

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pirfenidon axunio 267 mg Filmtabletten  
Pirfenidon axunio 534 mg Filmtabletten  
Pirfenidon axunio 801 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 267 mg Pirfenidon.  
Jede Filmtablette enthält 534 mg Pirfenidon.  
Jede Filmtablette enthält 801 mg Pirfenidon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Pirfenidon axunio 267 mg Filmtabletten sind gelbe, ovale, ca. 13,2 x 6,4 mm große, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „LP2“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.  
Pirfenidon axunio 534 mg Filmtabletten sind orange, ovale, ca. 16,1 x 8,1 mm große, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „LP5“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.  
Pirfenidon axunio 801 mg Filmtabletten sind braune, ovale, ca. 20,1 x 9,4 mm große, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „LP8“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Pirfenidon axunio wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Pirfenidon axunio sollte von einem Facharzt, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von IPF besitzt, eingeleitet und überwacht werden.

#### Dosierung

##### Erwachsene

Nach Beginn der Behandlung sollte die Dosis über einen Zeitraum von 14 Tagen wie folgt auf die empfohlene Tagesdosis von 2.403 mg/Tag titriert werden:

- Tage 1 bis 7: eine Dosis von 267 mg, dreimal täglich (801 mg/Tag)
- Tage 8 bis 14: eine Dosis von 534 mg, dreimal täglich (1.602 mg/Tag)
- Ab Tag 15: eine Dosis von 801 mg, dreimal täglich (2.403 mg/Tag)

Die empfohlene tägliche Erhaltungsdosis von Pirfenidon beträgt 801 mg dreimal täglich zusammen mit Nahrung, entsprechend einer Gesamtdosis von 2.403 mg/Tag.

Dosen über 2.403 mg/Tag werden für keinen Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.9).

Patienten, die die Behandlung mit Pirfenidon an 14 Tagen in Folge oder länger versäumen, sollten die Therapie mit der anfänglichen zweiwöchigen Titrationsphase bis zur empfohlenen Tagesdosis neu beginnen.

Bei Behandlungsunterbrechungen von weniger als 14 Tagen in Folge kann die Einnahme in der vorherigen empfohlenen Tagesdosis ohne Titration fortgesetzt werden.

#### Dosisanpassungen und andere Erwägungen zur sicheren Anwendung

##### *Gastrointestinale Ereignisse:*

Patienten, die die Therapie wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen nicht vertragen, sollten daran erinnert werden, das Arzneimittel zusammen mit Nahrung einzunehmen. Falls die Symptome persistieren, kann die Dosis von Pirfenidon auf 267 mg – 534 mg zwei- bis dreimal täglich zusammen mit Nahrung reduziert und anschließend wieder bis zur empfohlenen Tagesdosis gesteigert werden, soweit verträglich. Wenn die Symptome anhalten, können die Patienten angewiesen werden, die Behandlung für ein bis zwei Wochen zu unterbrechen, damit die Symptome abklingen können.

##### *Photosensibilitätsreaktion oder Hautausschlag:*

Patienten, bei denen eine leichte bis mittelschwere Photosensibilitätsreaktion oder ein Hautausschlag auftritt, sollten daran erinnert werden, täglich ein Sonnenschutzmittel auf die Haut aufzutragen und Sonnenbestrahlung zu meiden (siehe Abschnitt 4.4). Die Dosis von Pirfenidon kann auf 801 mg/Tag (267 mg dreimal täglich) reduziert werden. Wenn der Hautausschlag länger als 7 Tage anhält, sollte Pirfenidon für 15 Tage abgesetzt und anschließend wie in der Dosistitrationsphase wieder nach und nach auf die empfohlene Tagesdosis gesteigert werden.

Patienten mit schwerer Photosensibilitätsreaktion bzw. schwerem Hautausschlag müssen angewiesen werden, die Einnahme abzubrechen und ärztlichen Rat einzuholen (siehe Abschnitt 4.4). Sobald der Hautausschlag abgeklungen ist, kann die Therapie mit Pirfenidon nach Ermessen des Arztes neu begonnen und bis zur empfohlenen Tagesdosis gesteigert werden.

##### *Leberfunktion:*

Im Falle eines erheblichen Anstiegs der Alanin- und/oder Aspartataminotransferase (ALT/AST) mit oder ohne Bilirubinanstieg sollte die Dosis von Pirfenidon gemäß den Richtlinien in Abschnitt 4.4 angepasst oder die Behandlung abgesetzt werden.

#### Besondere Patientengruppen

##### Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A und B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da die Plasmaspiegel von Pirfenidon jedoch bei manchen Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung erhöht sein können, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Pirfenidon Vorsicht geboten. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder terminaler Leberinsuffizienz dürfen nicht mit Pirfenidon behandelt werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

##### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Pirfenidon soll bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance 30 – 50 ml/min) mit Vorsicht angewendet werden. Die Therapie mit Pirfenidon darf bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance < 30 ml/min) oder dialysepflichtiger terminaler

Niereninsuffizienz nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

#### Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet IPF keinen relevanten Nutzen von Pirfenidon bei Kindern und Jugendlichen.

#### Art der Anwendung

Pirfenidon axunio ist zum Einnehmen. Die Tabletten sollen im Ganzen mit etwas Wasser geschluckt und zusammen mit Nahrung eingenommen werden, um die Möglichkeit des Auftretens von Übelkeit und Schwindel zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Vorgeschichte eines Angioödems bei Pirfenidon-Einnahme (siehe Abschnitt 4.4).
- Gleichzeitige Anwendung von Fluvoxamin (siehe Abschnitt 4.5).
- Schwere Leberfunktionsstörung oder terminale Leberinsuffizienz (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance  $< 30$  ml/min) oder dialysepflichtige terminale Niereninsuffizienz (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Leberfunktion

Bei mit Pirfenidon behandelten Patienten wurden häufig erhöhte Transaminasen berichtet. Vor Beginn der Behandlung mit Pirfenidon müssen Leberfunktionstests (ALT, AST und Bilirubin) durchgeführt werden. Die Tests sollten in den ersten 6 Monaten der Therapie einmal monatlich und danach alle 3 Monate wiederholt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn es bei einem Patienten nach Beginn der Therapie mit Pirfenidon zu einem Anstieg der Transaminasen von  $> 3$  bis  $< 5$  x ULN ohne Bilirubinanstieg und ohne Symptome oder Anzeichen von arzneimittelinduzierten Leberschäden kommt, sollten andere Ursachen ausgeschlossen und der Patient engmaschig überwacht werden. Das Absetzen anderer Arzneimittel, die mit einer Lebertoxizität in Verbindung stehen, ist in Erwägung zu ziehen. Falls klinisch angemessen, sollte die Dosis von Pirfenidon reduziert oder die Therapie unterbrochen werden. Sobald die Ergebnisse der Leberfunktionstests wieder im Normalbereich sind, kann Pirfenidon wieder schrittweise auf die empfohlene Tagesdosis gesteigert werden, soweit verträglich.

#### Arzneimittelinduzierte Leberschäden (*drug-induced liver injury*)

Gelegentlich waren Anstiege von AST und ALT mit einem gleichzeitigen Bilirubinanstieg verbunden. Nach der Markteinführung wurden Fälle schwerer arzneimittelinduzierter Leberschäden berichtet, einschließlich Einzelfälle mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die Symptome berichten, die auf Leberschäden hinweisen, darunter Ermüdung (Fatigue), Anorexie, Beschwerden im rechten Oberbauch, dunkler Urin oder Gelbsucht, müssen umgehend eine klinische Bewertung sowie Leberfunktionstests durchgeführt werden (zusätzlich zu den empfohlenen regelmäßigen Leberfunktionstests).

Bei einem Anstieg der Transaminasen von  $> 3$  bis  $< 5$  x ULN, einhergehend mit Hyperbilirubinämie

oder klinischen Anzeichen oder Symptomen, die auf Leberschäden hinweisen, sollte Pirfenidon dauerhaft abgesetzt und kein erneuter Therapieversuch mit Pirfenidon bei dem Patienten durchgeführt werden.

Bei einem Anstieg der Transaminasen auf  $\geq 5$  x ULN sollte Pirfenidon dauerhaft abgesetzt und kein erneuter Therapieversuch mit Pirfenidon bei dem Patienten durchgeführt werden.

#### Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) war die Exposition gegenüber Pirfenidon um 60 % erhöht. Deshalb sollte Pirfenidon bei Patienten mit bestehender leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A und B) in Anbetracht der möglicherweise erhöhten Pirfenidon-Exposition mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen für toxische Wirkungen überwacht werden, besonders wenn sie gleichzeitig einen bekannten CYP1A2-Inhibitor einnehmen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2). Pirfenidon wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Pirfenidon darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Photosensibilisierungsreaktion und Hautausschlag

Während der Behandlung mit Pirfenidon sollte der Aufenthalt im direkten Sonnenlicht (und auch im Solarium) vermieden oder auf ein Minimum beschränkt werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, täglich ein Sonnenschutzmittel zu verwenden, vor Sonnenlicht schützende Kleidung zu tragen und andere photosensibilisierende Arzneimittel zu meiden. Außerdem sollten die Patienten dazu angehalten werden, ihren Arzt zu informieren, wenn Symptome einer Photosensibilisierungsreaktion oder Hautausschläge auftreten. Schwere Photosensibilisierungsreaktionen treten nur gelegentlich auf. Bei leichten bis schweren Photosensibilisierungsreaktionen oder Hautausschlägen können Dosisanpassungen oder ein vorübergehendes Absetzen der Behandlung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

#### Schwere Hautreaktionen

Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden nach der Markteinführung in Zusammenhang mit einer Behandlung mit Pirfenidon berichtet. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, ist die Behandlung mit Pirfenidon axunio umgehend abzubrechen. Wenn der Patient unter Anwendung von Pirfenidon ein SJS, eine TEN oder DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung mit Pirfenidon axunio nicht wieder aufgenommen werden und sollte dauerhaft abgesetzt werden.

#### Angioödem/Anaphylaxie

Fälle von Angioödem (manche davon schwerwiegend), wie Schwellung von Gesicht, Lippen und/oder Zunge, die mit Schwierigkeiten beim Atmen oder pfeifenden Atemgeräuschen einhergehen können, wurden im Zusammenhang mit der Einnahme von Pirfenidon nach der Marktzulassung erfasst. Des Weiteren gab es Berichte über anaphylaktische Reaktionen. Deshalb sollten Patienten, die nach der Einnahme von Pirfenidon Anzeichen oder Symptome eines Angioödems oder von schweren allergischen Reaktionen entwickeln, die Behandlung sofort abbrechen. Patienten mit einem Angioödem oder mit schweren allergischen Reaktionen sollten nach derzeitigem Therapiestandard behandelt werden. Pirfenidon darf bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Angioödem oder von Überempfindlichkeit, die durch die Einnahme von Pirfenidon ausgelöst wurden, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Schwindel

Bei Patienten unter Pirfenidon wurden Schwindelanfälle beobachtet. Deshalb sollten die Patienten wissen, wie sie auf dieses Arzneimittel reagieren, bevor sie Tätigkeiten ausüben, die geistige Wachheit oder Koordinationsfähigkeit erfordern (siehe Abschnitt 4.7). In klinischen Studien hatten die meisten Patienten, bei denen Schwindel auftrat, nur ein einziges Ereignis, und die meisten Ereignisse klangen nach einer medianen Dauer von 22 Tagen ab. Falls der Schwindel sich nicht bessert oder schlimmer wird, kann eine Dosisanpassung oder sogar das Absetzen von Pirfenidon angezeigt sein.

#### Ermüdung (Fatigue)

Bei Patienten unter Pirfenidon wurde Ermüdung (Fatigue) beobachtet. Deshalb sollten die Patienten wissen, wie sie auf dieses Arzneimittel reagieren, bevor sie Tätigkeiten ausüben, die geistige Wachheit oder Koordinationsfähigkeit erfordern (siehe Abschnitt 4.7).

#### Gewichtsverlust

Bei Patienten unter Pirfenidon wurde Gewichtsverlust beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb sollte der behandelnde Arzt das Körpergewicht des Patienten überwachen und den Patienten gegebenenfalls zu einer höheren Kalorienaufnahme anhalten, falls der Gewichtsverlust als klinisch relevant eingeschätzt wird.

#### Hyponatriämie

Bei Patienten, die mit Pirfenidon behandelt wurden, wurde Hyponatriämie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Da die Symptome einer Hyponatriämie sehr schwach und durch das gleichzeitige Vorhandensein von Begleiterkrankungen überdeckt sein können, wird eine regelmäßige Überwachung der relevanten Laborparameter empfohlen, insbesondere bei Vorliegen evokativer Anzeichen und Symptome wie Übelkeit, Kopfschmerzen oder Schwindelgefühl.

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### Pirfenidon axunio 534 mg Filmtabletten

Dieses Arzneimittel enthält Azofarbstoffe, die allergische Reaktionen hervorrufen können.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Pirfenidon wird zu etwa 70 % - 80 % durch CYP1A2 metabolisiert und zu einem geringen Anteil auch durch andere CYP-Isoenzyme wie CYP2C9, 2C19, 2D6 und 2E1.

Der Konsum von Grapefruitsaft führt zur Hemmung von CYP1A2 und sollte während der Behandlung mit Pirfenidon vermieden werden.

#### Fluvoxamin und CYP1A2-Inhibitoren

In einer Phase 1-Studie führte die gleichzeitige Anwendung von Pirfenidon und Fluvoxamin (ein starker CYP1A2-Inhibitor, der auch andere CYP-Isoenzyme [CYP2C9, 2C19 und 2D6] hemmt) bei Nichtrauchern zu einem Anstieg der Exposition gegenüber Pirfenidon um das Vierfache.

Pirfenidon ist kontraindiziert bei Patienten, die gleichzeitig Fluvoxamin anwenden (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund der verringerten Clearance von Pirfenidon sollte Fluvoxamin vor Beginn der Therapie mit Pirfenidon abgesetzt und während der Therapie mit Pirfenidon vermieden werden. Andere

Arzneimittel, die sowohl CYP1A2 als auch eines oder mehrere weitere CYP-Isoenzyme hemmen, die am Stoffwechsel von Pirfenidon beteiligt sind (z. B. CYP2C9, 2C19 und 2D6), sollten während der Behandlung mit Pirfenidon vermieden werden.

*In-vitro*- und *In-vivo*-Extrapolierungen zeigen, dass starke und selektive CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Enoxacin) das Potenzial haben, die Pirfenidon-Exposition um etwa das Zwei- bis Vierfache zu erhöhen. Falls die gleichzeitige Anwendung von Pirfenidon mit einem starken und selektiven CYP1A2- Inhibitor nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis von Pirfenidon auf 801 mg täglich reduziert werden (267 mg, dreimal täglich). Patienten sollten hinsichtlich Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Behandlung mit Pirfenidon auftreten, sorgfältig überwacht werden. Wenn nötig, sollte Pirfenidon abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die gemeinsame Anwendung von Pirfenidon und 750 mg Ciprofloxacin (ein moderater CYP1A2-Hemmer) erhöhte die Pirfenidon-Exposition um 81 %. Wenn die Einnahme von Ciprofloxacin in einer Dosierung von zweimal täglich 750 mg nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis von Pirfenidon auf 1.602 mg täglich reduziert werden (534 mg, dreimal täglich). Pirfenidon sollte mit Vorsicht angewendet werden, wenn Ciprofloxacin in einer Dosierung von 250 mg oder 500 mg einmal oder zweimal täglich angewendet wird.

Pirfenidon sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten, die mit anderen mittelstarken CYP1A2- Inhibitoren (z. B. Amiodaron, Propafenon) behandelt werden.

Besondere Vorsicht ist auch geboten, wenn CYP1A2-Inhibitoren zusammen mit potenten Inhibitoren eines oder mehrerer weiterer CYP-Isoenzyme, die am Stoffwechsel von Pirfenidon beteiligt sind, wie etwa CYP2C9 (z. B. Amiodaron, Fluconazol), 2C19 (z. B. Chloramphenicol) und 2D6 (z. B. Fluoxetin, Paroxetin), angewendet werden.

#### Rauchen und CYP1A2-Induktoren

In einer Phase-1-Interaktionsstudie wurde die Wirkung des Rauchens (CYP1A2-Induktor) auf die Pharmakokinetik von Pirfenidon untersucht. Die Exposition gegenüber Pirfenidon war bei Rauchern um 50 % reduziert gegenüber Nichtrauchern. Das Rauchen kann die Produktion von Leberenzymen induzieren und so die Ausscheidung von Arzneimitteln steigern und die Exposition gegenüber diesen Arzneimitteln verringern. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP1A2-Induktoren einschließlich des Rauchens sollte während der Therapie mit Pirfenidon aufgrund des beobachteten Zusammenhangs zwischen dem Rauchen und dessen Potenzial, CYP1A2 zu induzieren, vermieden werden. Die Patienten sollten dazu angehalten werden, keine starken CYP1A2-Induktoren anzuwenden und vor und während der Behandlung mit Pirfenidon nicht zu rauchen.

