

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Pirfenidone axunio 267 mg filmom obložene tablete  
Pirfenidone axunio 534 mg filmom obložene tablete  
Pirfenidone axunio 801 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 267 mg pirfenidona.  
Jedna filmom obložena tableta sadrži 534 mg pirfenidona.  
Jedna filmom obložena tableta sadrži 801 mg pirfenidona.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Pirfenidone axunio 267 mg filmom obložene tablete su žute, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „LP2“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani, dimenzija približno 13,2 × 6,4 mm.

Pirfenidone axunio 534 mg filmom obložene tablete su narančaste, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „LP5“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani, dimenzija približno 16,1 × 8,1 mm.

Pirfenidone axunio 801 mg filmom obložene tablete su smeđe, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „LP8“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani, dimenzija približno 20,1 × 9,4 mm.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Pirfenidone axunio je indiciran u odraslih osoba za liječenje idiopatske plućne fibroze (IPF).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Pirfenidone axunio treba započeti i nadgledati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju IPF-a.

#### Doziranje

##### Odrasli

Na početku liječenja dozu treba titrirati tijekom razdoblja od 14 dana do preporučene dnevne doze od 2403 mg/dan na sljedeći način:

- Od 1. do 7. dana: doza od 267 mg, primijenjena triput na dan (801 mg/dan)
- Od 8. do 14. dana: doza od 534 mg, primijenjena triput na dan (1602 mg/dan)
- Od 15. dana nadalje: doza od 801 mg, primijenjena triput na dan (2403 mg/dan)

Preporučena dnevna doza održavanja lijeka Pirfenidone axunio je 801 mg triput na dan s hranom, što čini ukupnu dozu od 2403 mg/dan.

Ni za jednog se bolesnika ne preporučuju doze veće od 2403 mg/dan (vidjeti dio 4.9).

Bolesnici koji propuste 14 ili više uzastopnih dana liječenja pirfenidonom trebaju ponovno započeti terapiju primjenom početnog režima 2-tjedne titracije do preporučene dnevne doze.

Kod privremenog prekida liječenja kraćeg od 14 uzastopnih dana, liječenje se može nastaviti dotadašnjom preporučenom dnevnom dozom bez titracije.

### Prilagođavanje doze i druge mjere za sigurnu primjenu

#### *Probavne smetnje*

Bolesnike koji ne podnose terapiju zbog gastrointestinalnih nuspojava treba podsjetiti da lijek uzimaju s hranom. Ako simptomi potraju, doza pirfenidona može se smanjiti na 267 mg – 534 mg dva do tri puta na dan s hranom, uz postupno povećavanje do preporučene dnevne doze prema podnošljivosti. Ako su simptomi i dalje prisutni, bolesniku se može savjetovati da privremeno prekine liječenje na jedan do dva tjedna, dok se simptomi ne povuku.

#### *Reakcija fotoosjetljivosti ili osip*

Bolesnike u kojih se pojave blaga do umjerena reakcija fotoosjetljivosti ili osip treba podsjetiti da svakodnevno koriste sredstva za zaštitu od sunca i izbjegavaju izlaganje suncu (vidjeti dio 4.4). Doza pirfenidona može se smanjiti na 801 mg svaki dan (267 mg triput na dan). Ako osip potraje duže od 7 dana, primjenu pirfenidona treba prekinuti na 15 dana, a zatim postupno povećavati dozu do preporučene dnevne doze na isti način kao i tijekom razdoblja titracije.

Bolesnike koji razviju tešku reakciju fotoosjetljivosti ili težak osip treba uputiti da prestanu uzimati lijek i potraže savjet liječnika (vidjeti dio 4.4). Nakon što se osip povuče, može se ponovno započeti liječenje pirfenidonom, uz postupno povećanje do preporučene dnevne doze, prema odluci liječnika.

#### *Funkcija jetre*

U slučaju značajnog povišenja razina alanin i/ili aspartat aminotransferaza (ALT/AST), uz povišenje razine bilirubina ili bez njega, potrebno je prilagoditi dozu pirfenidona ili prekinuti liječenje sukladno smjernicama navedenima u dijelu 4.4.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od 65 i više godina (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (tj. stadija A i B prema Child-Pugh klasifikaciji). Međutim, budući da u nekih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre razine pirfenidona u plazmi mogu biti povišene, kod liječenja takvih bolesnika pirfenidonom potreban je oprez. Pirfenidon se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ili u terminalnoj fazi jetrene bolesti (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebno prilagođavati dozu kod bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega. Pirfenidon je potrebno primjenjivati uz oprez kod bolesnika s umjerenim (klirens kreatinina 30-50 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega. Pirfenidon se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) ili u terminalnoj fazi bubrežne bolesti koja zahtijeva primjenu dijalize (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene pirfenidona u pedijatrijskoj populaciji za liječenje IPF-a.

### Način primjene

Pirfenidone axunio se primjenjuje peroralno. Tablete se moraju progutati cijele s vodom i uzimati s hranom kako bi se smanjila mogućnost pojave mučnine i omaglice (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

### 4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Anamneza angioedema kod primjene pirfenidona (vidjeti dio 4.4).
- Istodobna primjena fluvoksamina (vidjeti dio 4.5).
- Teško oštećenje funkcije jetre ili terminalna faza jetrene bolesti (vidjeti dio 4.2 i 4.4).
- Teško oštećenje funkcije bubrega (CrCl <30 ml/min) ili terminalna faza bubrežne bolesti koja zahtijeva dijalizu (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Funkcija jetre

U bolesnika liječenih pirfenidonom često su prijavljene povišene razine transaminaza. Potrebno je provesti testove jetrene funkcije (ALT, AST i bilirubin) prije započinjanja liječenja pirfenidonom, svaki mjesec tijekom prvih 6 mjeseci liječenja, a zatim svaka 3 mjeseca (vidjeti dio 4.8).

Ako nakon započinjanja terapije pirfenidonom u bolesnika dođe do porasta razine aminotransferaza > 3 do < 5 x GGN bez porasta razine bilirubina i bez znakova i simptoma oštećenja jetre uzrokovanog lijekom, treba isključiti druge uzroke i pažljivo pratiti bolesnika. Treba razmotriti prekid primjene drugih lijekova povezanih s toksičnim učincima na jetru. Ako je to klinički opravdano, dozu pirfenidona treba smanjiti ili privremeno prekinuti primjenu lijeka. Nakon što se nalazi testova jetrene funkcije vrate u normalu, pirfenidon se može ponovno uvesti u liječenje, uz postupno povećavanje doze do preporučene dnevne doze, ako je bolesnik podnosi.

#### Oštećenje jetre uzrokovano lijekom

Manje često su povišenja razina AST-a i ALT-a bila povezana s istodobnim porastom razine bilirubina. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi teškog oštećenja jetre uzrokovanog lijekom, uključujući izolirane slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8).

Uz preporučeno redovito praćenje testova jetrene funkcije, dodatno je potrebno odmah provesti kliničku procjenu i testove jetrene funkcije u bolesnika koji prijave simptome koji mogu upućivati na oštećenje jetre, uključujući umor, anoreksiju, nelagodu u gornjem desnom dijelu abdomena, tamnu mokraću ili žuticu.

Ako u bolesnika dođe do porasta razine aminotransferaza > 3 do < 5 x GGN praćenog hiperbilirubinemijom ili kliničkim znakovima ili simptomima koji upućuju na oštećenje jetre, liječenje pirfenidonom mora se trajno prekinuti i ne smije se ponovno uvoditi.

Ako u bolesnika dođe do porasta razine aminotransferaza  $\geq 5$  x GGN, liječenje pirfenidonom mora se trajno prekinuti i ne smije se ponovno uvoditi.

#### Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (tj. stadija B prema Child-Pugh klasifikaciji), izloženost pirfenidonu povećala se za 60%. Pirfenidon treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s postojećim blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (tj. stadija A i B prema Child-Pugh klasifikaciji) jer postoji mogućnost povećane izloženosti pirfenidonu. Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova toksičnosti, osobito ako istodobno uzimaju poznati inhibitor CYP1A2 (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2). Pirfenidon nije ispitivan u osoba s teškim oštećenjem funkcije jetre i stoga se ne smije primjenjivati u tih bolesnika (vidjeti dio 4.3).

