

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pirfenidone axunio 267 mg apvalkotās tabletes  
Pirfenidone axunio 534 mg apvalkotās tabletes  
Pirfenidone axunio 801 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 267 mg pirfenidona (pirfenidone).  
Katra apvalkotā tablete satur 534 mg pirfenidona (pirfenidone).  
Katra apvalkotā tablete satur 801 mg pirfenidona (pirfenidone).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Pirfenidone axunio 267 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes aptuveni 13,2 x 6,4 mm izmērā, ar iespaidumu "LP2" vienā pusē un gludu otru pusi.  
Pirfenidone axunio 534 mg apvalkotās tabletes ir oranžas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes aptuveni 16,1 x 8,1 mm izmērā, ar iespaidumu "LP5" vienā pusē un gludu otru pusi.  
Pirfenidone axunio 801 mg apvalkotās tabletes ir brūnas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes aptuveni 20,1 x 9,4 mm izmērā, ar iespaidumu "LP8" vienā pusē un gludu otru pusi.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pirfenidone axunio ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem idiopātiskas plaušu fibrozes (IPF) ārstēšanai.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Pirfenidone axunio terapija jāuzsāk ārstam, kurš specializējies un kam ir pieredze IPF diagnostikā un ārstēšanā.

#### Devas

##### Pieaugušie

Uzsākot terapiju, deva jātitrē līdz ieteicamai dienas devai 2403 mg dienā, 14 dienu periodā šādā veidā:

- no 1. līdz 7. dienai: 267 mg deva, ko lieto trīs reizes dienā (801 mg/dienā);
- no 8. līdz 14. dienai: 534 mg deva, ko lieto trīs reizes dienā (1602 mg/dienā);
- sākot no 15. dienas: 801 mg deva, ko lieto trīs reizes dienā (2403 mg/dienā).

Ieteicamā Pirfenidone axunio uzturošā deva ir 801 mg trīs reizes dienā kopā ar ēdienu, sasniedzot kopā 2403 mg/dienā.

Nevienam pacientam nav ieteicama deva, kas pārsniedz 2403 mg/dienā (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem ir pirfenidona terapijas pārtraukums 14 secīgas dienas vai ilgāk, terapija jāuzsāk no jauna ar sākotnējo 2 nedēļu titrēšanas shēmu līdz ieteicamās terapijas devas sasniegšanai.

Ja terapijas pārtraukums bijis īsāks par 14 dienām, var atsākt lietot iepriekšējo ieteicamās terapijas devu bez titrēšanas.

##### Devas pielāgošana un citi drošas lietošanas apsvērumi

### *Kuņģa un zarnu trakta traucējumi*

Pacienti, kuri terapiju nepanes kuņģa-zarnu trakta nevēlamo blakusparādību dēļ, jāatgādina, ka zāles jālieto kopā ar ēdienu. Ja simptomi saglabājas, pīrfenidona devu var samazināt līdz 267 mg – 534 mg divas vai trīs reizes dienā kopā ar ēdienu, atkārtoti devu paaugstinot līdz ieteicamajai devai atbilstoši panesamībai. Ja simptomi neizzūd, pacientiem var likt pārtraukt terapiju no vienas līdz divām nedēļām, lai simptomi izzūd.

### *Fotosensitivitātes reakcija vai izsitumi*

Pacienti ar vieglu un vidēji smagu fotosensitivitātes reakciju vai izsitumiem jāatgādina katru dienu lietot saules aizsargkrēmu un izvairīties no uzturēšanās saulē (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pīrfenidona devu var samazināt līdz 801 mg dienā (267 mg trīs reizes dienā). Ja izsitumi neizzūd pēc 7 dienām, pīrfenidona lietošana uz 15 dienām jāpārtrauc un pēc tam deva jāpaaugstina līdz ieteicamajai devai tādā pat veidā kā devas paaugstināšanas periodā.

Pacienti ar smagu fotosensitivitātes reakciju vai izsitumiem jāliek pārtraukt devas lietošanu un vērsties pie ārsta (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēc tam, kad izsitumi izzuduši, pīrfenidona lietošanu var atsākt un devu atkārtoti paaugstināt līdz ieteicamajai devai pēc ārsta ieskatiem.