Im Falle von mäßigen CYP1A2-Induktoren (z. B. Omeprazol) kann die gleichzeitige Anwendung theoretisch zu einer Verringerung der Plasmaspiegel von Pirfenidon führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die als potente Induktoren sowohl von CYP1A2 als auch anderer CYP-Isoenzyme wirken, die am Stoffwechsel von Pirfenidon beteiligt sind (z. B. Rifampicin), kann zu einer erheblichen Senkung der Pirfenidon-Plasmaspiegel führen. Diese Arzneimittel sollten, soweit möglich, vermieden werden.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Pirfenidon bei Schwangeren vor. Beim Tier sind Pirfenidon und/oder seine Metaboliten plazentagängig und können im Fruchtwasser kumulieren.

Nach hohen Dosen ( $\geq 1.000$  mg/kg/Tag) kam es bei Ratten zu verlängerter Tragzeit und verminderter Lebensfähigkeit der Föten.

Als Vorsichtsmaßnahme soll eine Anwendung von Pirfenidon während der Schwangerschaft vermieden werden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pirfenidon oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass Pirfenidon und/oder seine Metaboliten in die Milch übergehen und dort akkumulieren können (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Pirfenidon zu unterbrechen ist. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Pirfenidon für die Frau zu berücksichtigen.

### Fertilität

In präklinischen Studien wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Pirfenidon kann Schwindel und Ermüdung (Fatigue) verursachen, was mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben kann. Die Patienten sollten deshalb beim Führen eines Fahrzeuges oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein, wenn sie diese Symptome wahrnehmen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten angegebenen Nebenwirkungen in den klinischen Studien mit Pirfenidon in einer Dosis von 2.403 mg/Tag verglichen mit Placebo waren Übelkeit (32,4 % vs. 12,2 %), Hautausschlag (26,2 % vs. 7,7 %), Durchfall (18,8 % vs. 14,4 %), Ermüdung (Fatigue) (18,5 % vs. 10,4 %), Dyspepsie (16,1 % vs. 5,0 %), verminderter Appetit (20,7 % vs. 8,0 %), Kopfschmerzen (10,1 % vs. 7,7 %) und Photosensibilisierungsreaktion (9,3 % vs. 1,1 %).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Pirfenidon wurde in klinischen Studien mit 1.650 Probanden und Patienten untersucht. Mehr als 170 Patienten wurden in offenen Studien über mehr als 5 Jahre und manche bis zu 10 Jahre untersucht.

Tabelle 1 zeigt die Nebenwirkungen, die in drei gepoolten zulassungsentscheidenden Phase-3-Studien mit einer Häufigkeit von  $\geq 2$  % bei 623 Patienten berichtet wurden, die Pirfenidon in der empfohlenen Dosierung von 2.403 mg/Tag erhielten. Nebenwirkungen, die nach Markteinführung auftraten, sind ebenfalls in Tabelle 1 gelistet. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen aufgelistet, und innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe [sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)] werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Tabelle 1: Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und MedDRA-Häufigkeit</b>
--



<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig	Infektion der oberen Atemwege
Häufig	Harnwegsinfektion
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Gelegentlich	Agranulozytose <sup>1</sup>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Gelegentlich	Angioödem <sup>1</sup>
Nicht bekannt	Anaphylaxie <sup>1</sup>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig	Gewichtsabnahme, verminderter Appetit
Gelegentlich	Hyponatriämie <sup>1</sup>
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Sehr häufig	Insomnie
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig	Somnolenz, Dysgeusie, Lethargie
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig	Hitzewallung
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr häufig	Dyspnoe, Husten
Häufig	Husten mit Auswurf
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig	Dyspepsie, Übelkeit, Durchfall, gastroösophageale Refluxkrankheit, Erbrechen, Obstipation
Häufig	Bauchblähung, abdominale Beschwerden, Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, Magenbeschwerden, Gastritis, Flatulenz
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Häufig	ALT-Anstieg, AST-Anstieg, Gamma-Glutamyltransferase-Anstieg
Gelegentlich	Anstieg des Gesamtbilirubin-Serumspiegels in Verbindung mit einem ALT- und AST-Anstieg <sup>1</sup> , arzneimittelinduzierte Leberschäden <sup>2</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	
Sehr häufig	Hautausschlag
Häufig	Photosensibilisierungsreaktion, Juckreiz, Erythem, trockene Haut, erythematöser Hautausschlag, makulärer Hautausschlag, pruritischer Hautausschlag
Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom <sup>1</sup> , toxische epidermale Nekrolyse <sup>1</sup> , Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) <sup>1</sup>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Sehr häufig	Arthralgie
Häufig	Myalgie
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig	Ermüdung (Fatigue)
Häufig	Asthenie, nichtkardiale Thoraxschmerzen

<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	
Häufig	Sonnenbrand

<sup>1</sup> Beobachtet nach Markteinführung (siehe Abschnitt 4.4)

<sup>2</sup> Nach der Markteinführung wurden Fälle schwerer arzneimittelinduzierter Leberschäden berichtet, einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Expositionsbereinigte Analysen von gepoolten klinischen Studien bei IPF bestätigten, dass das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Pirfenidon bei IPF-Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (n = 366) mit dem bei IPF-Patienten mit nicht fortgeschrittener Erkrankung (n = 942) übereinstimmt.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Vermindertes Appetit

Während der zulassungsrelevanten klinischen Studien waren Fälle von vermindertem Appetit leicht beherrschbar und im Allgemeinen nicht mit signifikanten Folgeerscheinungen verbunden. Gelegentlich waren Fälle von vermindertem Appetit mit einem signifikanten Gewichtsverlust verbunden und erforderten eine medizinische Intervention.

##### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Es liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen mit Überdosierungen vor. Gesunden erwachsenen Probanden wurden im Verlauf einer 12-tägigen Dosisesskalationszeit mehrfache Dosen von Pirfenidon bis zu einer Gesamtdosis von 4.806 mg/Tag in Form von sechs 267 mg-Kapseln dreimal täglich verabreicht. Die unerwünschten Reaktionen waren leicht, vorübergehend und entsprachen den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen von Pirfenidon.

Bei Verdacht auf Überdosierung sollten unterstützende medizinische Maßnahmen eingeleitet, die Vitalzeichen überwacht und der klinische Zustand des Patienten sorgfältig beobachtet werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, andere Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AX05.

Der Wirkmechanismus von Pirfenidon ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Die vorliegenden Daten deuten jedoch darauf hin, dass Pirfenidon in verschiedenen *In-vitro*-Systemen und Tiermodellen der Lungenfibrose (bleomycin- und transplantationsinduzierte Fibrose) sowohl antifibrotische als auch antiinflammatorische Eigenschaften entfaltet.

IPF ist eine chronische fibrotische und entzündliche Lungenerkrankung unter dem Einfluss der Synthese und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, darunter Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin-1-beta (IL-1 $\beta$ ). Es wurde gezeigt, dass Pirfenidon die Akkumulation von Entzündungszellen als Reaktion auf verschiedene Reize reduziert.

Pirfenidon dämpft die Fibroblastenproliferation, die Produktion von fibroseassoziierten Proteinen und Zytokinen und die erhöhte Biosynthese und Ansammlung von extrazellulärer Matrix als Reaktion auf Zytokin-Wachstumsfaktoren wie zum Beispiel den transformierenden Wachstumsfaktor-beta (TGF- $\beta$ ) und den Plättchenwachstumsfaktor (PDGF).

### Klinische Wirksamkeit

Die klinische Wirksamkeit von Pirfenidon wurde in vier multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studien bei Patienten mit IPF untersucht. Drei der Phase-3-Studien (PIPF-004, PIPF-006 und PIPF-016) waren international, und eine (SP3) wurde in Japan durchgeführt.

In den Studien PIPF-004 und PIPF-006 wurde die Behandlung mit Pirfenidon 2.403 mg/Tag mit Placebo verglichen. Die Studien waren nahezu identisch im Design, abgesehen von wenigen Merkmalen, wie etwa einer intermediären Dosisgruppe (1.197 mg/Tag) in PIPF-004. In beiden Studien erfolgte die Behandlung dreimal täglich über mindestens 72 Wochen. Der primäre Endpunkt war in beiden Studien die Veränderung der forcierten Vitalkapazität (FVC) in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert. In der kombinierten Population der Studien PIPF-004 und PIPF-006, die mit der Dosis von 2 403 mg/Tag behandelt wurde und insgesamt 692 Patienten umfasste, betrug der mediane Ausgangswert der FVC in Prozent des Sollwertes 73,9 % in der Pirfenidon-Gruppe und 72,0 % in der Placebo-Gruppe (Bereich: 50 - 123 % bzw. 48 - 138 %) und der mediane Ausgangswert der Kohlenstoffmonoxid-Diffusionskapazität (DL<sub>CO</sub>) in Prozent des Sollwertes 45,1 % in der Pirfenidon-Gruppe und 45,6 % in der Placebo-Gruppe (Bereich: 25 - 81 % bzw. 21 - 94 %). In der Studie PIPF-004 hatten 2,4 % in der Pirfenidon-Gruppe und 2,1 % in der Placebo-Gruppe eine FVC in Prozent des Sollwertes von unter 50 % und/oder eine DL<sub>CO</sub> in Prozent des Sollwertes von unter 35 % als Ausgangswert. In der Studie PIPF-006 hatten 1,0 % in der Pirfenidon-Gruppe und 1,4 % in der Placebo-Gruppe eine FVC in Prozent des Sollwertes von unter 50 % und/oder eine DL<sub>CO</sub> in Prozent des Sollwertes von unter 35 % als Ausgangswert.

