

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта Приложение 1

Към Рег. № **20220167/68**

Разрешение № **65980-3** 10-07-2024

BG/MA/MP -

Одобрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фредаликс 267 mg филмирани таблетки

Фредаликс 801 mg филмирани таблетки

Fredalix 267 mg film-coated tablets

Fredalix 801 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 267 mg пирфенидон (*pirfenidone*).

Всяка филмирана таблетка съдържа 801 mg пирфенидон (*pirfenidone*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Фредаликс 267 mg филмирани таблетки са жълти, елипсовидни, приблизително 1,2 x 0,7 cm двойноизпъкнали филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно обозначение „SD267“ от едната страна.

Фредаликс 801 mg филмирани таблетки са тъмно розови, елипсовидни, приблизително 1,8 x 0,9 cm двойноизпъкнали филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно обозначение „SD801“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Пирфенидон е показан при възрастни за лечението на идиопатична белодробна фиброза (ИБФ).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с пирфенидон трябва да се започне и проследява от лекари специалисти, които имат опит в диагностицирането и лечението на идиопатична белодробна фиброза.

Дозировка

Възрастни

При започване на лечение дозата трябва да се титрира до препоръчителната дневна доза от 2403 mg/ден за период от 14 дни, както следва:

- дни 1 до 7: една доза от 267 mg, прилагана три пъти дневно (801 mg/ден)
- дни 8 до 14: една доза от 534 mg, прилагана три пъти дневно (1602 mg/ден)
- от ден 15 нататък: една доза от 801 mg, прилагана три пъти дневно (2403 mg/ден)



Препоръчителната поддържаща дневна доза пирфенидон е 801 mg три пъти дневно с храна, което прави общо 2403 mg/ден.

При никой пациент не се препоръчват дози над 2403 mg/ден (вж. точка 4.9).

Пациенти, които пропуснат 14 последователни дни от лечението с пирфенидон или повече, трябва да започнат терапията отначало, като преминат през първоначалния режим на титриране в продължение на 2 седмици, докато достигнат препоръчителната дневна доза.

Ако лечението е прекъснато за по-малко от 14 последователни дни, дозата остава същата като предишната препоръчителна дневна доза без нужда от титриране.

Коригиране на дозата и други съображения за безопасна употреба

Стомашно-чревни нежелани реакции: На пациентите, които развият непоносимост към терапията поради стомашно-чревни нежелани реакции, трябва да бъде припомнено да приемат лекарствения продукт с храна. Ако симптомите продължават, дозата пирфенидон може да се намали на 267 mg – 534 mg, два до три пъти на ден с храна, с повторно повишаване на дозата до достигане на препоръчителната дневна доза, която се понася. Ако симптомите продължават, пациентите могат да бъдат инструктирани да прекъснат лечението за една до две седмици, за да отшумят симптомите.

Реакция на фоточувствителност или обрив: На пациентите, които получат лека до умерена реакция на фоточувствителност или обрив, трябва да се напомни да използват слънцезащитен крем ежедневно, както и да избягват излагане на слънце (вж. точка 4.4). Дозата пирфенидон може да бъде намалена на 801 mg всеки ден (267 mg три пъти на ден). Ако след 7 дни обривът продължава, приемът на пирфенидон трябва да бъде прекратен за 15 дни, след което да се започне отново повишаване на дозата до препоръчителната дневна доза по същия начин като при нормалния период на повишаване на дозата.

Пациентите, които получат тежка реакция на фоточувствителност или обрив, трябва да бъдат инструктирани да прекратят приема и да потърсят медицинска помощ (вж. точка 4.4). След като обривът е отшумял, приемът на пирфенидон може да се започне отново и дозата да се повиши до препоръчителната дневна доза по преценка на лекаря.

Чернодробна функция: В случай на значително повишение на аланин и/или аспартат аминотрансферазите (АЛАТ/АСАТ) със или без повишение на билирубин, дозата пирфенидон трябва да се коригира или лечението да бъде спряно съгласно насоките, изброени в точка 4.4.

Специални популации

Старческа възраст

Няма нужда от корекция на дозата при пациенти на възраст 65 и повече години (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Няма нужда от корекция на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (т.е. клас А и В по Child-Pugh). Въпреки това, тъй като плазмените нива на пирфенидон може да се повишат при някои пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, трябва да се подхожда с повишено внимание при лечение с пирфенидон на тази популация. Лечение с пирфенидон не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане или терминална чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.3, 4.4 и 5.2).



Бъбречно увреждане

Няма нужда от корекция на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане. Пирфенидон трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с умерено (креатининов клирънс 30-50 ml/min) бъбречно увреждане. Терапията с пирфенидон не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) или бъбречно заболяване в краен стадий, изискващо диализа (вж. точки 4.3 и 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на пирфенидон в педиатричната популация за показанието идиопатична белодробна фиброза.

Начин на приложение

Пирфенидон е за перорална употреба. Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода и да се приемат с храна, за да се намали вероятността от гадене и замайване (вж. точки 4.8 и 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Анамнеза за ангиоедем при прием на пирфенидон (вж. точка 4.4).
- Едновременно употреба на флувоксамин (вж. точка 4.5).
- Тежко чернодробно увреждане или терминална чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.2 и 4.4).
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) или терминална бъбречна недостатъчност, изискваща диализа (вж. точки 4.2 и 5.2).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробна функция

Повишени трансаминази се съобщават често при пациенти, лекувани с пирфенидон. Чернодробни функционални тестове (АЛАТ, АСАТ и билирубин) трябва да се провеждат преди започване на лечението с пирфенидон, както и след това ежесечно за първите 6 месеца, след което на всеки 3 месеца (вж. точка 4.8).