### *Aknu funkcijas*

Ja būtiski paaugstinās alanīnaminotransferāzes un/vai aspartātaminotransferāzes līmenis (ALAT/ASAT) ar vai bez bilirubīna paaugstināšanās, pīrfenidona deva jāpielāgo, vai arī terapija jāpārtrauc atbilstoši norādījumiem 4.4. apakšpunktā.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Gados vecāki cilvēki*

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacienti ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (t.i., A un B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) devas pielāgošana nav nepieciešama. Tomēr, tā kā atsevišķiem pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem var paaugstināties pīrfenidona līmenis plazmā, lietojot pīrfenidonu šajā populācijā, jāievēro piesardzība. Pīrfenidonu nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem vai aknu slimību terminālā stadijā (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pacienti ar viegliem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pīrfenidons jālieto piesardzīgi pacientiem ar vidēji smagiem (CrCl 30-50 ml/min) nieru darbības traucējumiem. Pīrfenidona terapiju nedrīkst izmantot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl <30 ml/min) vai nieru slimību terminālā stadijā, kad nepieciešama dialīze (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Pīrfenidons nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā IPF indikācijai.

### Lietošanas veids

Pīrfenidone axunio paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni, vai kopā ar ēdienu, lai samazinātu sliktas dūšas un reiboņa iespējamību (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

### 4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskatītajām palīgvielām.
- Anamnēzē angioedēma, lietojot pifrenidonu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Vienlaicīga fluvoksamīna lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Smagi aknu darbības traucējumi vai aknu slimība terminālā stadijā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).
- Smagi nieru darbības traucējumi ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) vai nieru slimība terminālā stadijā, kad nepieciešama dialīze (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

#### Aknu darbība

Pacientiem, kuri ārstēti ar pifrenidonu, bieži ziņots par transamināžu līmeņa paaugstināšanos. Pirms pifrenidona terapijas uzsākšanas jāveic aknu funkcionālie testi (ALAT, ASAT un bilirubīns), un pēc tam tie jāatkārto katru mēnesi pirmo 6 mēnešu laikā un vēlāk ik pēc trim mēnešiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja pēc pifrenidona terapijas uzsākšanas pacientam ir aminotransferāžu paaugstināšanās no  $> 3$  līdz  $< 5 \times \text{NAR}$  bez bilirubīna līmeņa paaugstināšanās un bez zāļu ierosināta aknu bojājuma simptomiem vai pazīmēm, jāizslēdz citi iespējamie cēloņi un pacients ir rūpīgi jānovēro. Jāapsver citu, ar aknu toksicitāti saistītu zāļu lietošanas pārtraukšana. Ja klīnisku apsvērumu dēļ tas ir iespējams, pifrenidona deva jāsamazina vai lietošana jāpārtrauc. Pēc tam, kad aknu funkcionālo testu rezultāti ir normas robežās, pifrenidona devu panesības gadījumā var atkārtoti atjaunot līdz ieteicamajai devai.

#### Zāļu ierosināts aknu bojājums

Retos gadījumos ASAT un ALAT līmeņa paaugstināšanās bija saistīta ar vienlaicīgu bilirubīna līmeņa paaugstināšanos. Pēc reģistrācijas periodā ziņots par smagiem zāļu ierosinātu aknu bojājumu gadījumiem, tai skaitā par atsevišķiem gadījumiem ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Papildus ieteicamai regulārai aknu funkcionālo testu kontrolei, pacienti, kuri ziņo par simptomiem, kas var liecināt par aknu bojājumu, tai skaitā par nogurumu, anoreksiju, diskomforta sajūtu vēdera labajā augšējā kvadrantā, tumšu urīnu vai dzelti, nekavējoties klīniski jāizvērtē un jāveic aknu funkcionālie testi.