In der Studie PIPF-004 war die Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes nach 72-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter Pirfenidon (n = 174) signifikant geringer als bei den Patienten unter Placebo (n = 174; p = 0,001, Rang-ANCOVA). Auch nach 24 Wochen (p = 0,014), 36 Wochen (p < 0,001), 48 Wochen (p < 0,001) und 60 Wochen (p < 0,001) verringerte die Behandlung mit Pirfenidon signifikant die Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes verglichen mit dem Ausgangswert. Eine Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes von  $\geq 10$  % (ein Schwellenwert für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei IPF) wurde nach 72 Wochen bei 20 % der Patienten unter Pirfenidon und bei 35 % unter Placebo beobachtet (Tabelle 2).

<b>Tabelle 2: Kategorische Bewertung der Veränderung der FVC in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen in der Studie PIPF-004</b>		
	<b>Pirfenidon 2.403 mg/Tag (n = 174)</b>	<b>Placebo (n = 174)</b>
Abnahme von $\geq 10$ %, Tod oder Lungentransplantation	35 (20 %)	60 (34 %)
Abnahme von weniger als 10 %	97 (56 %)	90 (52 %)
Keine Abnahme (FVC-Änderung > 0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)

Obwohl nach 72 Wochen kein Unterschied zwischen den Patienten unter Pirfenidon und den Patienten unter Placebo in der Veränderung der Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT) gegenüber dem Ausgangswert bestand (vorgegebene Analyse mittels Rang-ANCOVA), zeigte in einer *Ad-hoc*-

Analyse nur 37 % der mit Pirfenidon behandelten Patienten eine Abnahme der 6MWT-Gehstrecke von  $\geq 50$  m, verglichen mit 47 % der Patienten unter Placebo in PIPF-004.

In der Studie PIPF-006 verringerte die Behandlung mit Pirfenidon (n = 171) verglichen mit Placebo (n = 173) nach 72 Wochen nicht die Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes (p = 0,501). Die Behandlung mit Pirfenidon verringerte jedoch nach 24 Wochen (p < 0,001), 36 Wochen (p = 0,011) und 48 Wochen (p = 0,005) die Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes, verglichen mit dem Ausgangswert. Nach 72 Wochen wurde bei 23 % der Patienten unter Pirfenidon und bei 27 % unter Placebo eine Abnahme der FVC von  $\geq 10$  % beobachtet (Tabelle 3).

<b>Tabelle 3: Kategorische Bewertung der Veränderung der FVC in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen in der Studie PIPF-006</b>		
	<b>Pirfenidon 2.403 mg/Tag (n = 171)</b>	<b>Placebo (n = 173)</b>
Abnahme von $\geq 10$ %, Tod oder Lungentransplantation	39 (23 %)	46 (27 %)
Abnahme von weniger als 10 %	88 (52 %)	89 (51 %)
Keine Abnahme (FVC-Veränderung > 0 %)	44 (26 %)	38 (22 %)

Die Abnahme der 6MWT-Gehstrecke nach 72 Wochen war in Studie PIPF-006 signifikant geringer als unter Placebo (p < 0,001, Rang-ANCOVA). Auch in einer *Ad-hoc*-Analyse zeigten nur 33 % der mit Pirfenidon behandelten Patienten eine Abnahme der 6MWT-Gehstrecke von  $\geq 50$  m, verglichen mit 47 % der Patienten unter Placebo in PIPF-006.

In einer gepoolten Überlebensanalyse für die Studien PIPF-004 und PIPF-006 lag die Mortalitätsrate in der Gruppe mit Pirfenidon 2.403 mg/Tag bei 7,8 %, verglichen mit 9,8 % in der Placebogruppe (HR 0,77 [95 % KI; 0,47 – 1,28]).

In der Studie PIPF-016 wurde die Behandlung mit Pirfenidon 2.403 mg/Tag mit Placebo verglichen. Die Behandlung erfolgte dreimal täglich über 52 Wochen. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der forcierten Vitalkapazität (FVC) in Prozent des Sollwertes nach 52 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert. Bei insgesamt 555 Patienten betrug die mediane FVC in Prozent des Sollwertes 68 % (Bereich: 48 % – 91 %) und die CO-Diffusionskapazität (DLCO) 42 % (Bereich: 27 % – 170 %) als Ausgangswert. Zwei Prozent der Patienten wiesen als Ausgangswert eine FVC unter 50 % des Sollwertes und 21 % der Patienten eine DLCO unter 35 % des Sollwertes auf.

In der Studie PIPF-016 war die Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes nach 52-wöchiger Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert bei den Patienten unter Pirfenidon (n = 278) signifikant geringer als bei den Patienten unter Placebo (n = 277; p < 0,000001, Rang-ANCOVA). Auch nach 13 Wochen (p < 0,000001), 26 Wochen (p < 0,000001) und 39 Wochen (p = 0,000002) verringerte die Behandlung mit Pirfenidon signifikant die Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes verglichen mit dem Ausgangswert. Eine Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes von  $\geq 10$  % vom Ausgangswert oder Tod wurden nach 52 Wochen bei 17 % der Patienten unter Pirfenidon und bei 32 % unter Placebo beobachtet (Tabelle 4).

<p><b>Tabelle 4: Kategorische Bewertung der Veränderung der FVC in Prozent des Sollwertes nach 52 Wochen in der Studie PIPF-016</b></p>
---

	<b>Pirfenidon 2.403 mg/Tag (n = 278)</b>	<b>Placebo (n = 277)</b>
Abnahme von $\geq 10$ %, Tod	46 (17 %)	88 (32 %)
Abnahme von weniger als 10 %	169 (61 %)	162 (58 %)
Keine Abnahme (FVC-Veränderung > 0 %)	63 (23 %)	27 (10 %)

Die Abnahme der 6MWT-Gehstrecke nach 52 Wochen war in der Studie PIPF-016 signifikant geringer bei Patienten unter Pirfenidon, verglichen mit Placebo ( $p = 0,036$ , Rang-ANCOVA); 26 % der mit Pirfenidon behandelten Patienten zeigten eine Abnahme der 6MWT-Gehstrecke von  $\geq 50$  m, verglichen mit 36 % der Patienten unter Placebo.

In einer präspezifizierten, gepoolten Überlebensanalyse für die Studien PIPF-016, PIPF-004 und PIPF-006 in Monat 12 war die Gesamt-Mortalitätsrate in der Gruppe mit Pirfenidon 2.403 mg/Tag (3,5 %, 22 von 623 Patienten) signifikant niedriger im Vergleich zur Placebogruppe (6,7 %, 42 von 624 Patienten), was zu einer Verringerung des Gesamt-Mortalitätsrisikos um 48 % in den ersten 12 Monaten führte (HR 0,52 [95 % KI; 0,31 - 0,87],  $p = 0,0107$ , Log-Rank-Test).

Die Studie (SP3) bei Patienten in Japan verglich Pirfenidon 1.800 mg/Tag (auf gewichtsnormalisierter Basis vergleichbar mit 2.403 mg/Tag in den amerikanischen und europäischen Populationen von PIPF-004/006) mit Placebo ( $n = 110$  bzw.  $n = 109$ ). Die Behandlung mit Pirfenidon reduzierte signifikant die mittlere Abnahme der Vitalkapazität (VC) nach 52 Wochen (primärer Endpunkt) verglichen mit Placebo ( $-0,09 \pm 0,02$  l vs.  $-0,16 \pm 0,02$  l,  $p = 0,042$ ).

#### *IPF-Patienten mit fortgeschrittener Beeinträchtigung der Lungenfunktion*

In gepoolten Post-hoc-Analysen der Studien PIPF-004, PIPF-006 und PIPF-016 betrug die jährliche Abnahme der FVC bei Patienten, die Pirfenidon erhielten ( $n = 90$ ), im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten ( $n = 80$ ), in der Population mit fortgeschrittenem IPF ( $n = 170$ ) mit FVC < 50 % und/oder DLco < 35 % als Ausgangswert -150,9 ml bzw. -277,6 ml.