Ако пациент има повишение на аминотрансферазите >3 до <5 x ГГН без повишение на билирубина и без симптоми или признаци на лекарство-индуцирано чернодробно увреждане след започване на терапията с пирфенидон, трябва да се изключват други причини, както и пациентът да бъде следен внимателно. Трябва да се обмисли преустановяване на приема на други лекарства, свързани с чернодробна токсичност. Ако е подходящо от клинична гледна точка, дозата пирфенидон трябва да се намали или да се прекрати приемът. Когато чернодробните функционални показатели влязат в нормални граници, дозата пирфенидон може да се повишава отново до препоръчителната дневна доза, ако се понася.

Лекарство-индуцирано чернодробно увреждане

Нечесто повишенията в АСАТ и АЛАТ са свързани със съпътстващи повишения на билирубина. Случаи на тежко лекарство-индуцирано чернодробно увреждане, включително единични случаи с летален изход, се съобщават в постмаркетингови условия (вж. точка 4.8).



В допълнение към препоръчителното регулярно проследяване на чернодробните функционални показатели, своевременна клинична оценка и измерване на чернодробни функционални показатели трябва да се извършват при пациенти, които съобщават симптоми, които може да са показатели за чернодробно увреждане, включително умора, анорексия, дискомфорт в горната дясна част на коремната област, тъмна урина или жълтеница.

Ако пациентът има повишение на аминотрансферазите >3 до <5 x ГГН, придружено от хипербилирубинемия или клинични признаци и симптоми, показателни за чернодробно увреждане, приемът на пирфенидон трябва трайно да се прекрати и пациентът не трябва да започва повторно лечение.

Ако пациент има повишение на аминотрансферазите ≥ 5 x ULN, приемът на пирфенидон трябва трайно да се прекрати и пациентът не трябва да започва повторно лечение.

Чернодробно увреждане

При пациенти с умерено чернодробно увреждане (т.е. клас В по Child-Pugh), експозицията на пирфенидон е увеличена с 60%. Пирфенидон трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със съществуващо леко до умерено чернодробно увреждане (т.е. клас А и В по Child-Pugh), като се има предвид потенциала за повишена експозиция на пирфенидон. Пациентите трябва внимателно да се наблюдават за признаци на токсичност, особено ако едновременно приемат известен инхибитор на CYP1A2 (вж. точки 4.5 и 5.2). Пирфенидон не е проучен при пациенти с тежко чернодробно увреждане, затова пирфенидон не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Реакция на фоточувствителност или обрив

По време на лечение с пирфенидон експозицията на пряка слънчева светлина (включително кварцови лампи) трябва да се избягва или да се свежда до минимум. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да използват ежедневно слънцезащитен крем, да носят дрехи, които да ги защитават от излагане на слънце, както и да избягват други лекарствени продукти, за които се знае, че предизвикват фоточувствителност. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават симптомите на реакция на фоточувствителност или обрив на своя лекар. Тежки реакции на фоточувствителност не се срещат често. Може да са необходими корекции на дозата или временно прекратяване на лечението при леки до тежки случаи на реакция на фоточувствителност или обрив (вж. точка 4.2).

Тежки кожни реакции

Във връзка с лечение с пирфенидон има постмаркетингови съобщения за синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (ТЕН) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)), които могат да бъдат животозастрашаващи или летални. При поява на признаци и симптоми, които предполагат тези реакции, лечението с пирфенидон трябва незабавно да се прекрати. Ако пациентът развие SJS, ТЕН или DRESS при употреба на пирфенидон, лечението с пирфенидон не трябва да се подновява, а трябва окончателно да се преустанови.

Ангиедем/анафилаксия

В постмаркетингови условия са получени съобщения (някои от които сериозни) за ангиедем, например оток на лицето, устните и/или езика, които могат да бъдат свързани със затруднено дишане или хрипове, във връзка с употребата на пирфенидон. Получени са също съобщения за



анафилактични реакции. Поради това, пациенти, които развиват признаци или симптоми на ангиоедем или тежки алергични реакции след приложение на пирфенидон, трябва незабавно да прекратят лечението. Пациенти с ангиоедем или тежки алергични реакции трябва да се лекуват в съответствие със стандартната практика. Пирфенидон не трябва да се използва при пациенти с анамнеза за ангиоедем или свръхчувствителност, причинени от пирфенидон (вж. точка 4.3).

Замайване

Съобщени са случаи на замайване при пациенти, приемащи пирфенидон. Затова пациентите трябва да знаят как реагират на лекарствения продукт, преди да се включат в дейности, изискващи изострено внимание или координация (вж. точка 4.7). В клиничните проучвания при повечето пациенти, които са получили замайване, събитието е било еднократно и повечето събития са отшумели с медиана на продължителност 22 дни. Ако замайването не се подобри или се влоши тежко, може да се наложи корекция на дозата или дори прекратяване на приема на пирфенидон.

Умора

Съобщени са случаи при пациенти, приемащи пирфенидон. Затова пациентите трябва да знаят как реагират на лекарствения продукт, преди да се включат в дейности, изискващи изострено внимание или координация (вж. точка 4.7).

Загуба на тегло

Съобщени са случаи на загуба на тегло при пациенти, лекувани с пирфенидон (вж. точка 4.8). Лекарите трябва да следят теглото на пациента и когато е подходящо да поощряват повишения прием на калории, ако се счита, че загубата на тегло има клинично значение.

