord so po prihodu zdravila na trg poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS) in toksični epidermalni nekrolizi (TEN), ki sta lahko življenje ogrožajoča ali smrtna. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z zdravilom Pirfenidon Accord takoj prekiniti. Če se je pri bolniku ob uporabi zdravila Pirfenidon Accord pojavil SJS ali TEN, se zdravljenje z zdravilom Pirfenidon Accord ne sme ponovno začeti in ga je treba dokončno ukiniti.

Angioedem/anafilaksija

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

Omotica

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

Utrujenost

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

Izguba telesne mase

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

Hiponatriemija

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

Laktoza

Tablete zdravila Pirfenidon Accord vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, popolno odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

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

Fluvoksamin in zaviralci CYP1A2

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

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

In vitro in *in vivo* ekstrapolacije kažejo, da imajo močni in selektivni zaviralci CYP1A2 (npr. enoksacin) potencial za povečanje izpostavljenosti pirfenidonu za približno 2 do 4-krat. Če se sočasni uporabi pirfenidona ter močnega in selektivnega zaviralca CYP1A2 ni mogoče izogniti, je potrebno zmanjšati odmerek pirfenidona na 801 mg na dan (267 mg trikrat na dan). Bolnike je potrebno skrbno spremljati zaradi pojava neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem z zdravilom Pirfenidon Accord. Prekinite zdravljenje z zdravilom Pirfenidon Accord, če je to potrebno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Sočasno dajanje zdravila Pirfenidon Accord in 750 mg ciprofloksacina (zmernega inhibitorja CYP1A2) je povečalo izpostavljenost pirfenidonu za 81 %. Če se ciprofloksacinu v odmerku 750 mg dvakrat na dan ni mogoče izogniti, je potrebno zmanjšati odmerek pirfenidona na 1602 mg na dan (534 mg trikrat na dan).

Zdravilo Pirfenidon Accord je treba ob uporabi ciprofloksacina v odmerkih 250 mg ali 500 mg enkrat ali dvakrat na dan uporabljati previdno.

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

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

Kajenje in induktorji CYP1A2

Študija faze I medsebojnega delovanja je ovrednotila učinek kajenja cigaret (induktorja CYP1A2) na farmakokinetiko pirfenidona. Izpostavljenost pirfenidonu je bila pri kadilcih enaka 50 % izpostavljenosti, ki so jo opazili pri nekadilcih. Kajenje lahko sproži tvorjenje jetrnih encimov in tako

poveča očistek zdravila in zmanjša izpostavljenost. Med zdravljenjem z zdravilom Pirfenidon Accord se je zaradi opažene povezave med kajenjem in možnostjo, da kajenje sproži CYP1A2, treba izogibati sočasni uporabi močnih induktorjev CYP1A2, vključno s kajenjem. Bolnike je treba vzpodbuditi, da pred zdravljenjem s pirfenidonom in med njim prenehajo uporabljati močne induktorje CYP1A2 in kaditi.

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi zdravila Pirfenidon Accord pri nosečnicah.

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

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

Kot varnostni ukrep je priporočljivo izogibanje zdravilu Pirfenidon Accord med nosečnostjo.

Dojenje

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

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

Seznam neželenih učinkov v preglednici

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

V preglednici 1 so prikazani neželeni učinki, o katerih so v združenih podatkih iz treh ključnih študij faze III poročali s pogostnostjo $\geq 2\%$ pri 623 bolnikih, ki so prejeli pirfenidon v priporočenem odmerku 2403 mg/dan. Neželeni učinki iz izkušenj v obdobju trženja so prav tako navedeni v preglednici 1. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih, znotraj vsake od razvrstitev pogostnosti (zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), neznana pogostnost (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)) pa so navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Neželeni učinki po organskih sistemih in pogostnosti MedDRA	
Infekcijske in parazitske bolezni	
zelo pogosti	okužbe zgornjih dihal
pogosti	okužbe sečil
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
občasni	agranulocitoza ¹
Bolezni imunskega sistema	
občasni	angioedem ¹
neznana pogostnost	anafilaksa ¹
Presnovne in prehranske motnje	
zelo pogosti	zmanjšanje telesne mase, zmanjšan apetit
občasni	hiponatriemija ¹
Psihiatrične motnje	
zelo pogosti	nespečnost
Bolezni živčevja	
zelo pogosti	glavobol, omotica
pogosti	zaspanost, disgevizija, letargičnost
Žilne bolezni	
pogosti	vročinski oblivi
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
zelo pogosti	dispneja, kašelj
pogosti	produktivni kašelj
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	dispepsija, navzea, driska, gastroezofagealna refluksna bolezen, bruhanje, zaprtje
pogosti	napetost trebušne stene, nelagodje v trebuhu, bolečine v trebuhu, bolečina v zgornjem delu trebuha, nelagodje v želodcu, gastritis, vetrovi
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
pogosti	zvišana vrednost ALT, zvišana vrednost AST, zvišana vrednost gama-glutamil-transferaze
občasni	zvišana skupna vrednost bilirubina v serumu v kombinaciji z zvišanima vrednostma ALT in AST ¹ ; z zdravili povzročena okvara jeter ²
Bolezni kože in podkožja	
zelo pogosti	izpuščaj
pogosti	reakcija preobčutljivosti na svetlobo, srbečica, eritem, suha koža, eritematozni izpuščaj, makularni izpuščaj, srbeči izpuščaj
neznana pogostnost	Stevens-Johnsonov sindrom ¹ ; toksična epidermalna nekroliza ¹
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	