Ja pacientam ir aminotransferāžu paaugstināšanās no  $> 3$  līdz  $< 5 \times \text{NAR}$  un vienlaicīgi ir hiperbilirubinēmija vai klīniskās pazīmes vai simptomi, kas liecina par aknu bojājumu, pifrenidona lietošana pilnīgi jāpārtrauc un to šim pacientam atsākt nedrīkst.

Ja pacientam ir aminotransferāžu paaugstināšanās līdz  $\geq 5 \times \text{NAR}$ , pifrenidona lietošana pilnīgi jāpārtrauc un to šim pacientam atsākt nedrīkst.

#### Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (t.i., B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) pifrenidona iedarbība paaugstinājās par 60%. Pacientiem ar esošiem viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (t.i., A un B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) pifrenidons jālieto piesardzīgi, ņemot vērā iespējamo pifrenidona iedarbības pastiprināšanos. Pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas toksicitātes pazīmes, īpaši, ja pacienti vienlaicīgi saņem zināmu CYP1A2 inhibitoru (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu). Pētījumi par pifrenidona lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav veikti, un pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem pifrenidonu lietot nedrīkst (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### Fotosensitivitātes reakcija un izsitumi

Pifrenidona terapijas laikā jāizvairās no tiešas saules gaismas (tai skaitā kalnu saules spuldzes) vai jāsamazina šāda iedarbība līdz minimumam. Pacientiem jānodrošina katru dienu lietot saules aizsargkrēmu, valkāt apģērbu, kas aizsargā no saules stariem, un izvairīties no citu zāļu, kas izraisa

fotosensitivitāti, lietošanas. Pacienti jādod norādījumi ziņot par fotosensitivitātes reakcijas simptomiem vai izsitumiem savam ārstam. Nopietnas fotosensitivitātes reakcijas ir retas. Viegla un vidēji smaga fotosensitivitātes reakcija vai izsitumu gadījumā var būt nepieciešama devas pielāgošana vai īslaicīga terapijas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Smagas ādas nevēlamās blakusparādības

Saistībā ar pifrenidona terapiju, pēcreģistrācijas periodā ziņots par Stīvensa-Džonsona sindroma (SJS), toksiskas epidermas nekrolīzes (TEN) un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*DRESS*) gadījumiem, kas var būt bīstami dzīvībai vai ar letālu iznākumu. Ja rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par šādām reakcijām, nekavējoties jāpārtrauc Pifrenidone axunio lietošana. Ja pacientam, lietojot pifrenidonu, ir attīstījušies SJS, TEN vai *DRESS*, ārstēšanu ar Pifrenidone axunio nedrīkst atsākt un tā pilnīgi jāpārtrauc.

#### Angioedēma/anafilakse

Saistībā ar pifrenidona lietošanu pēcreģistrācijas periodā bijuši ziņojumi par angioedēmu (dažkārt nopietnu), piemēram, sejas, lūpu un/vai mēles pietūkumu, kas var būt saistīts ar apgrūtinātu elpošanu vai sēkšanu. Saņemti ziņojumi arī par anafilaktiskām reakcijām. Tāpēc pacientiem, kuriem pēc pifrenidona lietošanas rodas angioedēmas pazīmes vai simptomi vai smagas alerģiskas reakcijas, ārstēšana ir nekavējoties jāpārtrauc. Pacienti ar angioedēmu vai smagām alerģiskām reakcijām jāārstē atbilstoši aprūpes standartiem. Pifrenidonu nedrīkst lietot pacientiem, kuriem anamnēzē ir angioedēma vai paaugstināta jutība saistībā ar pifrenidona lietošanu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### Reibonis

Pacientiem, kuri lieto pifrenidonu, ir ziņots par reiboni. Tāpēc pacientiem būtu jāzina, kā viņi reaģē uz šīm zālēm, pirms iesaistīšanās aktivitātēs, kurām nepieciešama prāta modrība vai koordinācija (skatīt 4.7. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos lielākajai daļai pacientu, kuriem bija reibonis, tas bija tikai viens atsevišķs gadījums, un lielākā daļa gadījumu atrisinājās vidēji 22 dienu laikā. Ja reibonis saglabājas vai tā smaguma pakāpe palielinās, var būt nepieciešama devas pielāgošana vai pat pifrenidona lietošanas pārtraukšana.