Хипонатриемия

Хипонатриемия се съобщава при пациенти, лекувани с пирфенидон (вж. точка 4.8). Тъй като симптомите на хипонатриемия може да бъдат незабележими и маскирани от наличието на съпътстващи заболявания, се препоръчва редовно проследяване на съответните лабораторни показатели, особено в присъствието на свързани признаци и симптоми като гадене, главоболие или замайване.

Информация относно помощните вещества

Фредаликс съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Приблизително 70–80% пирфенидон се метаболизира чрез CYP1A2 с незначително участие на други CYP изоензими, включително CYP2C9, 2C19, 2D6 и 2E1.

Консумацията на сок от грейпфрут се свързва с инхибиране на CYP1A2 и трябва да се избягва по време на лечение с пирфенидон.

Флувоксамин и инхибитори CYP1A2



В проучване фаза 1 едновременно прилагане на пирфенидон и флувоксамин (мощен инхибитор на CYP1A2 инхибиторен ефект върху други CYP изоензими [CYP2C9, 2C19 и 2D6]) води до 4-кратно увеличение на експозицията на пирфенидон при непушачи.

Пирфенидон е противопоказан при пациенти, които приемат флувоксамин (вж. точка 4.3). Приемът на флувоксамин трябва да бъде спрян преди началото на терапията с пирфенидон и да се избягва по време на терапията с пирфенидон поради понижения клирънс на пирфенидон. По време на лечение с пирфенидон трябва да се избягват други лекарства, които са инхибитори на CYP1A2 и на един или повече други CYP изоензими, участващи в метаболизма на пирфенидон (напр. CYP2C9, 2C19 и 2D6).

In vitro и *in vivo* екстраполации показват, че силни и селективни инхибитори на CYP1A2 (напр. еноксацин) имат потенциала да увеличат експозицията на пирфенидон с приблизително 2 до 4 пъти. Ако не може да се избегне едновременната употреба на пирфенидон със силен и селективен инхибитор на CYP1A2, дозата пирфенидон трябва да се намали до 801 mg дневно (267 mg, три пъти на ден). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за поява на нежелани реакции, свързани с терапията с пирфенидон. Прекратете приема на пирфенидон, ако е необходимо (вж. точки 4.2 и 4.4).

Едновременното приложение на пирфенидон и 750 mg ципрофлоксацин (умерен инхибитор на CYP1A2) повишава експозицията на пирфенидон с 81%. Ако не може да се избегне приложение на ципрофлоксацин с доза 750 mg два пъти на ден, дозировката на пирфенидон трябва да се намали на 1602 mg дневно (534 mg, три пъти на ден). Пирфенидон трябва да се използва с повишено внимание, когато се употребява ципрофлоксацин в дози от 250 mg или 500 mg веднъж дневно или два пъти на ден.

Пирфенидон трябва да се употребява с повишено внимание при пациенти, които се лекуват с други умерени инхибитори на CYP1A2 (напр. амиодарон, пропафенон).

Трябва да се обръща особено внимание, ако се използват инхибитори на CYP1A2 едновременно с мощни инхибитори на един или повече други CYP изоензими, участващи в метаболизма на пирфенидон като CYP2C9 (напр. амиодарон, флуконазол), 2C19 (напр. хлорамфеникол) и 2D6 (напр. флуоксетин, пароксетин).

Тютюнопушене и индуктори на CYP1A2

Фаза 1 проучване за взаимодействията оценява ефекта на тютюнопушенето (индуктор на CYP1A2) върху фармакокинетиката на пирфенидон. Експозицията на пирфенидон при пушачи е 50% от тази, наблюдавана при непушачи. Тютюнопушенето има потенциала да индуцира производството на чернодробни ензими и по този начин да повишава клирънса на лекарствени продукти и да понижава експозицията. Едновременната употреба на мощни индуктори на CYP1A2, включително тютюнопушене, трябва да се избягва по време на лечение с пирфенидон, тъй като се наблюдава връзка между тютюнопушенето и неговия потенциал да индуцира CYP1A2. Пациентите трябва да бъдат насърчавани да преустановят употребата на мощни индуктори на CYP1A2, както и да спрат тютюнопушенето преди и по време на лечението с пирфенидон.

В случая с умерени индуктори на CYP1A2 (напр. омепразол), теоретично, едновременната употреба може да доведе до намаляване на плазмените нива на пирфенидон.

Едновременното приложение на лекарствени продукти, които действат като мощни индуктори



CYP1A2 и на други CYP изоензими, включени в метаболизма на пирфенидон (напр. рифампицин), може да доведе до значително намаляване на плазмените нива на пирфенидон. Тези лекарствени продукти трябва да се избягват, когато е възможно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни от употребата на пирфенидон при бременни жени.

При животни настъпва преминаване а пирфенидон и/или негови метаболити през плацентата и е налице потенциал за кумулиране на пирфенидон и/или негови метаболити в амниотичната течност.

При високи дози ($\geq 1\,000\text{ mg/kg/ден}$) плъховете показват удължаване на бременността и намаляване на жизнеспособността на плода.

Като предпазна мярка за предпочитане е да се избягва употребата на пирфенидон по време на бременност.

Кърмене

Не е ясно дали пирфенидон или неговите метаболити се екскретират в кърмата при човека.

Наличните фармакокинетични данни при животни показват екскреция на пирфенидон и/или неговите метаболити в млякото с потенциал за кумулиране на пирфенидон и/или негови метаболити в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачето.