zelo pogosti	artralgija
pogosti	mialgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti	utrujenost
pogosti	astenija; bolečina v prsih, ki ni povezana s srcem
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	
pogosti	opekline zaradi sonca

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

Opis izbranih neželenih učinkov

Zmanjšan apetit

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco Slovenčeva ulica 22 SI-1000 Ljubljana Tel: +386 (0)8 2000 500 Faks: +386 (0)8 2000 510 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

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

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

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

Klinična učinkovitost

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

V študijah PIPF-004 in PIPF-006 so primerjali zdravljenje s pirfenidonom v odmerku 2403 mg/dan s placebom. Študiji sta bili z nekaj izjemami, na primer s skupino, ki je v študiji PIPF-004 dobivala srednje velik odmerek (1197 mg/dan), po zasnovi skoraj identični. V obeh se je zdravilo dajalo trikrat na dan najmanj 72 tednov. Primarni cilj obeh študij je bila sprememba v 72. tednu glede na izhodiščno vrednost v odstotkih predvidene forsirane vitalne kapacitete (FVC – forced vital capacity).

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

Preglednica 2 Kategorična ocena sprememb do 72. tedna glede na izhodiščno vrednost v odstotkih predvidene FVC v študiji PIPF-004		
	Pirfenidon 2403 mg/dan (n = 174)	Placebo (n = 174)
Zmanjšanje za ≥ 10 % ali smrt ali presaditev	35 (20 %)	60 (34 %)
Zmanjšanje za manj kot 10 %	97 (56 %)	90 (52 %)
Ni zmanjšanja (sprememba FVC > 0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)

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

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

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

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

V študiji PIPF-006 je bil padec razdalje pri šestminutnem testu hoje v 72. tednu glede na izhodiščno vrednost pomembno zmanjšan v primerjavi s placebom ($p < 0,001$, rang ANCOVA). Poleg tega se je v ad hoc analizi

v študiji PIPF-006 razdalja pri šestminutnem testu hoje pri 33 % bolnikov, ki so prejeli pirfenidon, zmanjšala za ≥ 50 m v primerjavi s 47 % tistih, ki so prejeli placebo.

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

V študiji PIPF-016 so primerjali zdravljenje s pirfenidonom 2403 mg/dan s placebom. Zdravilo so dajali trikrat na dan 52 tednov. Primarni cilj je bila sprememba v 52. tednu glede na izhodiščno vrednost v odstotkih predvidene FVC. Od skupaj 555 bolnikov je mediani izhodiščni odstotek predvidene FVC

68 % (razpon: 48–91 %) in mediani izhodiščni odstotek predvidene DL_{CO} 42 % (razpon: 27–170 %).

Dva odstotka bolnikov je imelo ob izhodišču odstotek predvidene FVC pod 50 %, 21 % bolnikov pa je imelo odstotek predvidene DL_{CO} pod 35 %.

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

Preglednica 4 Kategorična ocena sprememb do 52. tedna glede na izhodiščno vrednost v odstotkih predvidene FVC v študiji PIPF-016		
	Pirfenidon 2403 mg/dan (n = 278)	(n = 277)
Zmanjšanje za ≥ 10 % ali smrt	46 (17 %)	88 (32 %)
Zmanjšanje za manj kot 10 %	169 (61 %)	162 (58 %)
Ni zmanjšanja (sprememba FVC > 0 %)	63 (23 %)	27 (10 %)

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

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

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

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s pirfenidonom za vse podskupine pediatrične populacije za idiopatsko pljučno fibrozo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Z jemanjem zdravila pirfenidon v obliki kapsul skupaj s hrano se zelo zmanjša vrednost C_{max} (za 50 %), učinek na vrednost AUC pa je manjši, kot če je zaužit na prazen želodec. Po peroralnem dajanju enkratnega 801-miligramskega odmerka zdravim starejšim odraslim prostovoljcem (50–66 let) na poln želodec se je absorpcija pirfenidona upočasnila, vrednost AUC na poln želodec pa je bila približno 80–85 % vrednosti AUC, opažene pri jemanju na prazen želodec. V primerjavi z jemanjem na tešče se je vrednost pirfenidona C_{max} pri peroralnem jemanju pirfenidona skupaj s hrano pri obliki v tabletah zmanjšala za 40 %. Pri osebah, ki so imele poln želodec, je bila v primerjavi s skupino, ki je bila tešča, pojavnost neželenih učinkov (slabosti in omotice) manjša. Zato je priporočljivo, da se pirfenidon jemlje s hrano, saj to zmanjša pojavnost slabosti in omotice.