#### Reakcija fotoosjetljivosti i osip

Tijekom liječenja pirfenidonom, izlaganje izravnoj sunčevoj svjetlosti (uključujući lampe za sunčanje) treba izbjegavati ili svesti na najmanju moguću mjeru. Bolesnike treba uputiti da svakodnevno koriste sredstva zaštitu od sunca, nose odjeću koja ih štiti od izloženosti suncu i izbjegavaju druge lijekove za

koje se zna da uzrokuju fotoosjetljivost. Bolesnike treba uputiti da svom liječniku prijave simptome reakcije fotoosjetljivosti ili osipa. Teške reakcije fotoosjetljivosti su manje česte. U slučaju blagih do teških slučajeva reakcije fotoosjetljivosti ili osipa možda će biti potrebno prilagoditi dozu ili privremeno prekinuti liječenje (vidjeti dio 4.2).

### Teške kožne reakcije

Kod primjene pirfenidona nakon njegova stavljanja u promet prijavljeni su slučajevi Stevens-Johnsonova sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN) i reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koji mogu biti opasni po život ili smrtonosni. U slučaju pojave znakova i simptoma koji upućuju na te reakcije potrebno je odmah obustaviti primjenu lijeka Pirfenidone axunio. Ako bolesnik razvije SJS, TEN ili DRESS tijekom primjene pirfenidona, liječenje lijekom Pirfenidone axunio ne smije se ponovno započeti i mora se trajno obustaviti.

### Angioedem/anafilaksija

Kod primjene pirfenidona nakon njegova stavljanja u promet prijavljeni su slučajevi angioedema (ponekad ozbiljni) poput oticanja lica, usana i/ili jezika, koji mogu biti praćeni otežanim disanjem ili piskanjem pri disanju. Osim toga, prijavljene su i anafilaktičke reakcije. Stoga bolesnici u kojih se pojave znakovi ili simptomi angioedema ili teških alergijskih reakcija nakon primjene pirfenidona moraju odmah prekinuti liječenje. Bolesnike s angioedemom ili teškim alergijskim reakcijama treba zbrinuti u skladu sa standardnim liječenjem. Pirfenidon se ne smije koristiti u bolesnika s anamnezom angioedema ili preosjetljivosti zbog primjene pirfenidona (vidjeti dio 4.3).

### Omaglica

U bolesnika koji uzimaju pirfenidon prijavljena je omaglica. Stoga bi bolesnici trebali znati kako reagiraju na ovaj lijek prije nego što započnu aktivnosti koje zahtijevaju koncentraciju ili koordinaciju (vidjeti dio 4.7). U većine bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima doživjeli omaglicu, ona se dogodila samo jednom te se u većini slučajeva povukla sama, uz medijan trajanja od 22 dana. Ako se omaglica ne poboljša ili ako se pogorša, možda će biti potrebno prilagoditi dozu ili čak prekinuti terapiju pirfenidonom.

### Umor

U bolesnika koji uzimaju pirfenidon prijavljen je umor. Stoga bi bolesnici trebali znati kako reagiraju na ovaj lijek prije nego što započnu aktivnosti koje zahtijevaju koncentraciju ili koordinaciju (vidjeti dio 4.7).

### Gubitak tjelesne težine

U bolesnika liječenih pirfenidonom prijavljen je gubitak tjelesne težine (vidjeti dio 4.8). Liječnici trebaju pratiti tjelesnu težinu bolesnika i potaknuti ga na povećan unos kalorija ako je gubitak na težini klinički značajan.

### Hiponatrijemija

U bolesnika liječenih pirfenidonom prijavljena je hiponatrijemija (vidjeti dio 4.8). Budući da simptomi hiponatrijemije mogu biti nejasni i prikriveni istodobnom prisutnošću drugih bolesti, preporučuje se redovito praćenje relevantnih laboratorijskih parametara, osobito ako su prisutni upućujući znakovi i simptomi poput mučnine, glavobolje ili omaglice.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

*Pirfenidone axunio 534 mg filmom obložene tablete*  
Ovaj lijek sadrži azo bojila koja mogu uzrokovati alergijske reakcije.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Približno 70–80% pirfenidona metabolizira se uz pomoć CYP1A2, uz manji doprinos drugih CYP izoenzima, uključujući CYP2C9, 2C19, 2D6 i 2E1.

Konzumiranje soka od grejpfruta povezano je s inhibicijom CYP1A2 i stoga ga treba izbjegavati tijekom liječenja pirfenidonom.

##### Fluvoksamin i inhibitori CYP1A2

U jednom ispitivanju faze 1 istodobna primjena pirfenidona i fluvoksamina (snažnog inhibitora CYP1A2 koji ima inhibicijski učinak i na druge CYP izoenzime [CYP2C9, 2C19, i 2D6]) rezultirala je četverostrukim povećanjem izloženosti pirfenidonu u nepušača.

Pirfenidon je kontraindiciran u bolesnika koji istodobno uzimaju fluvoksamin (vidjeti dio 4.3). Zbog smanjenog klirensa pirfenidona, primjenu fluvoksamina treba prekinuti prije započinjanja terapije pirfenidonom i izbjegavati tijekom terapije pirfenidonom. Tijekom liječenja pirfenidonom treba izbjegavati i druge lijekove koji inhibiraju CYP1A2 i jedan ili više drugih izoenzima CYP uključenih u metabolizam pirfenidona (npr. CYP2C9, 2C19 i 2D6).

*In vitro* i *in vivo* ekstrapolacije ukazuju na to da snažni i selektivni inhibitori CYP1A2 (npr. enoksacin) mogu povećati izloženost pirfenidonu približno 2 do 4 puta. Ako je istodobna primjena pirfenidona sa snažnim i selektivnim inhibitorima CYP1A2 neizbježna, dozu pirfenidona treba smanjiti na 801 mg na dan (267 mg, triput na dan). Bolesnike treba pomno nadzirati zbog moguće pojave nuspojava povezanih s liječenjem pirfenidonom. Ako je potrebno, primjenu pirfenidona treba prekinuti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Istodobna primjena pirfenidona i 750 mg ciprofloksacina (umjerenog inhibitora CYP1A2) povećala je izloženost pirfenidonu za 81%. Ako je primjena ciprofloksacina u dozi od 750 mg dvaput na dan neizbježna, dozu pirfenidona treba smanjiti na 1602 mg na dan (534 mg, triput na dan). Pirfenidon treba primjenjivati uz oprez kada se ciprofloksacin primjenjuje u dozi od 250 mg ili 500 mg jedanput ili dvaput na dan.

Pirfenidon treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe drugim umjerenim inhibitorima CYP1A2 (npr. amiodaronom, propafenonom).

Poseban oprez potreban je i ako se istodobno s inhibitorima CYP1A2 primjenjuju snažni inhibitori jednog ili više drugih izoenzima CYP uključenih u metabolizam pirfenidona, kao što su CYP2C9 (npr. amiodaron, flukonazol), 2C19 (npr. kloramfenikol) i 2D6 (npr. fluoksetin, paroksetin).

##### Pušenje cigareta i induktori CYP1A2

U ispitivanju interakcija faze 1 ocjenjivao se učinak pušenja cigareta (induktor CYP1A2) na farmakokinetiku pirfenidona. Izloženost pirfenidonu u pušača iznosila je 50% izloženosti uočene kod nepušača. Pušenje može inducirati proizvodnju jetrenih enzima te tako povećati klirens lijeka i smanjiti izloženost lijeku. S obzirom na primijećenu povezanost između pušenja cigareta i njegove sposobnosti da inducira CYP1A2, tijekom liječenja pirfenidonom treba izbjegavati istodobnu primjenu snažnih induktora CYP1A2, uključujući pušenje. Bolesnike treba potaknuti da prestanu primjenjivati jake induktore CYP1A2 te da prestanu pušiti prije i za vrijeme liječenja pirfenidonom.

U slučaju umjerenih induktora CYP1A2 (npr. omeprazol), istodobna primjena može teoretski uzrokovati sniženje razine pirfenidona u plazmi.

Istodobna primjena lijekova koji mogu djelovati kao snažni induktori CYP1A2 i drugih izoenzima CYP uključenih u metabolizam pirfenidona (npr. rifampicina) može uzrokovati značajno sniženje razine pirfenidona u plazmi. Te bi lijekove trebalo izbjegavati kad god je to moguće.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema podataka o primjeni pirfenidona u trudnica.

U životinja, pirfenidon i/ili njegovi metaboliti prolaze kroz placentu i mogu se kumulirati u amnionskoj tekućini.

U štakora je kod primjene visokih doza ( $\geq 1000$  mg/kg/dan) primijećeno produženje gestacije i smanjenje sposobnosti preživljenja ploda.