Трябва да се вземе решение дали да се прекрати кърменето, или да се преустанови терапията с пирфенидон, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с пирфенидон за майката.

Фертилитет

Не са наблюдавани нежелани реакции по отношение на фертилитета по време на предклиничните проучвания (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пирфенидон може да предизвика замаяване и умора, които да повлияят в умерена степен способността за шофиране и работа с машини, поради това пациентите трябва да са предпазливи, ако почувстват тези симптоми, когато шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции от опита с пирфенидон с доза от $2\,403\text{ mg/ден}$, в сравнение с плацебо по време на клиничното проучване, са съответно гадене (32,4% спрямо 12,2%), обрив (26,2% спрямо 7,7%), диария (18,8% спрямо 14,4%), умора (18,5% спрямо 10,4%), диспепсия (16,1% спрямо 5,0%), намален апетит (20,7% спрямо 8,0%), главоболие (10,1% спрямо 7,7%) и реакция на фоточувствителност (9,3% спрямо 1,1%).

Табличен списък на нежеланите реакции



Безопасността на пирфенидон е оценена в клинични проучвания, включващи 1 650 доброволци и пациенти. Повече от 170 пациенти са изследвани в отворени проучвания в продължение на повече от пет години, а някои и до 10 години.

Таблица 1 показва нежеланите реакции, съобщени с честота $\geq 2\%$ при 623 пациенти, приемащи пирфенидон в препоръчителната доза от 2 403 mg/ден, в три сборни основни проучвания фаза 3. Нежеланите реакции от постмаркетинговия опит също са изброени в таблица 1. Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас (СОК) и при всяко групиране в зависимост от честотата [много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)] нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Нежелани реакции по СОК и честота по MedDRA	
Инфекции и инфестации	
Много чести	Инфекция на горните дихателни пътища
Чести	Инфекция на пикочните пътища
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Нечести	Агранулоцитоза ¹
Нарушения на имунната система	
Нечести	Ангиедем ¹
С неизвестна честота	Анафилаксия ¹
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Намалено тегло; намален апетит
Нечести	Хипонатриемия ¹
Психични нарушения	
Много чести	Безсъние
Нарушения на нервната система	
Много чести	Главоболие, замаяване
Чести	Сънливост; дисгеузия; летаргия
Съдови нарушения	
Чести	Горещи вълни
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести	Диспнея; кашлица;
Чести	Продуктивна кашлица
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Диспепсия; гадене; диария, гастроэзофагеална рефлуксна болест; повръщане: запек повръщане
Чести	Абдоминална дистензия; дискомфорт в корема; коремна болка; болка в горната част на корема; стомашен дискомфорт; гастрит; флатуленция
Хепатобилиарни нарушения	



Чести	Повишени нива на АЛАТ; повишени нива на АСАТ; повишени нива на гама-глутамил трансфераза
Нечести	Повишен общ серумен билирубин в комбинация с повишени нива на АЛАТ и АСАТ ¹ ; лекарство-индуцирано чернодробно увреждане ²
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	Обрив
Чести	Реакция на фоточувствителност; еритем; суха кожа; еритематозен обрив; макуларен обрив; пруритичен обрив
С неизвестна честота	Синдром на Stevens-Johnson ¹ ; токсична епидермална некролиза ¹ ; лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	Артралгия
Чести	Миалгия;
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Умора
Чести	Астения; болка в гърдите, която не е от сърдечен произход
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Чести	Слънчево изгаряне

1. Идентифицирани чрез постмаркетингово наблюдение (вж. точка 4.4)
2. Случаи на тежко лекарство-индуцирано чернодробно увреждане, включително съобщения с летален изход, са установени по време на постмаркетинговото наблюдение (вж. точки 4.3, 4.4).

Коригирани според експозицията анализи на сборните клинични изпитвания при ИБФ потвърждават, че профилът на безопасност и поносимост на пирфенидон при пациенти с ИБФ с авансирало заболяване (n=366) съответства на профила при пациенти с ИБФ, чието заболяване не е авансирало (n=942).

Описание на избрани нежелани реакции

Намален апетит

По време на основните клинични изпитвания, случаите на намален апетит се овладяват лесно и като цяло не са свързани със значими последствия. Нечесто, случаи на намален апетит са свързани със значителна загуба на тегло и се налага медицинска намеса.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Има ограничен клиничен опит при предозиране. Приложение са многократно дози пирфенидон до обща доза от 4 806 mg/ден под формата на шест капсули от 267 mg три пъти дневно на



зdravi възрастни доброволци в продължение на 12-дневен период на увеличаване на дозата. Нежеланите реакции са слаби, преходни и отговарят на най-често съобщаваните нежелани реакции за пирфенидон.

В случай на подозирано предозиране трябва да се осигури поддържаща медицинска помощ, включително проследяване на жизнените показатели и внимателно наблюдаване на клиничния статус на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, други имуносупресори, АТС код: L04AX05

Механизмът на действие на пирфенидон не е напълно установен. Съществуващите данни обаче предполагат, че пирфенидон има антифиброзни и противовъзпалителни свойства в различни *in vitro* системи и животински модели на белодробна фиброза (фиброза, индуцирана от блеомицин и трансплантация).