In der Studie MA29957, einer unterstützenden 52-wöchigen multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie der Phase IIb bei IPF-Patienten mit fortgeschrittener Beeinträchtigung der Lungenfunktion (DLco < 40 % des Sollwerts) und hohem Risiko einer pulmonalen Hypertonie vom Grad 3, wiesen 89 Patienten, die eine Pirfenidon-Monotherapie erhielten, in der Post-hoc-Analyse der gepoolten Phase-III-Studien PIPF-004, PIPF-006 und PIPF-016 einen ähnlichen Rückgang der FVC auf.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Pirfenidon eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei IPF gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Die Einnahme von Pirfenidon-Kapseln zusammen mit Nahrung führt im Vergleich zum Nüchternzustand zu einer hohen Reduktion von  $C_{max}$  (um 50 %) und einer geringeren Wirkung auf die AUC. Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von 801 mg bei gesunden älteren erwachsenen Probanden (50 - 66 Jahre) im sattten Zustand verlangsamte sich die Resorptionsgeschwindigkeit von

Pirfenidon, während die AUC im satten Zustand etwa 80 % - 85 % der im Nüchternzustand gemessenen AUC betrug. Im nüchternen Zustand wurde bei Vergleich einer 801 mg-Tablette mit drei 267 mg-Kapseln Bioäquivalenz gezeigt. Nach Nahrungsaufnahme erfüllte die 801 mg-Tablette verglichen mit den Kapseln die Bioäquivalenzkriterien hinsichtlich der AUC-Werte, während die 90 %- Konfidenzintervalle für C<sub>max</sub> (108,26 % - 125,60 %) die obere Grenze des Standard-Bioäquivalenz- Bereichs leicht überschritten (90 % KI: 80,00 % - 125,00 %). Die Wirkung von Nahrung auf die orale Pirfenidon-AUC war zwischen den Tabletten- und Kapsel-Formulierungen konsistent. Im Vergleich zum nüchternen Zustand reduzierte die Einnahme jeder Formulierung zusammen mit Nahrung die Pirfenidon-C<sub>max</sub>, wobei Pirfenidon-Tabletten die C<sub>max</sub> geringfügig weniger (um 40 %) reduzierten als Pirfenidon-Kapseln (um 50 %). Bei satten Probanden wurde eine geringere Inzidenz von Nebenwirkungen (Übelkeit und Schwindel) als in der nüchternen Gruppe beobachtet. Deshalb wird empfohlen, Pirfenidon zusammen mit Nahrung einzunehmen, um die Inzidenz von Übelkeit und Schwindel zu verringern.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Pirfenidon bei Menschen wurde nicht bestimmt.

### Verteilung

Pirfenidon bindet an menschliche Plasmaproteine, vor allem an Serumalbumin. Die mittlere Gesamtbindungsrate lag bei den in klinischen Studien beobachteten Konzentrationen (1 µg/ml bis 100 µg/ml) bei 50 % - 58 %. Das orale mittlere apparente Verteilungsvolumen im Steady State beträgt etwa 70 l, was darauf hindeutet, dass die Verteilung von Pirfenidon in das Gewebe gering ist.

### Biotransformation

Pirfenidon wird zu etwa 70 % - 80 % durch CYP1A2 metabolisiert und zu einem geringen Anteil auch durch andere CYP-Isoenzyme wie CYP2C9, 2C19, 2D6 und 2E1. *In-vitro*-Daten weisen auf eine gewisse pharmakologisch relevante Aktivität des Hauptmetaboliten (5-Carboxy-Pirfenidon) bei Konzentrationen hin, die über die maximalen Plasmakonzentrationen bei Patienten mit IPF hinausgehen. Dies könnte bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung, bei denen die Plasma-Exposition von 5-Carboxy-Pirfenidon erhöht ist, klinisch relevant werden.

### Elimination

Die orale Clearance von Pirfenidon scheint schwach sättigbar zu sein. In einer Dosisfindungsstudie mit mehreren Dosen bei gesunden älteren Erwachsenen, die Dosen im Bereich von 267 mg bis 1.335 mg dreimal täglich erhielten, nahm die mittlere Clearance oberhalb einer Dosis von 801 mg dreimal täglich um ca. 25 % ab. Nach einer Einzeldosisgabe von Pirfenidon an gesunde ältere Erwachsene betrug die mittlere apparente terminale Eliminationshalbwertszeit etwa 2,4 Stunden. Ca. 80 % einer oral angewendeten Dosis von Pirfenidon werden innerhalb von 24 Stunden nach der Gabe im Urin ausgeschieden. Pirfenidon wird zum größten Teil in Form des Metaboliten 5-Carboxy- Pirfenidon (> 95 % der wiedergefundenen Menge) ausgeschieden, und weniger als 1 % wird als unverändertes Pirfenidon im Urin ausgeschieden.

### Besondere Patientengruppen

#### Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Pirfenidon und des Metaboliten 5-Carboxy-Pirfenidon bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) wurde mit der bei Probanden mit normaler Leberfunktion verglichen. Die Ergebnisse zeigten bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung nach einer Einzeldosis von 801 mg Pirfenidon (3 x 267 mg-Kapsel) eine mittlere Zunahme der Pirfenidon-Exposition von 60 %. Pirfenidon sollte bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung vorsichtig angewendet werden, und die Patienten

sollten engmaschig auf Anzeichen für toxische Wirkungen überwacht werden, besonders wenn sie gleichzeitig einen bekannten CYP1A2-Inhibitor einnehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Pirfenidon ist bei schwerer Leberfunktionsstörung und terminaler Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

#### Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Pirfenidon zwischen Patienten mit leichter bis schwerer Niereninsuffizienz und Probanden mit normaler Nierenfunktion beobachtet. Der Wirkstoff wird überwiegend zu 5-Carboxy-Pirfenidon verstoffwechselt. Der Mittelwert (Standardabweichung, SD) der AUC<sub>0-∞</sub> von 5-Carboxy-Pirfenidon war in den Gruppen mit mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung mit 100 (26,3) mg•h/l bzw. 168 (67,4) mg•h/l signifikant höher (p = 0,009 bzw. p < 0,0001) als in der Gruppe mit normaler Nierenfunktion (28,7 [4,99] mg•h/l).

Gruppe mit Niereninsuffizienz	Statistik	AUC <sub>0-∞</sub> (mg•h/l)	
		Pirfenidon	5-Carboxy-Pirfenidon
Normal n = 6	Mittelwert (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Median (25. – 75.)	42,0 (33,1 – 55,6)	30,8 (24,1 – 32,1)
Leicht n = 6	Mittelwert (SD)	59,1 (21,5)	<sup>a</sup> 49,3 (14,6)
	Median (25. – 75.)	51,6 (43,7 – 80,3)	43,0 (38,8 – 56,8)
Mittelschwer n = 6	Mittelwert (SD)	63,5 (19,5)	<sup>b</sup> 100 (26,3)
	Median (25. – 75.)	66,7 (47,7 – 76,7)	96,3 (75,2 – 123)
Schwer n = 6	Mittelwert (SD)	46,7 (10,9)	<sup>c</sup> 168 (67,4)
	Median (25. – 75.)	49,4 (40,7 – 55,8)	150 (123 – 248)

AUC<sub>0-∞</sub> = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (Area under the concentration-time curve) vom Zeitpunkt null bis unendlich.

<sup>a</sup> p-Wert versus Normal = 1,00 (paarweiser Bonferroni-Vergleich)

<sup>b</sup> p-Wert versus Normal = 0,009 (paarweiser Bonferroni-Vergleich)

<sup>c</sup> p-Wert versus Normal < 0,0001 (paarweiser Bonferroni-Vergleich)

Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung erhöht sich die Exposition gegenüber 5-Carboxy-Pirfenidon mindestens um das 3,5-Fache. Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung kann eine klinisch relevante pharmakodynamische Aktivität nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung, die mit Pirfenidon behandelt werden, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Pirfenidon soll bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. Die Anwendung von Pirfenidon ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance < 30 ml/min) oder dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Populationspharmakokinetische Analysen von 4 Studien bei gesunden Probanden oder Patienten mit Niereninsuffizienz und einer Studie bei Patienten mit IPF zeigten keine klinisch relevante Wirkung des Alters, des Geschlechts oder der Körpergröße auf die Pharmakokinetik von Pirfenidon.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe wurde bei Mäusen, Ratten und Hunden ein erhöhtes Lebergewicht beobachtet, das häufig mit einer zentrilobulären Hypertrophie der Leber einherging. Diese Veränderungen waren nach Absetzen der Behandlung reversibel. In Karzinogenitätsstudien an Ratten und Mäusen wurde eine erhöhte Inzidenz von Lebertumoren beobachtet. Diese Leberbefunde sind vereinbar mit einer Induktion mikrosomaler Leberenzyme, einer Wirkung, die bei Patienten unter Behandlung mit Pirfenidon nicht beobachtet wurde. Diese Befunde werden als nicht relevant für Menschen eingestuft.