#### Nogurums

Pacientiem, kuri lieto pifrenidonu, ir ziņots par nogurumu. Tāpēc pacientiem būtu jāzina, kā viņi reaģē uz šīm zālēm, pirms iesaistīšanās aktivitātēs, kurām nepieciešama prāta modrība vai koordinācija (skatīt 4.7. apakšpunktu).

#### Ķermeņa masas zudums

Pacientiem, kuri ārstēti ar pifrenidonu, ir ziņots par ķermeņa masas zudumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstiem jākontrolē pacienta ķermeņa masa, un attiecīgos gadījumos jāiesaka palielināt uzņemto kaloriju daudzumu, ja ķermeņa masas zudumu uzskata par klīniski nozīmīgu.

#### Hiponatrēmija

Pacientiem, kuri ārstēti ar pifrenidonu, ir ziņots par hiponatrēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tā kā hiponatrēmijas simptomi var būt viegli un tos var maskēt blakusslimības, ieteicams regulāri kontrolēt atbilstošos laboratoriskos rādītājus, īpaši tad, ja pacientam ir par to iespējami liecinošas pazīmes un simptomi, piemēram, slikta dūša, galvassāpes vai reibonis.

#### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

#### Pifrenidone axunio 534 mg apvalkotās tabletes

Šīs zāles satur azokrāsvielas, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

#### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aptuveni 70-80% pifrenidona metabolizē CYP1A2, ar nelielu citu CYP izoenzīmu, tai skaitā CYP2C9, 2C19, 2D6 un 2E1, iesaistīšanos.

Greipfrūtu sulas lietošana ir saistīta ar CYP1A2 inhibīciju, un tāpēc pifrenidona terapijas laikā no tās ir jāizvairās.

##### Fluvoksamīns un CYP1A2 inhibitori

1. fāzes pētījumā pifrenidona un fluvoksamīna (spēcīgs CYP1A2 inhibitors ar inhibējošu iedarbību uz citiem CYP izoenzīmiem [CYP2C9, 2C19, un 2D6]) vienlaicīgas lietošanas rezultātā nesmēķētājiem četrkārtīgi paaugstinājās pifrenidona iedarbība.

Pifrenidons ir kontraindicēts pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto fluvoksamīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pirms pifrenidona terapijas uzsākšanas fluvoksamīna lietošana jāpārtrauc, un no tās jāizvairās pifrenidona terapijas laikā samazināta pifrenidona klirensa dēļ. Pifrenidona terapijas laikā jāizvairās no citām terapijām, kas ir gan CYP1A2, gan vēl viena vai vairāku citu CYP izoenzīmu, kas piedalās pifrenidona metabolismā, (piemēram, CYP2C9, 2C19, un 2D6) inhibitori.

*In vitro* un *in vivo* ekstrapolācijas liecina, ka spēcīgiem un selektīviem CYP1A2 inhibitoriem (piemēram, enoksacīns) piemīt spēja aptuveni divkārtīgi līdz četrkārtīgi paaugstināt pifrenidona iedarbību. Ja nevar izvairīties no pifrenidona un spēcīga un selektīva CYP1A2 inhibitora vienlaicīgas lietošanas, pifrenidona deva jāsamazina līdz 801 mg dienā (267 mg trīs reizes dienā). Pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas ar pifrenidona terapiju saistītas nevēlamās blakusparādības. Ja nepieciešams, pifrenidona lietošana ir jāpārtrauc (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pifrenidona un 750 mg ciprofloksacīna (vidēji spēcīgs CYP1A2 inhibitors) vienlaicīga lietošana par 81% palielināja pifrenidona iedarbību. Ja nevar izvairīties no 750 mg devas ciprofloksacīna divas reizes dienā lietošanas, pifrenidona deva jāsamazina līdz 1602 mg dienā (534 mg trīs reizes dienā). Pifrenidons jālieto piesardzīgi, ja ciprofloksacīnu lieto 250 mg vai 500 mg devā vienu vai divas reizes dienā.