Kao mjera predostrožnosti savjetuje se izbjegavati primjenu pirfenidona tijekom trudnoće.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se pirfenidon ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni podaci iz ispitivanja farmakokinetike na životinjama pokazuju da se pirfenidon i/ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko i da se u njemu kumuliraju (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja pirfenidonom za majku, nužno je odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili terapija pirfenidonom.

##### Plodnost

U pretkliničkim ispitivanjima nisu primijećeni štetni učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Budući da pirfenidon može izazvati omaglicu i umor, koji mogu umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, bolesnici moraju biti oprezni dok upravljaju vozilima ili rade sa strojevima ako im se pojave ti simptomi.

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom kliničkih ispitivanja primjene pirfenidona u dozi od 2403 mg/dan u usporedbi s placebom bile su mučnina (32,4% naspram 12,2%), osip (26,2% naspram 7,7%), proljev (18,8% naspram 14,4%), umor (18,5% naspram 10,4%), dispepsija (16,1% naspram 5,0%), smanjen apetit (20,7% naspram 8,0%), glavobolja (10,1% naspram 7,7%) i reakcija fotoosjetljivosti (9,3% naspram 1,1%).

##### Tablični prikaz nuspojava

Sigurnost primjene pirfenidona ispitana je u kliničkim ispitivanjima koja su uključivala 1650 dobrovoljaca i bolesnika. Više od 170 bolesnika ispitano je u otvorenim ispitivanjima tijekom više od pet godina, dok su neka ispitivanja trajala do 10 godina.

Tablica 1 prikazuje nuspojave prijavljene s učestalošću od  $\geq 2\%$  u objedinjenim podacima prikupljenima u 623 bolesnika koji su primali pirfenidon u preporučenoj dozi od 2403 mg/dan tijekom triju pivotalnih kliničkih ispitivanja faze 3. U Tablicu 1 uključene su i nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava, a unutar svake skupine učestalosti [vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)] navedene su u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

<b>Tablica 1 Nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti prema MedDRA definiciji</b>	
<b>Infekcije i infestacije</b>	
Vrlo često	infekcija gornjih dišnih putova
Često	infekcija mokraćnih putova
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Manje često	agranulocitoza <sup>1</sup>
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
Manje često	angioedem <sup>1</sup>
Nepoznato	anafilaksija <sup>1</sup>
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Vrlo često	gubitak tjelesne težine, smanjen apetit
Manje često	hiponatrijemija <sup>1</sup>
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
Vrlo često	nesanica
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Vrlo često	glavobolja, omaglica
Često	somnolencija, disgeuzija, letargija
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Često	navale vrućine
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</b>	
Vrlo često	dispneja, kašalj
Često	produktivni kašalj
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Vrlo često	dispepsija, mučnina, proljev, gastroezofagealna refluksna bolest, povraćanje, konstipacija
Često	distenzija abdomena, nelagoda u abdomenu, bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, nelagoda u želucu, gastritis, flatulencija
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Često	povišene razine ALT-a, povišene razine AST-a, povišene razine gama-glutamyl-transferaze
Manje često	povišene razine ukupnog serumskog bilirubina u kombinaciji s povišenim razinama ALT-a i AST-a <sup>1</sup> ; oštećenje jetre uzrokovano lijekom <sup>2</sup>
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Vrlo često	osip
Često	reakcija fotoosjetljivosti, svrbež, eritem, suha koža, eritematozni osip, makularni osip, pruritični osip
Nepoznato	Stevens-Johnsonov sindrom <sup>1</sup> , toksična epidermalna nekroliza <sup>1</sup> , reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) <sup>1</sup>
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Vrlo često	artralgija
Često	mialgija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Vrlo često	umor
Često	astenija, bol u prsištu nevezana uz srce
<b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>	
Često	sunčane opekline

1. Utvrđeno tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4)
2. Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet utvrđeni su slučajevi teškog oštećenja jetre uzrokovano lijekom, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

U analizama objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja kod IPF-a prilagođenih za izloženost potvrđeno je da je profil sigurnosti i podnošljivosti lijeka pirfenidona u bolesnika s IPF-om kojima je



bolest uznapredovala (n=366) u skladu s onim utvrđenim u bolesnika s IPF-om kojima bolest nije uznapredovala (n=942).

### Opis odabranih nuspojava

#### *Smanjen apetit*

Tijekom pivotalnih kliničkih ispitivanja slučajevi smanjenog apetita mogli su se lako zbrinuti i načelno nisu bili povezani sa značajnim posljedicama. Slučajevi smanjenog apetita manje su često bili povezani sa značajnim gubitkom tjelesne težine i zahtjevali medicinsku intervenciju.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Kliničko iskustvo s predoziranjem je ograničeno. Višestruke doze pirfenidona do ukupne doze od 4806 mg/dan primjenjivale su se u obliku 6 kapsula od 267 mg triput na dan zdravim odraslim dobrovoljcima tijekom 12-dnevnog razdoblja postupnog povećanja doze. Nuspojave su bile blage, prolazne i u skladu s najčešće prijavljivanim nuspojavama za pirfenidon.

U slučaju sumnje na predoziranje, potrebno je osigurati potpunu medicinsku skrb, uključujući praćenje vitalnih znakova i strog nadzor kliničkog statusa bolesnika.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, ostali imunosupresivi, ATK oznaka: L04AX05

Mehanizam djelovanja pirfenidona nije još u potpunosti utvrđen. Međutim, dosadašnji podaci upućuju na to da pirfenidon ima antifibrozirajuća i protuupalna svojstva u različitim *in vitro* sustavima i životinjskim modelima plućne fibroze (fibroza inducirana bleomicinom i transplantacijom).

IPF je kronična fibrozirajuća i upalna plućna bolest na koju utječu sinteza i otpuštanje proupalnih citokina, uključujući faktor tumorske nekroze-alfa (engl. *tumour necrosis factor-alpha*, TNF- $\alpha$ ) i interleukin-1-beta (IL-1 $\beta$ ), a pokazalo se da pirfenidon smanjuje nakupljanje upalnih stanica kao odgovor na različite stimulanse.

Pirfenidon smanjuje proliferaciju fibroblasta, stvaranje proteina povezanih s fibrozom, stvaranje citokina te povećanu biosintezu i kumulaciju izvanstaničnog matriksa kao odgovor na citokine/faktore rasta, kao što su transformirajući faktor rasta beta (engl. *transforming growth factor-beta*, TGF- $\beta$ ) i trombocitni faktor rasta (engl. *platelet-derived growth factor*, PDGF).

#### Klinička djelotvornost

Klinička djelotvornost pirfenidona ispitivana je u četirima multicentričnim, randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontroliranim ispitivanjima faze 3 u bolesnika s IPF-om. Tri od tih ispitivanja faze 3 (PIPF-004, PIPF-006 i PIPF-016) bila su multinacionalna, a jedno (SP3) je provedeno u Japanu.

U ispitivanjima PIPF-004 i PIPF-006 uspoređivalo se liječenje pirfenidonom u dozi od 2403 mg/dan s placebom. Oba su ispitivanja bila gotovo identično dizajnirana, uz nekoliko iznimaka, uključujući skupinu ispitanika u ispitivanju PIPF-004 koja je primala srednju dozu lijeka (1197 mg/dan). U oba se

ispitivanja liječenje primjenjivalo triput na dan tijekom najmanje 72 tjedna. Primarna mjera ishoda u oba ispitivanja bila je promjena postotka predviđenog forsiranog vitalnog kapaciteta (engl. *forced vital capacity*, FVC) od početka ispitivanja do 72. tjedna liječenja. U objedinjenoj populaciji ispitanika iz ispitivanja PIPF-004 i PIPF-006 liječenih dozom od 2403 mg/dan, koja je obuhvaćala ukupno 692 bolesnika, medijan početnog postotka predviđenog FVC-a iznosio je 73,9% u skupini liječenoj lijekom pirfenidona odnosno 72,0% u skupini koja je primala placebo (raspon: 50-123% odnosno 48-138%), dok je medijan početnog postotka predviđenog difuzijskog kapaciteta za ugljikov monoksid (engl. *Carbon Monoxide Diffusing Capacity*, DL<sub>CO</sub>) iznosio 45,1% u skupini liječenoj lijekom pirfenidona odnosno 45,6% u skupini koja je primala placebo (raspon: 25-81% odnosno 21-94%). U ispitivanju PIPF-004, 2,4% bolesnika liječenih lijekom pirfenidona i 2,1% bolesnika koji su primali placebo imalo je postotak predviđenog FVC-a manji od 50% i/ili postotak predviđenog DL<sub>CO</sub> manji od 35% na početku ispitivanja. U ispitivanju PIPF-006, 1,0% bolesnika liječenih lijekom pirfenidona i 1,4% bolesnika koji su primali placebo imalo je postotak predviđenog FVC-a manji od 50% i/ili postotak predviđenog DL<sub>CO</sub> manji od 35% na početku ispitivanja.