Eine statistisch signifikante Zunahme von Uterustumoren wurde bei weiblichen Ratten beobachtet, denen 1.500 mg/kg/Tag, das 37-fache der Humandosis von 2.403 mg/Tag, verabreicht wurde. Die Ergebnisse mechanistischer Studien zeigen, dass das Auftreten von Uterustumoren wahrscheinlich mit einem chronischen dopaminvermittelten Ungleichgewicht von Geschlechtshormonen zusammenhängt, bei dem ein speziesspezifischer endokriner Mechanismus, der Menschen fehlt, eine Rolle spielt.

Reproduktionstoxikologische Studien ergaben keine unerwünschten Wirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität oder die postnatale Entwicklung der Nachkommen bei Ratten, und es gab keine Hinweise auf eine Teratogenität bei Ratten (1.000 mg/kg/Tag) oder Kaninchen (300 mg/kg/Tag). Beim Tier sind Pirfenidon und/oder seine Metaboliten plazentagängig und können im Fruchtwasser akkumulieren. Bei hohen Dosen ( $\geq 450$  mg/kg/Tag) zeigten Ratten einen verlängerten Östruszyklus und eine hohe Inzidenz unregelmäßiger Zyklen. Nach hohen Dosen ( $\geq 1.000$  mg/kg/Tag) kam es bei Ratten zu verlängerter Tragzeit und verminderter Lebensfähigkeit der Föten. Studien bei laktierenden Ratten zeigen, dass Pirfenidon und/oder seine Metaboliten in die Milch übergehen und dort akkumulieren können.

Pirfenidon zeigte in einer Reihe von Standardtests keine Anzeichen für eine mutagene oder genotoxische Aktivität und war bei Prüfung unter UV-Exposition nicht mutagen. In einem Photoklastogenitätstest an Lungenzellen chinesischer Hamster war Pirfenidon bei Prüfung unter UV-Exposition positiv.

Bei Meerschweinchen wurden nach oraler Verabreichung von Pirfenidon unter Exposition gegenüber UVA/UVB-Licht Phototoxizität und -irritation festgestellt. Der Schweregrad der phototoxischen Läsionen wurde durch Auftragen eines Sonnenschutzmittels auf ein Minimum reduziert.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

Mannitol (Ph.Eur.) (E421)  
Croscarmellose-Natrium  
Povidon  
Mikrokristalline Cellulose (E460)  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Natriumstearyl fumarat (Ph.Eur.)

#### Filmüberzug:



Poly(vinylalkohol) (E1203)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Talkum (E553b)

267 mg Tablette

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)

534 mg Tablette

Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110)

801 mg Tablette

Eisen(III)-oxid (E172)  
Eisen(II,III)-oxid (E172)

## 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer, opake HDPE (Polyethylen hoher Dichte)-Flasche mit kindergesichertem Originalitäts-Schraubdeckel aus Polypropylen oder weißer, opake PVC/PE/PCTFE//Aluminium Blisterpackung.

### Packungsgrößen

267 mg Filmtabletten

*Flasche*

1 Flasche mit 90 Filmtabletten

*Blisterpackung*

63 Filmtabletten (3 Blisterpackungen mit jeweils 21 Filmtabletten)  
252 Filmtabletten (12 Blisterpackungen mit jeweils 21 Filmtabletten)  
63x1 Filmtablette (3 perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen mit jeweils 21 Filmtabletten)  
252x1 Filmtablette (12 perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen mit jeweils 21 Filmtabletten)

534 mg Filmtabletten

252 Filmtabletten (12 Blisterpackungen mit jeweils 21 Filmtabletten)  
252x1 Filmtablette (12 perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen mit jeweils 21 Filmtabletten)

801 mg Filmtabletten

*Flasche*

1 Flasche mit 90 Filmtabletten

### *Blister*

63 Filmtabletten (3 Blisterpackungen mit jeweils 21 Filmtabletten)

84 Filmtabletten (4 Blisterpackungen mit jeweils 21 Filmtabletten)

252 Filmtabletten (12 Blisterpackungen mit jeweils 21 Filmtabletten)

63x1 Filmtablette (3 perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen mit jeweils 21 Filmtabletten)

84x1 Filmtablette (4 perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen mit jeweils 21 Filmtabletten)

252x1 Filmtablette (12 perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen mit jeweils 21 Filmtabletten)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

axunio Pharma GmbH  
Van-der-Smissen-Straße 1  
22767 Hamburg  
Deutschland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/22/1655/001

EU/1/22/1655/002

EU/1/22/1655/003

EU/1/22/1655/004

EU/1/22/1655/005

EU/1/22/1655/006

EU/1/22/1655/007

EU/1/22/1655/008

EU/1/22/1655/009

EU/1/22/1655/010

EU/1/22/1655/011

EU/1/22/1655/012

EU/1/22/1655/013

EU/1/22/1655/014

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Juni 2022

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.



## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.  
17 Athinon str.Ergates Industrial Area  
2643 Ergates, Lefkosia  
Zypern

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist (sind), angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste)- und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der MAH hat sicherzustellen, dass bei der Markteinführung alle Ärzte, die Pirfenidon voraussichtlich verordnen, ein Informationspaket für Ärzte erhalten, das Folgendes enthält:

- Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
- Informationen für Ärzte (Sicherheitschecklisten)
- Patienteninformation (Gebrauchsinformation)

Die Sicherheitscheckliste für Pirfenidon muss die folgenden Kernpunkte betreffend die Leberfunktion, arzneimittelinduzierte Leberschäden und Photosensibilität enthalten:

*Leberfunktion, arzneimittelinduzierte Leberschäden*

- Pirfenidon ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder terminaler Leberinsuffizienz kontraindiziert.
- Während der Behandlung mit Pirfenidon kann es zu einem Anstieg der Serum-Transaminasen kommen.
- Vor Beginn der Behandlung mit Pirfenidon müssen Leberfunktionstests durchgeführt werden. Auch während der Behandlung muss die Leberfunktion in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.
- Patienten, bei denen es während der Behandlung zu einem Anstieg der Leberenzyme kommt, müssen engmaschig überwacht werden. Gegebenenfalls muss die Dosis angepasst oder Pirfenidon abgesetzt werden.
- Zeitnahe klinische Auswertung und Leberfunktionstests für Patienten, die Anzeichen oder Symptome einer Leberschädigung entwickeln.

*Photosensibilität*

- Die Patienten sind darüber zu informieren, dass Pirfenidon zu Photosensibilitätsreaktionen führen kann und dass entsprechende vorbeugende Maßnahmen getroffen werden müssen.
- Den Patienten ist zu empfehlen, den Aufenthalt im direkten Sonnenlicht (auch im Solarium) zu vermeiden oder zu reduzieren.
- Die Patienten müssen angewiesen werden, täglich ein Sonnenschutzmittel zu verwenden, vor Sonnenlicht schützende Kleidung zu tragen und andere photosensibilisierende Arzneimittel zu meiden.

In den Informationen für Ärzte sollten die Verordner aufgefordert werden, schwerwiegende Nebenwirkungen und klinisch relevante unerwünschte Arzneimittelreaktionen, die von besonderem Interesse sind, zu melden, insbesondere:

- Photosensibilitätsreaktionen und Hautausschläge
- Auffällige Werte in Leberfunktionstests
- Arzneimittelinduzierte Leberschäden
- Sonstige nach Einschätzung des Verordners klinisch relevante unerwünschte Arzneimittelreaktionen

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**



## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pirfenidon axunio 267 mg Filmtabletten

Pirfenidon

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 267 mg Pirfenidon.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

Blisterpackung

63 Filmtabletten

252 Filmtabletten

63x1 Filmtablette

252x1 Filmtablette

Flasche

90 Filmtabletten

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG****10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

axunio Pharma GmbH  
Van-der-Smissen-Straße 1  
22767 Hamburg  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/22/1655/002 63 Filmtabletten  
EU/1/22/1655/003 63 x 1 Filmtablette  
EU/1/22/1655/004 252 Filmtabletten  
EU/1/22/1655/011 252 x 1 Filmtablette  
EU/1/22/1655/001 90 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Pirfenidon axunio 267 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Pirfenidon axunio 267 mg Filmtabletten

Pirfenidon

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

axunio Pharma GmbH

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**ETIKETT - FLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Pirfenidon axunio 267 mg Filmtabletten

Pirfenidon

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 267 mg Pirfenidon.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

90 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

axunio Pharma GmbH  
Van-der-Smissen-Straße 1  
22767 Hamburg  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/22/1655/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Pirfenidon axunio 534 mg Filmtabletten