Идиопатичната белодробна фиброза е хронично фиброзно и възпитателно белодробно заболяване, което се влияе от синтезата и освобождаването на противовъзпалителни цитокини, включително тумор-некротичен фактор алфа (Tumor necrosis factor-alpha, TNF- α) и интерлевкин-1-бета (Interleukin-1- beta, IL-1 β), а е доказано, че пирфенидон намалява натрупването на възпалителни клетки в отговор на различни стимули.

Пирфенидон намалява пролиферацията на фибробластите, производството на свързани с фиброзата протеини и цитокини, както и повишения биосинтез и натрупване на екстрацелуларен матрикс в отговор на цитокини растежни фактори, например трансформиращия растежен фактор бета (Transforming growth factor- beta, TGF- β) и тромбоцитния растежен фактор (Platelet-derived growth factor, PDGF).

Клинична ефикасност

Клиничната ефикасност на пирфенидон е проучена в четири многоцентрови, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани фаза 3 проучвания при пациенти с идиопатична белодробна фиброза. Три от фаза 3 проучванията (PIPF-004, PIPF-006 и PIPF-016) са мултинационални, а едно (SP3) е проведено в Япония.

PIPF-004 и PIPF-006 сравняват лечението с пирфенидон 2403 mg/ден с плацебо. Проучванията са почти идентични по дизайн, с малки изключения, като групата с междинна доза (1 197 mg/ден) при PIPF-004. В двете проучвания лекарството се прилага три пъти дневно за минимум 72 седмици. Първичната крайна точка при двете проучвания е промяната от изходната точка до седмица 72 в процентно предвидения форсиран витален капацитет (ФВК). В комбиниранията популация на PIPF-004 и PIPF-006, лекувана с дозата 2 403 mg/ден, състояща се от общо 692 пациенти, медианата на предвидените стойности на FVC в проценти на изходно ниво е 73,9% в групата с пирфенидон и 72,0% в групата с плацебо (диапазон: съответно 50-123 % и 48-138 %), а медианата на предвидения дифузионен капацитет на белите дробове за въглероден моноксид (DLco) на изходно ниво в процент е 45,1% в групата с пирфенидон и 45,6% в групата с плацебо (диапазон: съответно 25-81% и 21-94 %). При PIPF-004 2,4% в групата с пирфенидон и 2,1% в групата с плацебо имат предвиден FVC в проценти под 50% и/или предвиден DLco в проценти под 35% на изходно ниво.



При PIPF-006 1,0% в групата с пирфенидон и 1,4% в групата с плацебо имат предвиден FVC в проценти под 50% и/или предвиден DLco в проценти под 35% на изходно ниво.

В проучване PIPF-004 влошаването на предвидения форсиран витален капацитет, в проценти, спрямо изходно ниво на седмица 72 от лечението е значимо намалено при пациенти, приемащи пирфенидон (N=174), в сравнение с пациенти, приемащи плацебо (N=174; $p=0,001$, ранг ANCOVA). Също така лечението с пирфенидон значимо намалява влошаването на предвидения форсиран витален капацитет, в проценти, спрямо изходно ниво на седмици 24 ($p=0,014$), 36 ($p<0,001$), 48 ($p<0,001$) и 60 ($p<0,001$). На седмица 72 влошаване спрямо изходно ниво на предвидения форсиран витален капацитет, в проценти, $\geq 10\%$ (праг, показателен за риска от смъртност при идиопатична белодробна фиброза) се наблюдава при 20% от пациентите, приемащи пирфенидон, в сравнение с 35% от приемащите плацебо (Таблица 2).

Таблица 2 Оценка на промените от изходното ниво до седмица 72 в предвидения форсиран витален капацитет в проценти в хода на проучването PIPF-004 по категории		
	Пирфенидон 2 403 mg/ден (N = 174)	Плацебо (N = 174)
Влошаване с $\geq 10\%$ или смърт или белодробна трансплантация	35 (20%)	60 (34%)
Влошаване с по-малко от 10%	97 (56%)	90 (52%)
Без влошаване (промяна на форсирания витален капацитет $>0\%$)	42 (24%)	24 (14%)

Въпреки че няма разлика между пациентите, приемащи пирфенидон, в сравнение с плацебо, спрямо изходно ниво на седмица 72 по отношение на разстоянието, което се изминава по време на шестминутен тест за ходене (6MWT) с предварително зададен ранг ANCOVA, в *ad hoc* анализ, 37% от пациентите, получаващи пирфенидон, показват намаляване ≥ 50 m в разстоянието при 6MWT в сравнение с 47% от пациентите, приемащи плацебо в PIPF-004.

В проучване PIPF-006 влошаването на предвидения форсиран витален капацитет в проценти от изходно ниво на седмица 72 от лечението не е намалено при пациенти, приемащи пирфенидон (N=171), в сравнение с пациентите, приемащи плацебо (N=173; $p=0,501$). Въпреки това лечението с пирфенидон значително намалява влошаването на предвидения форсиран витален капацитет в проценти спрямо изходно ниво на седмици 24 ($p<0,001$), 36 ($p=0,011$) и 48 ($p=0,005$). На седмица 72 е наблюдавано влошаване при форсиран витален капацитет от $\geq 10\%$ при 23% от пациентите, приемащи пирфенидон и 27% от приемащите плацебо (Таблица 3).