Pifrenidons jālieto piesardzīgi pacientiem, kuri saņem citu vidēji spēcīgu CYP1A2 inhibitoru terapiju (piemēram, amiodarons, propafenons).

Īpaša piesardzība jāievēro arī tad, ja CYP1A2 inhibitorus lieto vienlaicīgi ar vienu vai vairāku citu CYP izoenzīmu, kas piedalās pifrenidona metabolismā, piemēram CYP2C9 (piemēram amiodarons, flukonazols), 2C19 (piemēram hloramfenikols) un 2D6 (fluoksetīns, paroksetīns), spēcīgiem inhibitoriem.

##### Cigarešu smēķēšana un CYP1A2 inducētāji

1. fāzes mijiedarbības pētījuma tika izvērtēta cigarešu smēķēšanas (CYP1A2 inducētājs) ietekme uz pifrenidona farmakokinētiku. Smēķētājiem pifrenidona iedarbība bija 50% no nesmēķētāju grupā novērotās. Smēķēšanai piemīt spēja inducēt aknu enzīmu veidošanos, un līdz ar to palielinās zāļu klirens un samazinās iedarbība. Pamatojoties uz novēroto saistību starp cigarešu smēķēšanu un to spēju inducēt CYP1A2, pifrenidona terapijas laikā jāizvairās no spēcīgu CYP1A2 inducētāju, ieskaitot smēķēšanu, vienlaicīgas lietošanas. Pacientus jābudina pifrenidona terapijas laikā pārtraukt spēcīgu CYP1A2 inducētāju lietošanu un pārtraukt smēķēšanu.

Ja tiek lietoti vidēji spēcīgi CYP1A2 inducētāji (piem., omeprazols), vienlaicīgas lietošanas rezultāts teorētiski var būt pifrenidona līmeņa pazemināšanās plazmā.

Zāļu, kas darbojas gan kā CYP1A2, gan kā citu CYP izoenzīmu, kas piedalās pifrenidona metabolismā, inducētāji, vienlaicīgas lietošanas (piemēram, rifampicīns) rezultāts var būt pifrenidona līmeņa plazmā ievērojama pazemināšanās. Ja vien tas iespējams, no šādu zāļu lietošanas ir jāizvairās.

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

## Grūtniecība

Dati par pirfenidona lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Dzīvniekiem pirfenidona un/vai tā metabolīti šķērso placentu ar iespējamu pirfenidona un/vai tā metabolītu uzkrāšanos auglūdeņos.

Lietojot lielas devas ( $\geq 1000$  mg/kg/dienā), žurkām pagarinājās gestācijas laiks un samazinājās augļa dzīvotspēja.

Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no pirfenidona lietošanas grūtniecības laikā.

## Barošana ar krūti

Nav zināms, vai pirfenidons vai tā metabolīti izdalās mātes pienā. Pieejamie farmakokinētiskie dati par dzīvniekiem liecina par pirfenidona un/vai tā metabolītu izdalīšanos pienā ar iespējamu pirfenidona un/vai tā metabolītu uzkrāšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku ar krūti barotam zīdainim.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar pirfenidonu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no pirfenidona terapijas mātei.

## Fertilitāte

Preklīniskajos pētījumos nenovēroja negatīvu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Pirfenidons var izraisīt reiboni un nogurumu, kas var mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, tāpēc, ja ir šādi simptomi, pacientiem ieteicams ievērot piesardzību vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības pirfenidona klīniskajos pētījumos, lietojot devu 2403 mg/dienā salīdzinājumā ar placebo, attiecīgi bija slikta dūša (32,4% , salīdzinot ar 12,2%), izsitumi (26,2%, salīdzinot ar 7,7%), caureja (18,8%, salīdzinot ar 14,4%), nogurums (18,5%, salīdzinot ar 10,4%), dispepsija (16,1%, salīdzinot ar 5,0%), samazināta ēstgriba (20,7%, salīdzinot ar 8,0%), galvassāpes (10,1%, salīdzinot ar 7,7%), un fotosensitivitātes reakcija (9,3%, salīdzinot ar 1,1%).