Pirfenidon

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 534 mg Pirfenidon.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Azo-Farbstoff  
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

252 Filmtabletten  
252x1 Filmtablette

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

axunio Pharma GmbH  
Van-der-Smissen-Straße 1  
22767 Hamburg  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/22/1655/005 252 Filmtabletten  
EU/1/22/1655/006 252 x 1 Filmtablette

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Pirfenidon axunio 534 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Pirfenidon axunio 534 mg Filmtabletten

Pirfenidon

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

axunio Pharma GmbH

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pirfenidon axunio 801 mg Filmtabletten

Pirfenidon

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 801 mg Pirfenidon.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

Blisterpackung

63 Filmtabletten

84 Filmtabletten

252 Filmtabletten

63x1 Filmtablette

84x1 Filmtablette

252x1 Filmtablette

Flasche

90 Filmtabletten

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG****10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

axunio Pharma GmbH  
Van-der-Smissen-Straße 1  
22767 Hamburg  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/22/1655/008 63 Filmtabletten  
EU/1/22/1655/009 84 Filmtabletten  
EU/1/22/1655/010 252 Filmtabletten  
EU/1/22/1655/012 63 x 1 Filmtablette  
EU/1/22/1655/013 84 x 1 Filmtablette  
EU/1/22/1655/014 252 x 1 Filmtablette  
EU/1/22/1655/007 90 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Pirfenidon axunio 801 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Pirfenidon axunio 801 mg Filmtabletten

Pirfenidon

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

axunio Pharma GmbH

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**ETIKETT - FLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Pirfenidon axunio 801 mg Filmtabletten

Pirfenidon

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 801 mg Pirfenidon.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

90 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

axunio Pharma GmbH  
Van-der-Smissen-Straße 1  
22767 Hamburg  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/22/1655/007

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**



## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

**Pirfenidon axunio 267 mg Filmtabletten**  
**Pirfenidon axunio 534 mg Filmtabletten**  
**Pirfenidon axunio 801 mg Filmtabletten**  
Pirfenidon

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Pirfenidon axunio und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Pirfenidon axunio beachten?
3. Wie ist Pirfenidon axunio einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Pirfenidon axunio aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Pirfenidon axunio und wofür wird es angewendet?

Pirfenidon axunio enthält den Wirkstoff Pirfenidon und wird zur Behandlung von idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF) bei Erwachsenen angewendet.

IPF ist eine Erkrankung, bei der das Lungengewebe sich mit der Zeit verdickt und vernarbt, so dass die tiefe Atmung erschwert wird. Dadurch kann die Lunge nicht mehr richtig arbeiten. Pirfenidon axunio trägt dazu bei, die Vernarbung und Verdickung des Lungengewebes zu verringern und erleichtert dadurch die Atmung.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Pirfenidon axunio beachten?

**Pirfenidon axunio darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Pirfenidon oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schon einmal ein Angioödem nach der Einnahme von Pirfenidon hatten, dazu gehören Anzeichen wie Schwellung von Gesicht, Lippen und/oder Zunge, die zusammen mit Schwierigkeiten beim Atmen oder pfeifenden Atemgeräuschen auftreten können.
- wenn Sie ein Arzneimittel mit dem Wirkstoff Fluvoxamin (zur Behandlung von Depressionen und Zwangsstörungen) einnehmen.
- wenn Sie eine schwere oder terminale Lebererkrankung haben.
- wenn Sie eine schwere oder dialysepflichtige terminale Nierenerkrankung haben.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, nehmen Sie Pirfenidon axunio nicht ein. Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Pirfenidon axunio einnehmen.

- Wenn Sie Pirfenidon axunio einnehmen, können Sie empfindlicher auf Sonnenlicht reagieren (Photosensibilitätsreaktion). Meiden Sie die Sonne (und Sonnenstudios), während Sie Pirfenidon axunio einnehmen. Tragen Sie täglich ein Sonnenschutzmittel auf, und bedecken Sie Arme, Beine und den Kopf zum Schutz vor Sonnenlicht (siehe Abschnitt 4: Welche Nebenwirkungen sind möglich?).
- Sie dürfen keine anderen Arzneimittel einnehmen, die dazu führen können, dass Sie empfindlicher auf Sonnenlicht reagieren, wie zum Beispiel Tetracyclin-Antibiotika (z. B. Doxycyclin).
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie an einer Nierenerkrankung leiden.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie an einer leichten bis mittelschweren Lebererkrankung leiden.
- Vor und während der Behandlung mit Pirfenidon axunio sollten Sie mit dem Rauchen aufhören. Rauchen kann die Wirkung von Pirfenidon axunio herabsetzen.
- Pirfenidon axunio kann Schwindel und Müdigkeit verursachen. Seien Sie vorsichtig, wenn Sie Tätigkeiten ausüben müssen, bei denen Sie wach und koordinationsfähig sein müssen.
- Pirfenidon axunio kann Gewichtsverlust verursachen. Ihr Arzt kontrolliert regelmäßig Ihr Körpergewicht, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen.
- Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) wurden in Zusammenhang mit einer Behandlung mit Pirfenidon berichtet. Brechen Sie die Anwendung von Pirfenidon axunio ab und suchen Sie umgehend einen Arzt auf, wenn Sie eines der in Abschnitt 4 beschriebenen Symptome im Zusammenhang mit diesen schwerwiegenden Hautreaktionen bemerken.

Pirfenidon axunio kann zu schweren Leberproblemen führen. Einzelfälle hatten einen tödlichen Ausgang. Bevor Sie mit der Einnahme von Pirfenidon axunio beginnen, muss ein Bluttest durchgeführt werden, um Ihre Leberfunktion zu überprüfen. Dieser Kontrolltest muss in den ersten 6 Monaten der Behandlung einmal monatlich und danach alle 3 Monate wiederholt werden. Es ist wichtig, dass diese Bluttests regelmäßig durchgeführt werden, solange Sie Pirfenidon axunio einnehmen.

## **Kinder und Jugendliche**

Wenden Sie Pirfenidon axunio nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren an.

## **Einnahme von Pirfenidon axunio zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Dies ist besonders wichtig, wenn Sie die folgenden Arzneimittel einnehmen, da diese die Wirkung von Pirfenidon axunio beeinflussen können.

Arzneimittel, die Nebenwirkungen von Pirfenidon axunio verstärken können:

- Enoxacin (ein Antibiotikum)
- Ciprofloxacin (ein Antibiotikum)
- Amiodaron (zur Behandlung einiger Arten von Herzkrankheiten)
- Propafenon (zur Behandlung einiger Arten von Herzkrankheiten)
- Fluvoxamin (zur Behandlung von Depressionen oder Zwangsstörungen).

Arzneimittel, die die Wirkung von Pirfenidon axunio verringern können:

- Omeprazol (zur Behandlung von Verdauungsbeschwerden oder gastroösophagealer Refluxkrankheit)
- Rifampicin (ein Antibiotikum).

## **Einnahme von Pirfenidon axunio zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Trinken Sie keinen Grapefruitsaft, während Sie das Arzneimittel einnehmen. Grapefruit kann die

Wirkung von Pirfenidon axunio beeinträchtigen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Als eine Vorsichtsmaßnahme sollten Sie Pirfenidon axunio nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind, beabsichtigen, schwanger zu werden oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, da das mögliche Risiko für das ungeborene Kind nicht bekannt ist.

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, nehmen Sie Pirfenidon axunio nur nach Rücksprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Da nicht bekannt ist, ob Pirfenidon in die Muttermilch übergeht, wird Ihr Arzt mit Ihnen über die Risiken und den Nutzen der Behandlung mit Pirfenidon axunio während der Stillzeit sprechen, wenn Sie sich für das Stillen entscheiden.

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Führen Sie kein Fahrzeug oder bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie nach Einnahme von Pirfenidon axunio müde sind oder Ihnen schwindlig ist.

### **Pirfenidon axunio enthält Natrium**

Pirfenidon axunio enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **Pirfenidon axunio 534 mg Filmtabletten enthalten Azofarbstoffe**

Pirfenidon axunio kann allergische Reaktionen hervorrufen.

## **3. Wie ist Pirfenidon axunio einzunehmen?**

Die Behandlung mit Pirfenidon axunio sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von IPF begonnen und überwacht werden.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Nehmen Sie das Arzneimittel in steigenden Dosen folgendermaßen ein:

- an den ersten 7 Tagen eine Dosis von 267 mg (1 gelbe Tablette) dreimal täglich zu den Mahlzeiten (insgesamt 801 mg/Tag)
- vom 8. bis zum 14. Tag eine Dosis von 534 mg (2 gelbe Tabletten oder 1 orange Tablette) dreimal täglich zu den Mahlzeiten (insgesamt 1.602 mg/Tag)
- ab dem 15. Tag (Erhaltungsphase) eine Dosis von 801 mg (3 gelbe Tabletten oder 1 braune Tablette) dreimal täglich zu den Mahlzeiten (insgesamt 2.403 mg/Tag).