Таблица 3 Оценка на промените от изходното ниво до седмица 72 в предвидения форсиран витален капацитет в проценти в хода на проучването PIPF-006 по категории		
	Пирфенидон 2 403 mg/ден (N = 171)	Плацебо (N = 173)
Влошаване с $\geq 10\%$ или смърт или белодробна трансплантация	39 (23%)	46 (27%)



Влошаване с по-малко от 10%	88 (52%)	89 (51%)
Без влошаване (промяна на форсирания витален капацитет >0%)	44 (26%)	38 (22%)

Намаляването на изминатото разстояние при 6MWT спрямо изходно ниво на седмица 72 е значително редуцирано в сравнение с плацебо в проучване PIPF-006 ($p < 0,001$, ранг ANCOVA). Освен това в *ad hoc* анализ, 33% от пациентите, приемащи пирфенидон, показва намаляване ≥ 50 m в 6MWT, в сравнение с 47% от пациентите, приемащи плацебо в PIPF-006.

В сборен анализ на преживяемостта при PIPF-004 и PIPF-006 смъртността при групата с пирфенидон 2403 mg/ден е 7,8% в сравнение с 9,8% при плацебо (коефициент на риск (HR) 0,77 [95% доверителен интервал, 0,47–1,28]).

В PIPF-016 е сравнявано лечение с пирфенидон 2 403 mg/ден спрямо плацебо. Лечението е прилагано три пъти дневно за 52 седмици. Основната крайна точка е била промяната в предвидения форсиран витален капацитет в проценти спрямо изходно ниво на седмица 52. При общо 555 пациенти медианата на предвидения форсиран витален капацитет в проценти и %DLCO на изходно ниво са били съответно 68% (диапазон: 48–91%) и 42% (диапазон: 27–170%). Два процента от пациентите са имали предвиден форсиран витален капацитет в проценти под 50% и 21% от пациентите са имали предвиден DLCO в проценти под 35% на изходно ниво.

В проучване PIPF-016 влошаването на предвидения форсиран витален капацитет в проценти спрямо изходно ниво на седмица 52 на лечението е значимо редуцирано при пациентите, приемащи пирфенидон ($N = 278$), в сравнение с пациентите, приемащи плацебо ($N = 277$; $p < 0,000001$, ранг ANCOVA). Освен това лечението с пирфенидон редуцира значимо влошаването на предвидения форсиран витален капацитет в проценти спрямо изходно ниво на седмици 13 ($p < 0,000001$), 26 ($p < 0,000001$) и 39 ($p = 0,000002$). В седмица 52 влошаване на предвидения форсиран витален капацитет в проценти спрямо изходно ниво с $\geq 10\%$ или смърт се наблюдава при 17% от пациентите, приемащи пирфенидон, в сравнение с 32% от приемащите плацебо (Таблица 4).

Таблица 4 Оценка на промените спрямо изходното ниво на седмица 52 в предвидения форсиран витален капацитет в проценти в хода на проучването PIPF-016 по категории		
	Пирфенидон 2 403 mg/ден (N = 278)	Плацебо (N = 277)
Влошаване с $\geq 10\%$ или смърт	46 (17%)	88 (32%)
Влошаване с по-малко от 10%	169 (61%)	162 (58%)
Без влошаване (промяна на форсирания витален капацитет >0%)	63 (23%)	27 (10%)

Намаляването на изминатото разстояние при 6MWT спрямо изходно ниво на седмица 52 е значително редуцирано при пациенти, приемащи пирфенидон, в сравнение с пациенти, приемащи плацебо в проучване PIPF-016 ($p = 0,036$, ранг ANCOVA); 26% от пациентите, приемащи пирфенидон, показват намаляване ≥ 50 m в разстоянието при 6MWT, в сравнение с 32% от



пациентите, приемащи плацебо.

В предварително определен сборен анализ на проучванията PIPF-016, PIPF-004 и PIPF-006 в месец 12, смъртността по всякакви причини е значително по-ниска при групата с пирфенидон 2403 mg/ден (3,5%, 22 от 623 пациенти) в сравнение с плацебо (6,7%, 42 от 624 пациенти), което води до редуциране с 48% на риска от смъртност по всякакви причини в рамките на първите 12 месеца (коефициент на риск 0,52 [95% доверителен интервал, 0,31–0,87], $p=0,0107$, логаритмично-ренков тест).

Проучването (SP3) при японските пациенти сравнява пирфенидон 1800 mg/ден (сравнимо с 2403 mg/ден при американската и европейската популация на PIPF-004/006 на база нормализиране на теглото) с плацебо (съответно $N=110$, $N=109$). Лечението с пирфенидон значимо намалява средното влошаване на виталния капацитет (VC) на седмица 52 (първичната крайна точка) в сравнение с плацебо (съответно $-0,09 \pm 0,02$ l спрямо $-0,16 \pm 0,02$ l, $p=0,042$).

Пациенти с ИБФ с напреднало нарушение на белодробната функция

В обобщени *post hoc* анализи на проучвания PIPF-004, PIPF-006 и PIPF-016, в популацията с напреднала ИБФ ($n = 170$) с $FVC < 50\%$ на изходно ниво и/или $DL_{CO} < 35\%$ на изходно ниво, годишното намаление на FVC при пациентите, получаващи пирфенидон ($n=90$), в сравнение с пациентите, получаващи плацебо ($n=80$), е съответно $-150,9$ ml и $-277,6$ ml.