U ispitivanju PIPF-004, pad postotka predviđenog FVC-a od početka ispitivanja do 72. tjedna liječenja bio je značajno manji u bolesnika koji su primali pirfenidon (N=174) nego u onih koji su primali placebo (N=174, p=0,001, rang ANCOVA). Liječenje pirfenidonom značajno je smanjilo i pad postotka predviđenog FVC-a od početnih vrijednosti u 24. tjednu (p=0,014), 36. tjednu (p<0,001), 48. tjednu (p<0,001) i 60. tjednu (p<0,001). U 72. tjednu, pad postotka predviđenog FVC-a za ≥10% u odnosu na početne vrijednosti (granična vrijednost koja ukazuje na rizik od smrti zbog IPF-a) primijećen je u 20% bolesnika koji su primali pirfenidon, u usporedbi s 35% bolesnika koji su primali placebo (Tablica 2).

<b>Tablica 2: Kategorijska ocjena promjene postotka predviđenog FVC-a od početka ispitivanja do 72. tjedna liječenja u ispitivanju PIPF-004</b>		
	<b>Pirfenidon 2403 mg/dan (N = 174)</b>	<b>Placebo (N = 174)</b>
Pad za ≥10% ili smrt ili transplantacija pluća	35 (20%)	60 (34%)
Pad manji od 10%	97 (56%)	90 (52%)
Bez pada (promjena FVC-a od >0%)	42 (24%)	24 (14%)

Iako nije bilo razlike između bolesnika koji su primali pirfenidon u usporedbi s onima koji su primali placebo s obzirom na promjenu udaljenosti prijeđene tijekom 6-minutnog testa hodanja (engl. *six minute walk test*, 6MWT) od početnih vrijednosti do onih izmjerenih u 72. tjednu liječenja prema unaprijed definiranom rangu ANCOVA, *ad hoc* analiza pokazala je da se u 37% bolesnika koji su primali pirfenidon udaljenost tijekom 6MWT testa smanjila za ≥50 m, dok je isto primijećeno u 47% bolesnika koji su primali placebo u ispitivanju PIPF-004.

U ispitivanju PIPF-006, liječenje pirfenidonom (N=171) nije smanjilo pad postotka predviđenog FVC-a od početnih vrijednosti do onih izmjerenih u 72. tjednu liječenja u usporedbi s placebom (N=173, p=0,501). Međutim, liječenje pirfenidonom smanjilo je pad postotka predviđenog FVC-a od početnih vrijednosti do onih izmjerenih u 24. tjednu (p<0,001), 36. tjednu (p=0,011) i 48. tjednu (p=0,005). U 72. tjednu, pad FVC-a za ≥10% primijećen je u 23% bolesnika koji su primali pirfenidon i 27% bolesnika koji su primali placebo (Tablica 3).

<b>Tablica 3: Kategorijska ocjena promjene postotka predviđenog FVC-a od početka ispitivanja do 72. tjedna liječenja u ispitivanju PIPF-006</b>		
	<b>Pirfenidon 2403 mg/dan (N = 171)</b>	<b>Placebo (N = 173)</b>
Pad za ≥10% ili smrt ili transplantacija pluća	39 (23%)	46 (27%)
Pad manji od 10%	88 (52%)	89 (51%)
Bez pada (promjena FVC >0%)	44 (26%)	38 (22%)

U ispitivanju PIPF-006, smanjenje udaljenosti prijedene tijekom 6MWT testa od početnih vrijednosti do onih izmjerenih u 72. tjednu bilo je značajno manje u odnosu na placebo ( $p < 0,001$ , rang ANCOVA). Osim toga, *ad hoc* analiza pokazala je da se u 33% bolesnika koji su primali pirfenidon udaljenost prijedena tijekom 6MWT testa smanjila za  $\geq 50$  m, dok je isto primijećeno u 47% bolesnika koji su primali placebo u ispitivanju PIPF-006.

U analizi objedinjenih podataka o preživljenju iz ispitivanja PIPF-004 i PIPF-006, stopa smrtnosti u skupini koja je primala pirfenidon u dozi od 2403 mg/dan iznosila je 7,8%, dok je u skupini koja je primala placebo iznosila 9,8% (omjer hazarda HR 0,77 [95% CI, 0,47–1,28]).

U ispitivanju PIPF-016 uspoređivalo se liječenje pirfenidonom u dozi od 2403 mg/dan s placebom. Liječenje se primjenjivalo triput na dan tijekom 52 tjedna. Primarna mjera ishoda bila je promjena postotka predviđenog FVC-a od početka ispitivanja do 52. tjedna liječenja. U ukupno 555 bolesnika, medijan početne vrijednosti postotka predviđenog FVC-a iznosio je 68% (raspon: 48-91%), a %DL<sub>CO</sub> 42% (raspon: 27-170%). Na početku ispitivanja, 2% bolesnika imalo je postotak predviđenog FVC-a manji od 50%, dok je 21% bolesnika imalo postotak predviđenog DL<sub>CO</sub> manji od 35%.

U ispitivanju PIPF-016, pad postotka predviđenog FVC-a od početka ispitivanja do 52. tjedna liječenja bio je značajno niži u bolesnika koji su primali pirfenidon (N=278) u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (N=277,  $p < 0,000001$ , rang ANCOVA). Liječenje pirfenidonom značajno je smanjilo i pad postotka predviđenog FVC-a od početnih vrijednosti u 13. tjednu ( $p = 0,000001$ ), 26. tjednu ( $p < 0,000001$ ) i 39. tjednu ( $p < 0,000002$ ). U 52. tjednu, pad postotka predviđenog FVC-a za  $\geq 10\%$  u odnosu na početne vrijednosti ili smrt primijećeni su u 17% bolesnika koji su primali pirfenidon, u usporedbi s 32% bolesnika koji su primali placebo (Tablica 4).

<b>Tablica 4: Kategorijska ocjena promjene postotka predviđenog FVC-a od početka ispitivanja do 52. tjedna liječenja u ispitivanju PIPF-016</b>		
	<b>Pirfenidon 2403 mg/dan (N = 278)</b>	<b>Placebo (N = 277)</b>
Pad od $\geq 10\%$ ili smrt	46 (17%)	88 (32%)
Pad manji od 10%	169 (61%)	162 (58%)
Bez pada (promjena FVC za $> 0\%$ )	63 (23%)	27 (10%)

U ispitivanju PIPF-016, smanjenje udaljenosti prijedene tijekom 6MWT testa od početnih vrijednosti do onih izmjerenih u 52. tjednu bilo je značajno manje u bolesnika koji su primali pirfenidon u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo ( $p = 0,036$ , rang ANCOVA); u 26% bolesnika koji su primali pirfenidon utvrđeno je smanjenje udaljenosti prijedene tijekom 6MWT testa za  $\geq 50$  m, dok je isto primijećeno u 36% bolesnika koji su primali placebo.

U unaprijed određenoj analizi objedinjenih podataka iz ispitivanja PIPF-016, PIPF-004 i PIPF-006 u 12. mjesecu, stopa smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka bila je značajno niža u skupini koja je primala pirfenidon u dozi od 2403 mg/dan (3,5%, 22 od 623 bolesnika) nego u onoj koja je primala placebo (6,7%, 42 od 624 bolesnika), što je rezultiralo smanjenjem rizika od smrti zbog bilo kojeg uzroka od 48% unutar prvih 12 mjeseci (HR 0,52 [95% CI, 0,31–0,87],  $p = 0,0107$ , log-rang test).

U ispitivanju provedenom s japanskim bolesnicima (SP3) uspoređivali su se pirfenidon u dozi od 1800 mg/dan (koja je usporediva s dozom od 2403 mg/dan u američkoj [SAD] i europskoj populaciji iz ispitivanja PIPF-004/006 s obzirom na tjelesnu težinu ispitanika) i placebo (N=110 odnosno N=109). Liječenje pirfenidonom značajno je smanjilo srednju vrijednost smanjenja vitalnog kapaciteta (engl. *vital capacity*, VC) u 52. tjednu (primarna mjera ishoda) u usporedbi s placebom ( $-0,09 \pm 0,02$  l naspram  $-0,16 \pm 0,02$  l,  $p = 0,042$ ).