Absolutna biološka uporabnost pirfenidona pri ljudeh ni bila ugotovljena.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

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

Izločanje

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

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

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

Okvara ledvic

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

Okvara ledvic (skupina)	Statistika	AUC _{0-∞} (mg•hr/l)	
		pirfenidon	5-karboksi-pirfenidon
Normalno n = 6	srednja vrednost	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	mediana (25.–75.)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Blago n = 6	srednja vrednost	59,1 (21,5)	49,3 (14,6)
	mediana (25.–75.)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Zmerno n = 6	srednja vrednost	63,5 (19,5)	100 ^a (26,3)
	mediana (25.–75.)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Hudo n = 6	srednja vrednost	46,7 (10,9)	168 ^b (67,4)
	mediana (25.–75.)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

AUC_{0-∞} = površina pod krivuljo koncentracija-čas od časa nič do neskončnosti.

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

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

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

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

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

V raziskavah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so pri miših, podganah in psih opazili povečanje jeter, ki ga je pogosto spremljala centrolobularna hipertrofija jeter. Po prekinitvi zdravljenja

so opazili reverzibilnost. V študijah kancerogenosti pri podganah in miših so opazili povečano pojavnost tumorjev na jetrih. Ti izsledki v zvezi z jetri se skladajo z indukcijo jetrnih mikrosomskih encimov, česar pa pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Pirfenidon Accord, niso opazili. Ti izsledki se ne štejejo kot pomembni za ljudi.

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

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina tablete

laktoza monohidrat
kopovidon
premreženi natrijev karmelozat (E468)
magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga

polivinil alkohol - delno hidroliziran (E1203)
titanov dioksid (E171)
makrogol (E1521)
smukec (E553b)

267 mg tableta

rumeni železov oksid (E172)

801 mg tableta

črni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PE/PCTFE in aluminijaste folije ter perforiran deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki iz PVC/PE/PCTFE in aluminijaste folije
Velikosti pakiranja

267 mg tableta

1 pretisni omot z 21 filmsko obloženimi tabletami (skupno 21)
2 pretisna omota z 21 filmsko obloženimi tabletami (skupno 42)
4 pretisni omoti z 21 filmsko obloženimi tabletami (skupno 84)
8 pretisnih omotov z 21 filmsko obloženimi tabletami (skupno 168)
ali perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki s po
21 x 1 filmsko obloženo tableto (3 pretisni omoti po 7 tablet),
42 x 1 filmsko obloženo tableto (6 pretisnih omotov po 7 tablet),
84 x 1 filmsko obloženo tableto (12 pretisnih omotov po 7 tablet),
168 x 1 filmsko obloženo tableto (24 pretisnih omotov po 7 tablet).

Pakiranje za dvotedenski začetek zdravljenja: skupno pakiranje vsebuje 63 filmsko obloženih tablet (1 škatla z 1 pretisni omotom po 21 tablet in 1 škatla z 2 pretisnima omotoma po 21 tablet)
ali pakiranje za dvotedenski začetek zdravljenja: skupno pakiranje vsebuje 63 filmsko obloženih tablet v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznim odmerkom (1 škatla po 21 x 1 tableto (3 pretisni omoti po 7 tablet) in 1 škatla 42 x 1 tableto (6 pretisnih omotov po 7 tablet)).

Nadaljevalno pakiranje: skupno pakiranje vsebuje 252 filmsko obloženih tablet (3 škatle s 4 pretisnimi omoti po 21 tablet)
ali nadaljevalno pakiranje: skupno pakiranje vsebuje 252 filmsko obloženih tablet v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznim odmerkom (3 škatle po 84 x 1 tableto (12 pretisnih omotov po 7 tablet)).

801 mg tableta

4 pretisni omoti z 21 filmsko obloženimi tabletami (skupno 84)
ali perforiran deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki s po 84 x 1 filmsko obloženo tableto (12 pretisnih omotov po 7 tablet).

Nadaljevalno pakiranje: skupno pakiranje vsebuje 252 filmsko obloženih tablet (3 škatle s 4 pretisnimi omoti po 21 tablet)
ali nadaljevalno pakiranje: skupno pakiranje vsebuje 252 filmsko obloženih tablet v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznim odmerkom (3 škatle po 84 x 1 tableto (12 pretisnih omotov po 7 tablet)).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Ul. Tasmowa 7
02-677 Warsaw
Poljska

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

H/23/03051/001-016

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 1. 12. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 5. 2023