В MA29957, подкрепящо 52-седмично многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване фаза IIb при пациенти с ИБФ с напреднало нарушение на белодробната функция ($DL_{CO} < 40\%$ от прогнозния) и с висок риск от белодробна хипертония степен 3, 89 пациенти, лекувани с монотерапия с пирфенидон, имат сходно намаление на FVC с това при пациентите, лекувани с пирфенидон в *post hoc* анализа на обобщените изпитвания фаза 3 PIPF-004, PIPF-006 и PIPF-016.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с пирфенидон във всички подгрупи на педиатричната популация при идиопатична белодробна фиброза (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Приемът на пирфенидон капсули с храна води до голямо намаление на C_{max} (с 50%) и по-незначителен ефект върху AUC в сравнение с прием на гладно. След перорално приложение на еднократна доза от 801 mg на здрави по-възрастни доброволци (50-66 години) след хранене, скоростта на абсорбция на пирфенидон намалява, докато AUC след хранене е приблизително 80-85% от AUC на гладно. В сравнение със състоянието на гладно пероралното приложение на пирфенидон с храна понижава C_{max} на пирфенидон с 40% при таблетната формула. Наблюдава се намалена честота на нежеланите реакции (гадене и замаяване) при пациенти, които са приели храна, в сравнение с групата, което не е приемала храна. Затова е препоръчително пирфенидон да се приема с храна, за да се намали честотата на гадене и замаяване.

Абсолютната бионаличност на пирфенидон не е определена при хора.



Разпределение

Пирфенидон се свързва с човешките плазмени протеини, главно със серумния албумин. Общото средно свързване варира от 50% до 58% при концентрации, наблюдавани при клинични проучвания (1 до 100 µg/ml). Средният привиден стационарен обем на разпределение при перорален прием е приблизително 70 l, което показва, че разпределението на пирфенидон в тъканите е умерено.

Биотрансформация

Приблизително 70–80% от пирфенидон се метаболизира чрез CYP1A2 с незначителен принос на други CYP изоензими, включително CYP2C9, 2C19, 2D6 и 2E1. Данните *in vitro* показват известна фармакологично значима активност на основния метаболит (5-карбокси-пирфенидон) в концентрации над максималните плазмени концентрации при пациенти с идиооптична белодробна фиброза. Това може да има клинично значение при пациенти с умерено бъбречно увреждане, при които плазмената експозиция на 5-карбокси-пирфенидон е повишена.

Елиминиране

Клирънсът при перорален прием на пирфенидон е умерено насищаем. В проучване с многократно прилагане с вариращи дози при здрави по-възрастни доброволци, на които са прилагане дози в диапазона от 267 mg до 1 335 mg три пъти дневно, средният клирънс намалява с приблизително 25% повече над доза от 801 mg три пъти дневно. След прилагане на еднократно доза пирфенидон при здрави по-възрастни доброволци средният привиден терминален елиминационен полуживот е приблизително 2,4 часа. Приблизително 80% от перорално прилаганата доза пирфенидон се елиминира с урината в рамките на 24 часа от прилагането. По-голямата част от пирфенидон се екскретира под формата на метаболита 5-карбокси-пирфенидон метаболит (>95% от него се възстановяват), с по-малко от 1% пирфенидон, екскретиран непроменен в урината.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на пирфенидон и метаболита 5-карбокси-пирфенидон е сравнена при пациенти с умерено чернодробно увреждане (клас B по Child-Pugh) и при пациенти с нормална чернодробна функция. Резултатите показват, че има средно повишение от 60% на експозицията на пирфенидон след еднократна доза от 801 mg (3 x 267 mg капсула) при пациенти с умерено чернодробно увреждане.

Пирфенидон трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане и пациентите трябва внимателно да се проследяват за признаци на токсичност, особено ако едновременно приемат известен инхибитор на CYP1A2 (вж. точки 4.2 и 4.4). Пирфенидон е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане и терминална чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.2 и 4.3).

Бъбречно увреждане

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на пирфенидон при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Основното вещество се метаболизира главно до 5-карбокси-пирфенидон. Средната (SD) AUC_{0-∞} на 5-карбокси-пирфенидон е значително по-висока в групите с умерено ($p = 0,009$) и с тежко ($p < 0,0001$) бъбречно увреждане, отколкото в групата с нормална бъбречна функция.



(26,3) mg•h/l и 168 (67,4) mg•h/l в сравнение съответно 28,7 (4,99) mg•h/l.

Група с бъбречно увреждане	Статистика	AUC _{0-∞}	
		Пирфенидон	5-карбокси- пирфенидон
Нормално n = 6	Средно (SD) Медиана (25-ти – 75-ти)	42,6 (17,9) 42,0 (33,1–55,6)	28,7 (4,99) 30,8 (24,1–32,1)
Леко n = 6	Средно (SD) Медиана (25-ти – 75-ти)	59,1 (21,5) 51,6 (43,7–80,3)	49,3 ^a (14,6) 43,0 (38,8–56,8)
Умерено n = 6	Средно (SD) Медиана (25-ти – 75-ти)	63,5 (19,5) 66,7 (47,7–76,7)	100 ^b (26,3) 96,3 (75,2–123)
Тежко n = 6	Средно (SD) Медиана (25-ти – 75-ти)	46,7 (10,9) 49,4 (40,7–55,8)	168 ^a (67,4) 150 (123–248)

AUC_{0-∞} = площ под кривата концентрация-време от нула до безкрайност.

^a p-стойност спрямо нормата = 1,00 (сравнение по двойки с Bonferroni)

^b p-стойност спрямо нормата = 0,009 (сравнение по двойки Bonferroni)

^B p-стойност спрямо нормата < 0,0001 (сравнение по двойки Bonferroni)

Експозицията на 5-карбокси-пирфенидон се увеличава 3,5 пъти или повече при пациенти с умерено бъбречно увреждане. Клинично значима фармакодинамична активност на метаболита при пациенти с умерено бъбречно увреждане не може да се изключи. Не се изисква корекция на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане, които приемат пирфенидон. Пирфенидон трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с умерено бъбречно увреждане. Употребата на пирфенидон е противопоказана при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30ml/min) или терминална бъбречна недостатъчност, която изисква диализа (вж. точки 4.2 и 4.3).