## *Bolesnici s IPF-om s uznapredovalim oštećenjem plućne funkcije*

U *post-hoc* analizama objedinjenih podataka iz ispitivanja PIPF-004, PIPF-006 i PIPF-016, u populaciji bolesnika s uznapredovalim IPF-om ( $n = 170$ ) koji su na početku ispitivanja imali  $FVC < 50\%$  i/ili  $DL_{CO} < 35\%$ , godišnji pad FVC-a u bolesnika liječenih lijekom pirfenidona ( $n=90$ ) iznosio je  $-150,9$  ml u odnosu na  $-277,6$  ml u bolesnika koji su primali placebo ( $n=80$ ).

U ispitivanju MA29957, potpornom, 52-tjednom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju faze IIb provedenom u bolesnika s IPF-om i uznapredovalim oštećenjem plućne funkcije ( $DL_{CO} < 40\%$  predviđene vrijednosti) koji su bili izloženi visokom riziku od plućne hipertenzije 3. stupnja, kod 89 bolesnika liječenih lijekom pirfenidona u monoterapiji zabilježen je sličan pad FVC-a kao i kod bolesnika liječenih lijekom pirfenidona u *post-hoc* analizi objedinjenih podataka iz ispitivanja faze 3 PIPF-004, PIPF-006 i PIPF-016.

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja pirfenidona u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikaciji IPF-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Primjena kapsula pirfenidona s hranom rezultira velikim smanjenjem  $C_{max}$  (za 50%) i manjim učinkom na AUC u usporedbi s primjenom natašte. Nakon peroralne primjene jednokratne doze od 801 mg u stanju sitosti u zdravih odraslih starijih dobrovoljaca (u dobi od 50-66 godina), brzina apsorpcije pirfenidona se smanjila, dok je vrijednost AUC-a u bolesnika s punim želucem iznosila približno 80-85% vrijednosti AUC-a opaženih u bolesnika koji su lijek uzeli natašte. Dokazana je bioekvivalentnost između tablete od 801 mg i tri kapsule od 267 mg nakon primjene natašte. Nakon primjene u stanju sitosti, tableta od 801 mg ispunjavala je kriterije za bioekvivalentnost u odnosu na kapsulu s obzirom na vrijednosti AUC-a, dok su intervali pouzdanosti od 90% za  $C_{max}$  (108,26% – 125,60%) bili malo iznad gornje granice standardnog praga za bioekvivalentnost (90% CI: 80,00% – 125,00%). Učinak hrane na AUC pirfenidona nakon peroralne primjene bio je podudaran kod primjene tableta i kapsula. U usporedbi s primjenom natašte, primjena bilo koje od formulacija s hranom smanjila je  $C_{max}$  pirfenidona, s time da je tableta pirfenidona smanjila  $C_{max}$  nešto manje (za 40%) nego kapsula pirfenidona (za 50%). Primijećena je niža incidencija nuspojava (mučnine i omaglice) u bolesnika s punim želucem u usporedbi sa skupinom koja je lijek uzela natašte. Stoga se preporučuje pirfenidon uzimati s hranom radi smanjenja incidencije mučnine i omaglice.

Nije utvrđena apsolutna bioraspoloživost pirfenidona u ljudi.

### Distribucija

Pirfenidon se vezuje za proteine u ljudskoj plazmi, prvenstveno za serumski albumin. Sveukupna srednja vrijednost vezivanja za proteine u plazmi kretala se u rasponu od 50% do 58% pri koncentracijama zabilježenima u kliničkim ispitivanjima (1 do 100  $\mu\text{g/ml}$ ). Nakon peroralne primjene, srednja vrijednost prividnog volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi približno 70 l, što ukazuje na umjerenu distribuciju pirfenidona u tkiva.

### Biotransformacija

Približno se 70-80% pirfenidona metabolizira uz pomoć CYP1A2, uz manji doprinos drugih izoenzima CYP, uključujući CYP2C9, 2C19, 2D6 i 2E1. Podaci dobiveni *in vitro* ukazuju na određenu farmakološki značajnu aktivnost glavnog metabolita (5-karboksi-pirfenidona) pri koncentracijama višima od vršnih koncentracija u plazmi bolesnika s IPF-om. To može imati klinički značaj u

bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije u kojih je povećana izloženost 5-karboksi-pirfenidonu u plazmi.

### Eliminacija

Čini se da je klirens pirfenidona nakon peroralne primjene umjereno saturabilan. U ispitivanju primjene višestrukih doza različitih jačina u zdravih starijih odraslih ispitanika, u kojem su se primjenjivale doze od 267 mg do 1335 mg triput na dan, srednja vrijednost klirensa smanjila se za približno 25% kod primjene doza većih od 801 mg triput na dan. Nakon primjene jednokratne doze pirfenidona u zdravih starijih odraslih ispitanika, srednja vrijednost prividnog terminalnog poluvijeka eliminacije iznosila je približno 2,4 sata. Oko 80% peroralno primijenjene doze pirfenidona izlučuje se mokraćom unutar 24 sata od primjene. Najveći dio pirfenidona izlučuje se u obliku metabolita 5-karboksi-pirfenidona (>95% izlučene doze), dok se manje od 1% izlučuje mokraćom u neizmijenjenom obliku.

### Posebne populacije

#### Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika pirfenidona i metabolita 5-karboksi-pirfenidona uspoređivala se u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (stadij B prema Child-Pugh klasifikaciji) i ispitanika s normalnom funkcijom jetre. Rezultati su ukazali na srednje povećanje izloženosti pirfenidonu od 60% nakon primjene jednokratne doze pirfenidona od 801 mg (3 x 1 kapsula od 267 mg) u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Pirfenidon stoga treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre i takve bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova toksičnosti, osobito ako istodobno uzimaju poznati inhibitor CYP1A2 (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Pirfenidon je kontraindiciran kod teškog oštećenja funkcije jetre i u bolesnika u terminalnoj fazi jetrene bolesti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

#### Oštećenje funkcije bubrega

Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici pirfenidona u ispitanika s blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s ispitanicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Ishodišni spoj se prvenstveno metabolizira u 5-karboksi-pirfenidon. Srednje vrijednosti (standardno odstupanje, SD)  $AUC_{0-\infty}$  za 5-karboksi-pirfenidon bile su značajno više u skupinama s umjerenim ( $p=0,009$ ) i teškim ( $p<0,0001$ ) oštećenjem funkcije bubrega nego u skupini s normalnom bubrežnom funkcijom; 100 (26,3)  $mg\cdot h/l$  odnosno 168 (67,4)  $mg\cdot h/l$  u usporedbi s 28,7 (4,99)  $mg\cdot h/l$ .

Skupina prema oštećenju bubrega	Statistika	$AUC_{0-\infty}$ (mg•h/l)	
		Pirfenidon	5-karboksi-pirfenidon
Normalna funkcija n = 6	Srednja vrijednost (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Medijan (25.–75.)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Blago oštećenje n = 6	Srednja vrijednost (SD)	59,1 (21,5)	49,3 <sup>a</sup> (14,6)
	Medijan (25.–75.)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Umjereno n = 6	Srednja vrijednost (SD)	63,5 (19,5)	100 <sup>b</sup> (26,3)
	Medijan (25.–75.)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Teško oštećenje n = 6	Srednja vrijednost (SD)	46,7 (10,9)	168 <sup>c</sup> (67,4)
	Medijan (25.–75.)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

$AUC_{0-\infty}$  = površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme od nulte točke do beskonačnosti

<sup>a</sup> p-vrijednost naspram normalne funkcije = 1,00 (usporedba parova uz Bonferronijevu korekciju)

<sup>b</sup> p-vrijednost naspram normalne funkcije = 0,009 (usporedba parova uz Bonferronijevu korekciju)

<sup>c</sup> p-vrijednost naspram normalne funkcije < 0,0001 (usporedba parova uz Bonferronijevu korekciju)

Izloženost 5-karboksi-pirfenidonu povećava se 3,5 puta ili više u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Ne može se isključiti klinički značajna farmakodinamička aktivnost metabolita u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega koji se liječe pirfenidonom nije potrebno prilagođavati dozu. Pirfenidon je potrebno

primjenjivati uz oprez kod bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Primjena pirfenidona kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl <30ml/min) ili bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti koja zahtijeva dijalizu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Populacijske farmakokinetičke analize podataka iz 4 ispitivanja provedena u zdravih osoba ili osoba s oštećenjem funkcije bubrega i jednog ispitivanja provedenog u bolesnika s IPF-om nisu pokazale klinički značajan utjecaj dobi, spola ni tjelesne veličine na farmakokinetiku pirfenidona.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza primijećena su povećanja težine jetre u miševa, štakora i pasa, koja su često bila praćena centrolobularnom hipertrofijom jetre. Primijećeno je da se te promjene povlače nakon prekida liječenja. U ispitivanjima kancerogenosti primijećena je povećana incidencija tumora jetre u štakora i miševa. Ti nalazi na jetri u skladu su s indukcijom jetrenih mikrosomskih enzima, ali taj učinak nije primijećen u bolesnika koji primaju pirfenidon. Ti se nalazi ne smatraju značajnima za ljude.