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Pirfenidona drošums ir vērtēts klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās 1650 brīvprātīgie un pacienti. Vairāk nekā 170 pacienti pētīti atklātos pētījumos vairāk nekā piecus gadus, un daži pat līdz 10 gadiem.

1. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots ar biežumu  $\geq 2\%$  623 pacientiem, kuri saņēma ieteicamo pirfenidona devu 2403 mg/dienā trīs apvienotos pivotālos 3. fāzes pētījumos. Pēcreģistrācijas perioda nevēlamās blakusparādības arī ir norādītas 1. tabulā. Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas saskaņā ar orgānu sistēmu klasifikāciju (OSK), un katrā biežuma grupā [ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $<1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $<1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $<1/1\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)] nevēlamās blakusparādības sakārtotas nopietnības samazinājuma secībā.

<b>1. tabula. Nevēlamās blakusparādības atbilstoši OSK un MedDRA biežuma iedalījumam</b>	
<b>Infekcijas un infestācijas</b>	
Ļoti bieži	Augšējo elpceļu infekcija
Bieži	Urīnceļu infekcija
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	

<b>1. tabula. Nevēlamās blakusparādības atbilstoši OSK un MedDRA biežuma iedalījumam</b>	
Retāki	Agranulocitoze <sup>1</sup>
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>	
Retāk	Angioedēma <sup>1</sup>
Nav zināmi	Anafilakse <sup>1</sup>
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	
Ļoti bieži	Samazināta ķermeņa masa, samazināta ēstgriba
Retāk	Hiponatrēmija <sup>1</sup>
<b>Psihiskie traucējumi</b>	
Ļoti bieži	Bezmiegs
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži	Galvassāpes, reibonis
Bieži	Miegainība, garšas sajūtas izmaiņas, letarģija
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	
Bieži	Karstuma viļņi
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	
Ļoti bieži	Aizdusa, klepus
Bieži	Produktīvs klepus
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	
Ļoti bieži	Dispepsija, slikta dūša, caureja, gastroezofageālā atvīļņa slimība, vemšana, aizcietējums
Bieži	Vēdera uzpūšanās, diskomforts vēdera apvidū, sāpes vēderā, sāpes vēdera augšējā daļā, diskomforts kuņģa apvidū, gastrīts, gāzu uzkrāšanās
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	
Bieži	Paaugstināts ALAT, paaugstināts ASAT, paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis
Retāk	Paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis serumā kombinācijā ar paaugstinātu ALAT un ASAT <sup>1</sup> , zāļu ierosināts aknu bojājums <sup>2</sup>
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	
Ļoti bieži	Izsitumi
Bieži	Fotosensitivitātes reakcija, nieze, eritēma, ādas sausums, eritematozi izsitumi, makulozi izsitumi, niezoši izsitumi
Nav zināmi	Stīvensa-Džonsona sindroms <sup>1</sup> , toksiska epidermas nekrolīze <sup>1</sup> , zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) <sup>1</sup>
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	
Ļoti bieži	Artralģija
Bieži	Mialģija
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	
Ļoti bieži	Nogurums
Bieži	Astēnija, ar sirdsdarbību nesaistītas sāpes krūšu apvidū
<b>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</b>	
Bieži	Sauļes apdegumi

1. Identificētas pēcreģistrācijas novērošanas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).
2. Pēcreģistrācijas novērošanas laikā konstatēti smagi zāļu ierosinātu aknu bojājumu gadījumi, tai skaitā atsevišķi gadījumi ar letālu iznākumu (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pēc iedarbības intensitātes koriģēto IPF ārstēšanas klīniskajos pētījumos iegūto apvienoto rezultātu analizēm ir apstiprināts, ka piffenidona drošuma un panesamības profils pacientiem ar



progresējošu IPF (n = 366) ir līdzīgs tam, kas novērots pacientiem (n = 942), kuriem IPF nav progresējusi.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Samazināta ēstgriba*

Pivotālos klīniskajos pētījumos samazinātas ēstgribas gadījumi bija viegli kontrolējami un parasti nebija saistīti ar nozīmīgām sekām. Retāk, ēstgribas samazināšanās gadījumi bija saistīti ar ievērojamu ķermeņa masas zudumu un bija nepieciešama medicīniska iejaukšanās.

##### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

Klīniskā pieredze pārdozēšanas gadījumos ir ierobežota. Daudzkārtējas pīrfenidona devas, sasniedzot kopējo devu 4806 mg/dienā, tika dotas kā sešas 267 mg kapsulas trīs reizes dienā veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem 12 dienu devas paaugstināšanas periodā. Nevēlamās blakusparādības bija vieglas, pārejošas un atbilstošas biežāk ziņotajām pīrfenidona nevēlamajām blakusparādībām.

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, jānodrošina atbalstoša medicīniskā aprūpe, kas ietver organisma stāvokļa galveno rādītāju kontroli un pacienta klīniskā stāvokļa rūpīgu novērošanu.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, citi imūnsupresanti, ATĶ kods: L04AX05.

Pīrfenidona darbības mehānisms nav pilnībā noskaidrots. Tomēr esošie dati liecina, ka dažādās *in vitro* sistēmās un plaušu fibrozes dzīvnieku modeļos (bleomicīna un transplantāta izraisīta fibroze) pīrfenidonam ir gan antifibrotiska, gan pretiekaisuma iedarbība.

IPF ir hroniska fibrotiska un iekaisuma plaušu slimība, ko ietekmē iekaisumu veicinošu citokīnu sintēze un izdalīšanās, ieskaitot audzēja nekrozes faktoru alfa (TNF- $\alpha$ ) un interleikīnu-1-beta (IL-1 $\beta$ ), un ir pierādīts, ka pīrfenidons samazina iekaisuma šūnu uzkrāšanos kā atbildes reakciju uz dažādiem izraisītājiem.

Pīrfenidons samazina fibroblastu proliferāciju, ar fibrozi saistīto proteīnu un citokīnu ražošanu, kā arī paaugstinātu ārpusšūnu matricas biosintēzi un uzkrāšanos kā atbildes reakciju uz citokīna augšanas faktoriem, piemēram, augšanu transformējošo faktoru beta (TGF- $\beta$ ) un no trombocītiem iegūtu augšanas faktoru (PDGF).

#### Klīniskā efektivitāte

Pīrfenidona klīniskā efektivitāte ir pētīta četros 3. fāzes, daudzcentru, randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar IPF. Trīs no 3. fāzes pētījumiem (PIPF-004, PIPF-006 un PIPF-016) bija starptautiski, un viens (SP3) tika veikts Japānā.

PIPF-004 un PIPF-006 salīdzināja pīrfenidona 2403 mg/dienā terapiju ar placebo. Pētījumu plānojums bija gandrīz identisks, ar dažiem izņēmumiem, iekļaujot vidējas devas grupu (1197 mg/dienā) PIPF-004. Abos pētījumos terapiju nozīmēja trīs reizes dienā vismaz 72 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs abos pētījumos bija procentuālās prognozētās forsētās vitālās kapacitātes (FVC) izmaiņas no sākotnējā rādītāja līdz 72. nedēļai. Apvienotajā pētījumā PIPF-004 un PIPF-006 populācijā, kura tika ārstēta, lietojot 2403 mg/dienā, kopā bija 692 pacienti, un sākotnējo prognozēto FVC procentuālo vērtību mediāna bija 73,9% pīrfenidona grupā un 72,0% placebo grupā (diapazons: attiecīgi 50–123%

un 48–138%), un sākotnējo prognozēto oglekļa monoksīda difūzijas kapacitātes (DL<sub>CO</sub>) procentuālo vērtību mediāna bija 45,1% pirfenidona grupā un 45,6% placebo grupā (diapazons: attiecīgi 25–81% un 31–94%). Pētījumā PIPF-004 2,4% pirfenidona grupas pacientu un 2,1% placebo grupas pacientu sākotnējā prognozētā FVC bija < 50%, un/vai sākotnējā prognozētā DL<sub>CO</sub> procentuālā vērtība bija < 35%. Pētījumā PIPF-006 1,0% pirfenidona grupas pacientu un 1,4% placebo grupas pacientu sākotnējā prognozētā FVC bija < 50%, un/vai sākotnējā prognozētā DL<sub>CO</sub> procentuālā vērtība bija < 35%.