Die empfohlene tägliche Erhaltungsdosis von Pirfenidon beträgt 801 mg (3 gelbe Tabletten oder 1 braune Tablette) dreimal täglich zu den Mahlzeiten, entsprechend einer Gesamtdosis von 2.403 mg pro Tag.

Schlucken Sie die Tabletten im Ganzen mit etwas Wasser während oder nach einer Mahlzeit, um das Risiko für Nebenwirkungen wie Übelkeit und Schwindel zu verringern. Falls Beschwerden länger anhalten, suchen Sie Ihren Arzt auf.

### Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen

Der Arzt kann Ihre Dosis herabsetzen, wenn Nebenwirkungen wie z. B. Magenbeschwerden, Hautreaktionen auf Sonnenlicht oder UV-Bestrahlung oder wesentliche Veränderungen Ihrer Leberenzyme bei Ihnen auftreten.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Pirfenidon axunio eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, Apotheker oder die Notaufnahme des nächstgelegenen

Krankenhauses, wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben, als Sie sollten, und nehmen Sie das Arzneimittel mit.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Pirfenidon axunio vergessen haben**

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie die vergessene Dosis ein, sobald Sie es bemerken. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um eine vergessene Dosis nachzuholen. Zwischen den einzelnen Dosen muss ein Zeitraum von mindestens 3 Stunden liegen. Nehmen Sie pro Tag nicht mehr Tabletten als die Ihnen verordnete tägliche Dosis ein.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Pirfenidon axunio abbrechen**

In einigen Situationen kann Ihr Arzt Sie anweisen, die Einnahme von Pirfenidon axunio zu beenden. Wenn Sie die Einnahme von Pirfenidon axunio aus irgendeinem Grund länger als 14 Tage in Folge unterbrechen müssen, beginnt der Arzt Ihre Behandlung neu mit einer Dosis von 267 mg dreimal täglich. Anschließend wird die Dosis nach und nach wieder auf eine Dosis von 801 mg dreimal täglich erhöht.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Brechen Sie die Einnahme von Pirfenidon axunio ab und begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung, wenn Sie eines der folgenden Symptome oder Anzeichen bemerken:

- Anschwellen von Gesicht, Lippen und/oder Zunge, Juckreiz, Quaddeln, Atemnot oder pfeifende Atemgeräusche oder ein Ohnmachtsgefühl. Hierbei handelt es sich um Anzeichen eines Angioödems, einer schweren allergischen Reaktion oder Anzeichen einer Anaphylaxie.
- Gelbfärbung der Augen oder der Haut oder dunkler Urin, möglicherweise begleitet von Juckreiz der Haut oder Schmerzen im oberen rechten Teil des Bauches, Appetitverlust, Blutungen oder blaue Flecken, die leichter auftreten als normalerweise oder Müdigkeit. Diese können Anzeichen einer beeinträchtigten Leberfunktion sein und könnten auf einen Leberschaden hinweisen, was eine gelegentliche Nebenwirkung von Pirfenidon axunio darstellt.
- rötliche, nicht erhabene oder kreisförmige Flecken am Rumpf, oft mit Blasen in der Mitte, Abschälen der Haut, Geschwüre in Mund, Rachen und Nase sowie an Genitalien und Augen. Diesen schweren Hautausschlägen können Fieber und grippeähnliche Symptome vorausgehen (Stevens-Johnson- Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse).
- großflächiger Ausschlag, hohe Körpertemperatur und vergrößerte Lymphknoten (DRESS- Syndrom oder Arzneimittel-Überempfindlichkeitssyndrom)

#### **Weitere mögliche Nebenwirkungen**

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Nebenwirkungen bemerken.

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Rachen- oder Atemwegsentzündung und/oder Nebenhöhlenentzündung (Sinusitis)
- Übelkeit
- Magenbeschwerden wie saures Aufstoßen, Erbrechen und Verstopfungsgefühl
- Durchfall
- Verdauungsstörung oder Magenverstimmung
- Gewichtsverlust
- verminderter Appetit
- Schlafstörungen
- Müdigkeit
- Schwindel
- Kopfschmerzen
- Kurzatmigkeit

- Husten
- schmerzende Gelenke/Gelenkschmerzen

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Blaseninfektion
- Schläfrigkeit
- Geschmacksveränderungen
- Hitzewallungen
- Magenbeschwerden wie Völlegefühl, Bauchschmerzen und -beschwerden, Sodbrennen und Blähungen
- Bluttests können erhöhte Spiegel von Leberenzymen zeigen.
- Hautreaktionen nach Aufenthalt in der Sonne oder Anwendung von UV-Lampen
- Hautprobleme wie Juckreiz, Hautrötung oder gerötete Haut, trockene Haut, Hautausschlag
- Muskelschmerzen
- Schwächegefühl oder Energielosigkeit
- Schmerzen im Brustkorb
- Sonnenbrand

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Niedrige Natriumspiegel im Blut. Dies kann zu Kopfschmerzen, Schwindel, Verwirrtheit, Schwäche, Muskelkrämpfen oder Übelkeit und Erbrechen führen.
- Bluttests können eine Abnahme von weißen Blutkörperchen zeigen.

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Pirfenidon axunio aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Blisterstreifen nach „EXP“ und auf dem Flaschenetikett und Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

**6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

**Was Pirfenidon axunio enthält**

267 mg Tablette

Der Wirkstoff ist Pirfenidon. Jede Filmtablette enthält 267 mg Pirfenidon.

Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (Ph.Eur.), Croscarmellose-Natrium, Povidon, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.)

Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) (E1203); Titandioxid (E171), Macrogol 3350 (E1521), Talkum (E553b) und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)

534 mg Tablette

Der Wirkstoff ist Pirfenidon. Jede Filmtablette enthält 534 mg Pirfenidon.

Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (Ph.Eur.), Croscarmellose-Natrium, Povidon, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumstearyl fumarat (Ph.Eur.)  
Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) (E1203); Titandioxid (E171), Macrogol 3350 (E1521), Talkum (E553b) und Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110)

#### 801 mg Tablette

Der Wirkstoff ist Pirfenidon. Jede Filmtablette enthält 801 mg Pirfenidon.

Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (Ph.Eur.), Croscarmellose-Natrium, Povidon, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumstearyl fumarat (Ph.Eur.)  
Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) (E1203); Titandioxid (E171), Macrogol 3350 (E1521), Talkum (E553b), Eisen(III)-oxid (E172) und Eisen(II,III)-oxid (E172)

### **Wie Pirfenidon axunio aussieht und Inhalt der Packung**

#### 267 mg Tablette

Pirfenidon axunio 267 mg Filmtabletten sind gelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „LP2“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

Pirfenidon axunio 267 mg Filmtabletten sind erhältlich in Flaschen mit 90 Filmtabletten, in Blisterpackungen mit 63 oder 252 Filmtabletten und in perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen mit 63x1 oder 252x1 Filmtablette.

#### 534 mg Tablette

Pirfenidon axunio 534 mg Filmtabletten sind orange, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „LP5“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

Pirfenidon axunio 534 mg Filmtabletten sind erhältlich in Blisterpackungen mit 252 Filmtabletten und in perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen mit 252x1 Filmtablette.

#### 801 mg Tablette

Pirfenidon axunio 801 mg Filmtabletten sind braune, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „LP8“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

Pirfenidon axunio 801 mg Filmtabletten sind erhältlich in Flaschen mit 90 Filmtabletten, in Blisterpackungen mit 63, 84 oder 252 Filmtabletten und in perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen mit 63x1, 84x1 oder 252x1 Filmtablette.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

axunio Pharma GmbH  
Van-der-Smissen-Straße 1  
22767 Hamburg  
Deutschland

### **Hersteller**

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.  
17 Athinon str.Ergates Industrial Area  
2643 Ergates, Lefkosia  
Zypern

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

**AT/BE/BG/CZ/CY/DE/EE/ES/FR/HR/  
HU/IS/LU/LT/LV/MT/PL/PT/RO/  
SI/SK/UK (NI)**  
axunio Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0)40 38 02 32 14

**DK/FI/NO/SE**  
ORESEUND PHARMA ApS  
Tel: +45 5363 3916

**EL**  
ELPEN PHARMACEUTICAL CO., INC  
Tel: +30 210 6039326

**IT**  
Bruno Farmaceutici S.p.A.  
Tel: +39 06 6050601

**IE**  
ROWA Pharmaceuticals Ltd.  
Tel: +353 27 50077

**NL**  
Prolepha Research B.V.  
Tel: +31 (0)76 596 4009

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

#### **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.