Statistički značajan porast tumora uterusa primijećen je u ženki štakora kojima je primjenjivana doza od 1500 mg/kg/dan, koja je 37 puta veća od doze za ljude od 2403 mg/dan. Ispitivanja mehanizma nastanka ovih tumora pokazala su da tumori uterusa vjerojatno nastaju zbog kronične neravnoteže spolnih hormona pod utjecajem dopamina, a koja u štakora uključuje endokrini mehanizam specifičan za vrstu koji ne postoji u ljudi.

Toksikološka ispitivanja utjecaja na reprodukciju nisu pokazala neželjene učinke na plodnost mužjaka i ženki niti na postnatalni razvoj mladunčadi štakora, a nisu primijećeni ni znakovi teratogenosti u štakora (1000 mg/kg/dan) ni kunića (300 mg/kg/dan). U životinja, pirfenidon i/ili njegovi metaboliti prolaze kroz placentu i mogu se kumulirati u amnionskoj tekućini. Pri visokim su dozama ( $\geq 450$  mg/kg/dan) u štakora zabilježeni produženje estrusnog ciklusa i visoka incidencija nepravilnih ciklusa. Pri visokim je dozama ( $\geq 1000$  mg/kg/dan) u štakora došlo do produženja gestacije i smanjenja sposobnosti preživljenja ploda. Ispitivanja na ženkama štakora u laktaciji pokazuju da se pirfenidon i/ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeku, pri čemu može doći do kumulacije pirfenidona i/ili njegovih metabolita u mlijeku.

Pirfenidon nije pokazao nikakvu mutagenu ni genotoksičnu aktivnost u standardnom nizu testova, a nije pokazao mutagenost ni kada se testirao uz izlaganje UV svjetlosti. Kada se testirao uz izlaganje UV svjetlosti, pirfenidon je bio pozitivan u fotoklastogenom testu na kulturi plućnih stanica kineskog hrčka.

Nakon peroralne primjene pirfenidona i uz izlaganje UVA/UVB svjetlosti, u zamoraca su primijećeni fototoksičnost i iritacija. Težina fototoksičnih lezija umanjena je primjenom krema za zaštitu od sunca.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### Jezgra tablete

manitol (E421)  
karmelozanatrij, umrežena  
povidon  
celuloza, mikrokristalična (E460)  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
natrijev stearilfumarat

### Film ovojnica

poli(vinilni) alkohol djelomično hidroliziran (E1203)  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol (E1521)  
talk (E553b)

### Tableta od 267 mg

željezov oksid, žuti (E172)

### Tableta od 534 mg

bojilo sunset yellow FCF aluminium lake (E110)

### Tableta od 801 mg

željezov oksid, crveni (E172)  
željezov oksid, crni (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bijela, neprozirna boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorena navojnim polipropilenskim zatvaračem s evidencijom otvaranja sigurnim za djecu ili bijeli, neprozirni PVC/PE/PCTFE aluminijski blister.

### Veličine pakiranja

#### Filmom obložene tablete od 267 mg

##### *Boca*

1 boca koja sadrži 90 filmom obloženih tableta

##### *Blister*

63 filmom obložene tablete (3 blistera od kojih svaki sadrži 21 filmom obloženu tabletu)

252 filmom obložene tablete (12 blistera od kojih svaki sadrži 21 filmom obloženu tabletu)

63 × 1 filmom obložena tableta (3 perforirana blistera djeljiva na jedinične doze od kojih svaki sadrži 21 filmom obloženu tabletu)

252 × 1 filmom obložena tableta (12 perforiranih blistera djeljivih na jedinične doze od kojih svaki sadrži 21 filmom obloženu tabletu)

#### Filmom obložene tablete od 534 mg

252 filmom obložene tablete (12 blistera od kojih svaki sadrži 21 filmom obloženu tabletu)

252 × 1 filmom obložena tableta (12 perforiranih blistera djeljivih na jedinične doze od kojih svaki sadrži 21 filmom obloženu tabletu)

## Filmom obložene tablete od 801 mg

### *Boca*

1 boca koja sadrži 90 filmom obloženih tableta

### *Blister*

63 filmom obložene tablete (3 blistera od kojih svaki sadrži 21 filmom obloženu tabletu)

84 filmom obložene tablete (4 blistera od kojih svaki sadrži 21 filmom obloženu tabletu)

252 filmom obložene tablete (12 blistera od kojih svaki sadrži 21 filmom obloženu tabletu)

63 × 1 filmom obložena tableta (3 perforirana blistera djeljiva na jedinične doze od kojih svaki sadrži 21 filmom obloženu tabletu)

84 × 1 filmom obložena tableta (4 perforirana blistera djeljiva na jedinične doze od kojih svaki sadrži 21 filmom obloženu tabletu)

252 × 1 filmom obložena tableta (12 perforiranih blistera djeljivih na jedinične doze od kojih svaki sadrži 21 filmom obloženu tabletu)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

DATUM PRVOG ODOBRENJA: 20. lipnja 2022

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**



Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja mora osigurati da u vrijeme puštanja lijeka u promet svi liječnici za koje se očekuje da će propisivati Pirfenidone axunio dobiju paket informacija za liječnike koji sadrži sljedeće:

- Informacije o lijeku (sažetak opisa svojstava lijeka)
- Informacije za liječnike (kontrolni popisi za provjeru sigurnosti)
- Informacije za bolesnike (uputa o lijeku)

Kontrolni popis za provjeru sigurnosti primjene lijeka Pirfenidone axunio mora sadržavati sljedeće ključne elemente koji se odnose na funkciju jetre, oštećenje jetre uzrokovano lijekom i fotoosjetljivost:

#### *Funkcija jetre, oštećenje jetre uzrokovano lijekom*

- Pirfenidon je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ili u terminalnoj fazi jetrene bolesti.
- Tijekom liječenja pirfenidonom može doći do porasta razine serumskih transaminaza.
- Potrebno je pratiti nalaze testova jetrene funkcije prije početka liječenja pirfenidonom i u redovitim intervalima nakon toga.
- Potrebno je pažljivo pratiti bolesnike u kojih dođe do porasta razine jetrenih enzima te prilagoditi dozu na odgovarajući način ili potpuno prekinuti terapiju.
- Potrebno je odmah provesti kliničku procjenu i testove jetrene funkcije u bolesnika koji razvijaju znakove i simptome koji upućuju na oštećenje jetre.

#### *Fotoosjetljivost*

- Bolesnike treba upozoriti da je poznato da je pirfenidon povezan s pojavom reakcija fotoosjetljivosti i da stoga treba poduzeti preventivne mjere.
- Bolesnicima se savjetuje da izbjegavaju ili ograniče izlaganje izravnoj sunčevoj svjetlosti (uključujući lampe za sunčanje).
- Bolesnike treba uputiti da svakodnevno koriste sredstva sa zaštitu od sunca, da nose odjeću koja ih štiti od izloženosti suncu i da izbjegavaju druge lijekove za koje se zna da uzrokuju fotoosjetljivost.