Популационните фармакокинетични анализи от 4 проучвания при здрави индивиди или пациенти с бъбречно увреждане и едно при пациенти с идиопатична белодробна фиброза не са показали клинично значим ефект по отношение на възраст, пол или размера на тялото върху фармакокинетиката на пирфенидон.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклинични данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал.

В проучванията за токсичност при многократно прилагане са наблюдавани увеличения в теглото на черния дроб при мишки, плъхове и кучета; това често се придружава от чернодробна центрилобуларна хипертрофия. Наблюдава се обратимост при прекратяване на лечението. Наблюдава се повишена честота на чернодробните тумори при проучвания за карциногенност.



извършвани върху плъхове и мишки. Тези чернодробни находки отговарят на индуцирането на чернодробните микрозомни ензими, ефект, който не е наблюдаван при пациенти, приемащи пирфенидон. Тези находки не се считат за значими при хора.

Наблюдавано е статистически значимо повишение на честотата на тумори на матката при женски плъхове, приемащи 1 500 mg/kg/ден, 37 пъти дозата за хора от 2 403 mg/ден. Резултатите от проучванията на механизма показват, че появата на тумори на матката вероятно е свързана с хроничен допамин-медиран дисбаланс на половите хормони, включващ видово специфичен ендокринен механизъм при плъховете, който не съществува при хората.

Проучванията на репродуктивната токсикология не демонстрират нежелани реакции по отношение на мъжкия и женския фертилитет, или постнаталното развитие на потомството при плъхове, и няма данни за тератогенност при плъхове (1 000 mg/kg/ден) или зайци (300 mg/kg/ден). При животни настъпва преминаване на пирфенидон и/или негови метаболити през плацентата с потенциал за кумулиране на пирфенидон и/или негови метаболити в амниотичната течност. При високи дози (≥ 450 mg/kg/ден) плъховете показват удължаване на естралния цикъл и висока честота на нередовни цикли. При високи дози ($\geq 1\,000$ mg/kg/ден) плъховете показват удължаване на бременността и намаляване на жизнеспособността на плода. Проучванията при лактиращи плъхове показват, че пирфенидон и/или негови метаболити се екскретират в млякото с потенциал за кумулиране на пирфенидон и/или негови метаболити в млякото.

Пирфенидон не показва индикации за мутагенно или генотоксично действие в стандартна батерия от тестове и не е мутагенен при тестване с експозиция на UV. Когато е тестван с експозиция на UV, пирфенидон дава положителен резултат при фотокластогенен анализ в белодробни клетки от китайски хамстер.

Наблюдавани са фототоксичност и дразнене при морски свинчета след перорално приложение на пирфенидон и експозиция на UVA/UVB светлина. Тежестта на фототоксичните лезии се свежда до минимум при приложение на слънцезащитен продукт.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Прежелатинизирано нишесте
Кроскармелоза натрий (E468)
Хидроксипропил целулоза (E463)
Силициев диоксид (E551)
Магнезиев стеарат (E572)

Покритие на таблетката

Фредаликс 267 mg филмирани таблетки
Опадрай жълто 85F220100:
Поливинилов алкохол – частично хидролизиран (E1203)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Талк (E553B)



Железен оксид, жълт (E172)

Фредаликс 801 mg филмирани таблетки

Опадрай розово 85F240048:

Поливинилов алкохол – частично хидролизиран (E1203)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 3350

Талк (E553B)

Железен оксид, жълт (E172)

Железен оксид, червен (E172)

Железен оксид, черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Фредаликс 267 mg филмирани таблетки

Блистер от PVC/PE/PVDC-Алуминий

Видове опаковки

Блистерни опаковки от 21, 42, 63, 84, 168 или 252 филмирани таблетки

Еднодозови блистерни опаковки от 63x1 или 252x1 филмирани таблетки

Опаковки за начално лечение за 2-седмици:

Блистерна групова опаковка, съдържаща 63 (1 опаковка от 21 и 1 опаковка от 42) филмирани таблетки или

Еднодозова блистерна групова опаковка, съдържаща 63 (1 опаковка от 21x1 и 1 опаковка от 42x1) филмирани таблетки

Опаковки за поддържащо лечение:

Блистерна групова опаковка, съдържаща 252 (3 опаковки от 84) филмирани таблетки или

Еднодозова блистерна групова опаковка, съдържаща 252 (3 опаковки от 84x1) филмирани таблетки

Фредаликс 801 mg филмирани таблетки

Блистер от PVC/PE/PVDC-Алуминий

Видове опаковки



Блистерни опаковки от 21, 84 или 252 филмирани таблетки

Еднодозови блистерни опаковки от 84x1 или 252 x 1 филмирани таблетки

Опаковки за поддържащо лечение:

Блистерна групова опаковка, съдържаща 252 (3 опаковки от 84) филмирани таблетки или

Еднодозови блистерни групови опаковки, съдържащи 252 (3 опаковки от 84x1) филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.

Verovškova 57, 1000 Ljubljana

Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Фредаликс 267 mg Рег.№: 20220167

Фредаликс 801 mg Рег.№: 20220168

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15.06.2022

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2024