Informacije za liječnike trebaju potaknuti liječnike koji propisuju ovaj lijek da prijave ozbiljne nuspojave i klinički značajne nuspojave od posebnog interesa, uključujući:

- reakcije fotoosjetljivosti i kožne osipe
- odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije
- oštećenje jetre uzrokovano lijekom
- svaku drugu nuspojavu koju liječnik koji je propisao lijek smatra klinički značajnom

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Pirfenidone axunio 267 mg filmom obložene tablete  
pirfenidon

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 267 mg pirfenidona.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

Blister

63 filmom obložene tablete

252 filmom obložene tablete

63 × 1 filmom obložena tableta

252 × 1 filmom obložena tableta

Boca

90 filmom obložena tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/22/1655/002 63 filmom obložene tablete  
EU/1/22/1655/003 63 x 1 filmom obložena tableta  
EU/1/22/1655/004 252 filmom obložene tablete  
EU/1/22/1655/011 252 x 1 filmom obložena tableta  
EU/1/22/1655/001 90 filmom obloženih tableta

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Pirfenidone axunio 267 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Pirfenidone axunio 267 mg filmom obložene tablete  
pirfenidon

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

axunio Pharma GmbH

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA – BOCA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Pirfenidone axunio 267 mg filmom obložene tablete  
pirfenidon

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 267 mg pirfenidona.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

90 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/22/1655/001 90 filmom obloženih tableta

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Pirfenidone axunio 534 mg filmom obložene tablete  
pirfenidon

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH)TVARI**

Jedna tableta sadrži 534 mg pirfenidona.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži azo bojilo  
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

252 filmom obložene tablete  
252 × 1 filmom obložena tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/22/1655/005 252 filmom obložene tablete  
EU/1/22/1655/006 252 x 1 filmom obložena tableta

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Pirfenidone axunio 534 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Pirfenidone axunio 534 mg filmom obložene tablete  
pirfenidon

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

axunio Pharma GmbH

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Pirfenidone axunio 801 mg filmom obložene tablete  
pirfenidon

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 801 mg pirfenidona.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

Blister

63 filmom obložene tablete

84 filmom obložene tablete

252 filmom obložene tablete

63 x 1 filmom obložena tableta

84 x 1 filmom obložena tableta

252 x 1 filmom obložena tableta

Boca

90 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/22/1655/008 63 filmom obložene tablete  
EU/1/22/1655/009 84 filmom obložene tablete  
EU/1/22/1655/010 252 filmom obložene tablete  
EU/1/22/1655/012 63 x 1 filmom obložena tableta  
EU/1/22/1655/013 84 x 1 filmom obložena tableta  
EU/1/22/1655/014 252 x 1 filmom obložena tableta  
EU/1/22/1655/007 90 filmom obloženih tableta

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Pirfenidone axunio 801 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Pirfenidone axunio 801 mg filmom obložene tablete  
pirfenidon

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

axunio Pharma GmbH

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA – BOCA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Pirfenidone axunio 801 mg filmom obložene tablete  
pirfenidon

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 801 mg pirfenidona.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

90 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/22/1655/007 90 filmom obloženih tableta

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

**Uputa o lijeku: Informacije za korisnika**  
**Pirfenidone axunio 267 mg filmom obložene tablete**  
**Pirfenidone axunio 534 mg filmom obložene tablete**  
**Pirfenidone axunio 801 mg filmom obložene tablete**  
pirfenidon

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Pirfenidone axunio i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Pirfenidone axunio
3. Kako uzimati Pirfenidone axunio
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Pirfenidone axunio
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

**1. Što je Pirfenidone axunio i za što se koristi**

Pirfenidone axunio sadrži djelatnu tvar pirfenidon i koristi se za liječenje idiopatske plućne fibroze (IPF) u odraslih.

IPF je bolest kod koje tkivo u Vašim plućima otiče i s vremenom na njemu nastaju ožiljci, a posljedica toga je da ne možete duboko udahnuti. To otežava normalan rad Vaših pluća. Pirfenidone axunio pomaže smanjiti nastanak ožiljaka i oticanje u plućima i tako olakšava disanje.

**2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Pirfenidone axunio**

**Nemojte uzimati Pirfenidone axunio**

- ako ste alergični na pirfenidon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste tijekom prethodne primjene pirfenidona imali angioedem, uključujući simptome poput oticanja lica, usana i/ili jezika, koji mogu biti povezani s otežanim disanjem ili piskanjem pri disanju
- ako uzimate lijek koji se naziva fluvoksamin (koristi se u liječenju depresije i opsesivno-kompulzivnog poremećaja [OKP])
- ako bolujete od teške bolesti jetre ili bolesti jetre u završnoj fazi
- ako bolujete od teške bolesti bubrega ili bolesti bubrega u završnoj fazi koja zahtijeva dijalizu

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas, nemojte uzimati Pirfenidone axunio. Ako niste sigurni, pitajte svog liječnika ili ljekarnika.

**Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Pirfenidone axunio.

- Dok uzimate Pirfenidone axunio možete postati osjetljiviji na sunčevu svjetlost (reakcija fotoosjetljivosti). Izbjegavajte sunce (uključujući lampe za sunčanje) dok uzimate Pirfenidone axunio. Svakodnevno koristite sredstva za zaštitu od sunca te pokrijte ruke, noge i glavu kako biste smanjili izlaganje sunčevoj svjetlosti (pogledajte dio 4: Moguće nuspojave).

- Ne smijete uzimati druge lijekove, kao što su tetraciklinski antibiotici (npr. doksiciklin), koji Vas mogu učiniti osjetljivijima na sunčevu svjetlost.
- Recite svom liječniku ako imate tegobe s bubrezima.
- Recite svom liječniku ako imate blage do umjerene tegobe s jetrom.
- Prestanite pušiti prije i tijekom liječenja lijekom Pirfenidone axunio. Pušenje cigareta može smanjiti učinak lijeka Pirfenidone axunio.
- Pirfenidone axunio može izazvati omaglicu i umor. Budite oprezni ako morate sudjelovati u aktivnostima koje zahtijevaju koncentraciju i koordinaciju.
- Pirfenidone axunio može uzrokovati gubitak tjelesne težine. Liječnik će Vam kontrolirati tjelesnu težinu dok uzimate ovaj lijek.
- Kod primjene pirfenidona prijavljeni su slučajevi Stevens-Johnsonova sindroma, toksične epidermalne nekrolize i reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). Prestanite uzimati Pirfenidone axunio i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od simptoma povezanih s tim ozbiljnim kožnim reakcijama, koji su opisani u dijelu 4.

Pirfenidone axunio može uzrokovati ozbiljne tegobe s jetrom, a neki su slučajevi završili smrtnim ishodom. Morat ćete raditi krvne pretrage prije početka liječenja lijekom Pirfenidone axunio, jednom mjesečno tijekom prvih 6 mjeseci i zatim svaka 3 mjeseca tijekom liječenja, kako bi se utvrdilo radi li Vam jetra ispravno. Važno je da redovito obavljate krvne pretrage dokle god uzimate Pirfenidone axunio.

### **Djeca i adolescenti**

Pirfenidone axunio se ne smije davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Pirfenidone axunio**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

To je osobito važno ako uzimate neki od sljedećih lijekova jer oni mogu promijeniti učinak lijeka Pirfenidone axunio.

Lijekovi koji mogu pojačati nuspojave lijeka Pirfenidone axunio:

- enoksacin (vrsta antibiotika)
- ciprofloksacin (vrsta antibiotika)
- amiodaron (koristi se za liječenje nekih srčanih bolesti)
- propafenon (koristi se za liječenje nekih srčanih bolesti)
- fluvoksamin (koristi se za liječenje depresije i opsesivno kompulzivnog poremećaja (OKP))

Lijekovi koji mogu smanjiti učinak lijeka Pirfenidone axunio:

- omeprazol (koristi se za liječenje stanja poput probavnih tegoba i gastroezofagealne refluksne bolesti)
- rifampicin (vrsta antibiotika)

### **Pirfenidone axunio s hranom i pićem**

Nemojte piti sok od grejpfruta dok uzimate ovaj lijek. Grejpfrut može spriječiti pravilno djelovanje lijeka Pirfenidone axunio.

### **Trudnoća i dojenje**

Kao mjera opreza, savjetuje se da izbjegavate primjenu lijeka Pirfenidone axunio ako ste trudni, ako namjeravate zatrudnjeti ili ako mislite da biste mogli biti trudni jer mogući rizici za nerođeno dijete nisu poznati.

Ako dojite ili planirate dojiti, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što počnete uzimati Pirfenidone axunio. Budući da nije poznato izlučuje li se Pirfenidone axunio u majčino mlijeko, ako odlučite dojiti, Vaš će liječnik s Vama razgovarati o rizicima i koristima uzimanja ovog lijeka tijekom dojenja.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nemojte upravljati vozilima ni rukovati strojevima ako osjećate omaglicu ili umor nakon što uzmete Pirfenidone axunio.

### **Pirfenidone axunio sadrži natrij**

Pirfenidone axunio sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### **Pirfenidone axunio 534 mg filmom obložene tablete sadrže azo bojilo**

Pirfenidone axunio može uzrokovati alergijske reakcije.

## **3. Kako uzimati Pirfenidone axunio**

Liječenje lijekom Pirfenidone axunio treba započeti i nadgledati liječnik specijalist koji ima iskustva s dijagnosticiranjem i liječenjem IPF-a.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doza lijeka obično će se povećavati na sljedeći način:

- prvih 7 dana uzimajte dozu od 267 mg (1 žutu tabletu), 3 puta na dan s hranom (ukupno 801 mg/dan)
- od 8. do 14. dana uzimajte dozu od 534 mg (2 žute tablete ili 1 narančastu tabletu), 3 puta na dan s hranom (ukupno 1602 mg/dan)
- od 15. dana nadalje (terapija održavanja) uzimajte dozu od 801 mg (3 žute tablete ili 1 smeđu tabletu), 3 puta na dan s hranom (ukupno 2403 mg/dan)

Preporučena dnevna doza održavanja lijeka Pirfenidone axunio je 801 mg (3 žute tablete ili 1 smeđa tableta) triput na dan s hranom, što čini ukupnu dozu od 2403 mg/dan.

Tablete progutajte cijele s vodom, a uzmite ih tijekom ili nakon obroka kako biste smanjili rizik od nuspojave poput mučnine i omaglice. Ako simptomi potraju, obratite se svom liječniku.

#### Smanjenje doze zbog nuspojave

Ako imate nuspojave poput želučanih tegoba, bilo kakve kožne reakcije na sunčevu svjetlost ili svjetlost lampe za sunčanje ili značajne promjene u razinama jetrenih enzima, liječnik će Vam možda smanjiti dozu.

#### **Ako uzmete više lijeka Pirfenidone axunio nego što ste trebali**

Ako ste uzeli više tableta nego što ste trebali, odmah se javite svom liječniku, ljekarniku ili najbližoj hitnoj službi i ponesite lijek sa sobom.

#### **Ako ste zaboravili uzeti Pirfenidone axunio**

Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, uzmite je čim se sjetite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Razmak između pojedinih doza treba iznositi najmanje 3 sata. Nemojte uzeti više tableta u danu od propisane dnevne doze.

#### **Ako prestanete uzimati Pirfenidone axunio**

U nekim će Vam situacijama liječnik možda savjetovati da prestanete uzimati Pirfenidone axunio. Ako iz bilo kojeg razloga morate prestati uzimati Pirfenidone axunio na više od 14 uzastopnih dana, Vaš će liječnik ponovo započeti liječenje dozom od 267 mg 3 puta na dan, postupno povećavajući dozu do 801 mg 3 puta na dan.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

#### 4. **Moguće nuspojave**

Prestanite uzimati Pirfenidone axunio i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma ili znakova

- oticanje lica, usana i/ili jezika, svrbež, koprivnjača, otežano disanje ili piskanje pri disanju ili ako se osjećate kao da ćete se onesvijestiti, što su znakovi angioedema, ozbiljne alergijske reakcije ili anafilaksije.
- žutu boju očiju ili kože ili tamnu mokraću, koji mogu biti praćeni svrbežom kože, bolom na gornjoj desnoj strani trbuha (abdomena), gubitkom teka, krvarenjem ili pojavom modrica češće nego obično ili umorom. To mogu biti znakovi odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije i mogu upućivati na oštećenje jetre, koje je manje česta nuspojava lijeka Pirfenidone axunio.
- crvenkaste mrlje na trupu u ravnini kože, kružnog oblika, često s mjehurićima u sredini, ljuštenje kože, vrijedove u ustima, grlu, nosu, na genitalijama i očima. Ovim ozbiljnim kožnim osipima mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi (Stevens-Johnsonov sindrom ili toksičnu epidermalnu nekrolizu).
- široko rasprostranjen osip, povišenu tjelesnu temperaturu i povećane limfne čvorove (DRESS sindrom ili sindrom preosjetljivosti na lijek).

#### **Ostale nuspojave mogu uključivati**

Obratite se svom liječniku ako se pojavi bilo koja nuspojava.

**Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- infekcije grla ili dišnih putova koji vode u pluća i/ili sinusitis
- mučnina
- želučane tegobe kao što su povrat kiseline, povraćanje i osjećaj zatvora
- proljev
- probavne tegobe ili nadražen želudac
- gubitak tjelesne težine
- smanjen apetit
- tegobe sa spavanjem
- umor
- omaglica
- glavobolja
- nedostatak zraka
- kašalj
- bolovi u zglobovima

**Česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- infekcije mokraćnog mjehura
- pospanost
- promjene osjeta okusa
- navale vrućine
- želučane tegobe kao što su osjećaj nadutosti, bol i nelagoda u truhu, žgaravica i puštanje vjetrova
- krvne pretrage mogu pokazati povišene razine jetrenih enzima
- kožne reakcije nakon izlaska na sunce ili nakon korištenja lampi za sunčanje
- kožne tegobe kao što su svrbež, crvenilo, suha koža, kožni osip
- bol u mišićima
- osjećaj slabosti ili nedostatka energije
- bol u prsnoj koži
- sunčane opekline

**Manje česte** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- niske razine natrija u krvi. To može izazvati glavobolju, omaglicu, smetenost, slabost, mišićne grčeve ili mučninu i povraćanje.
- krvne pretrage mogu pokazati smanjen broj bijelih krvnih stanica



## **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Pirfenidone axunio**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici boce, blisteru i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Pirfenidone axunio sadrži**

#### Tableta od 267 mg

Djelatna tvar je pirfenidon. Jedna filmom obložena tableta sadrži 267 mg pirfenidona.

Drugi sastojci su: manitol, umrežena karmelozanatrij, povidon, mikrokristalična celuloza, koloidni bezvodni silicijev dioksid, natrijev stearilfumarat.

Film ovojnica sadrži: djelomično hidroliziran polivinilni alkohol (E1203), titanijev dioksid (E171), makrogol 3350 (E1521), talk (E553b) i žuti željezov oksid (E172).

#### Tableta od 534 mg

Djelatna tvar je pirfenidon. Jedna filmom obložena tableta sadrži 534 mg pirfenidona.

Drugi sastojci su: manitol, umrežena karmelozanatrij, povidon, mikrokristalična celuloza, koloidni bezvodni silicijev dioksid, natrijev stearilfumarat.

Film ovojnica sadrži: djelomično hidroliziran polivinilni alkohol (E1203), titanijev dioksid (E171), makrogol 3350 (E1521), talk (E553b) i bojilo *sunset yellow FCF aluminium lake* (E110).

#### Tableta od 801 mg

Djelatna tvar je pirfenidon. Jedna filmom obložena tableta sadrži 801 mg pirfenidona.

Drugi sastojci su: manitol, umrežena karmelozanatrij, povidon, mikrokristalična celuloza, koloidni bezvodni silicijev dioksid, natrijev stearilfumarat.

Film ovojnica sadrži: djelomično hidroliziran polivinilni alkohol (E1203), titanijev dioksid (E171), makrogol 3350 (E1521), talk (E553b), crveni željezov oksid (E172) i crni željezov oksid (E172).

### **Kako Pirfenidone axunio izgleda i sadržaj pakiranja**

#### Tableta od 267 mg

Pirfenidone axunio 267 mg filmom obložene tablete su žute, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „LP2“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

Pirfenidone axunio 267 mg filmom obložene tablete dostupne su pakirane u boci koja sadrži 90 filmom obloženih tableta, blisterima koji sadrže 63 ili 252 filmom obložene tablete i perforiranim blisterima djeljivima na jedinične doze koji sadrže 63 × 1 ili 252 x 1 filmom obloženu tabletu.

#### Tableta od 534 mg

Pirfenidone axunio 534 mg filmom obložene tablete su narančaste, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „LP5“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

Pirfenidone axunio 534 mg filmom obložene tablete dostupne su pakirane u blisterima koji sadrže 252 filmom obložene tablete i perforiranim blisterima djeljivima na jedinične doze koji sadrže 252 × 1 filmom obloženu tabletu.

#### *Tableta od 801 mg*

Pirfenidone axunio 801 mg filmom obložene tablete su smeđe, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „LP8“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

Pirfenidone axunio 801 mg filmom obložene tablete dostupne su pakirane u boci koja sadrži 90 tableta, blisterima koji sadrže 63, 84 ili 252 filmom obložene tablete i perforiranim blisterima djeljivima na jedinične doze koji sadrže 63 × 1, 84 x 1 ili 252 x 1 filmom obloženu tabletu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.