Pētījumā PIPF-004 procentuālā prognozētā FVC samazināšanās no sākotnējā rādītāja 72. terapijas nedēļā būtiski samazinājās pacientiem, kuri saņēma pirfenidonu (N=174) salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo (N=174; p=0,001, kategoriju ANCOVA). Pirfenidona terapija arī būtiski pazemināja procentuālās prognozētās FVC samazināšanos no sākotnējā rādītāja 24. nedēļā (p=0,014), 36. nedēļā (p<0,001), 48. nedēļā (p<0,001) un 60. nedēļā (p<0,001). 72. nedēļā procentuālā prognozētā FVC samazināšanos ≥10% no sākotnējā rādītāja (sliekšņa vērtība, kas norāda uz mirstības risku IPF dēļ) novēroja 20% pacientu, kuri saņēma pirfenidonu, salīdzinājumā ar 35%, kuri saņēma placebo (2. tabula).

<b>2. tabula. Procentuālās prognozētās FVC izmaiņu no sākotnējā rādītāja līdz 72. nedēļai kategoriju novērtējums PIPF-004 pētījumā</b>		
	<b>Pirfenidons 2403 mg/dienā (N = 174)</b>	<b>Placebo (N = 174)</b>
Samazināšanās ≥10% vai nāve, vai plaušu transplantācija	35 (20%)	60 (34%)
Samazināšanās mazāk par 10%	97 (56%)	90 (52%)
Samazināšanās nav (FVC izmaiņas >0%)	42 (24%)	24 (14%)

Kaut gan attiecībā uz izmaiņām no sākotnējā rādītāja līdz 72. nedēļai nebija atšķirības noietajā attālumā sešu minūšu iekšas testā (6MWT) pacientiem, kuri saņēma pirfenidonu, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo, atbilstoši iepriekš noteiktajai kategoriju ANCOVA, *ad hoc* analīzē 37% pacientu, kuri saņēma pirfenidonu, uzrādīja ≥50 m samazināšanos attiecībā uz 6MWT distanci, salīdzinājumā ar 47% pacientu, kuri saņēma placebo PIPF-004 pētījumā.

PIPF-006 pētījumā pirfenidona terapija (N=171) nepazemināja procentuālās prognozētās FVC samazināšanos no sākotnējā rādītāja līdz 72. nedēļai salīdzinājumā ar placebo (N=173; p=0,501). Taču pirfenidona terapija pazemināja procentuālās prognozētās FVC samazināšanos 24. nedēļā (p<0,001), 36. nedēļā (p=0,011) un 48. nedēļā (p=0,005). 72. nedēļā FVC samazināšanos ≥10% novēroja 23% pacientu, kuri saņēma pirfenidonu, un 27% pacientu, kuri saņēma placebo (3. tabula).

<b>3. tabula. Procentuālās prognozētās FVC izmaiņu no sākotnējā rādītāja līdz 72. nedēļai kategoriju novērtējums PIPF-006 pētījumā</b>		
	<b>Pirfenidons 2403 mg/dienā (N = 171)</b>	<b>Placebo (N = 173)</b>
Samazināšanās ≥10% vai nāve, vai plaušu transplantācija	39 (23%)	46 (27%)
Samazināšanās mazāk par 10%	88 (52%)	89 (51%)
Samazināšanās nav (FVC izmaiņas >0%)	44 (26%)	38 (22%)

6MWT distances samazināšanās no sākotnējā stāvokļa līdz 72. nedēļai PIPF-006 pētījumā bija ievērojami pazemināta salīdzinājumā ar placebo (p<0,001, kategoriju ANCOVA). Papildus *ad hoc* analīzes ietvaros 6MWT distances samazināšanos ≥50 m novēroja 33% pacientu, kuri saņēma pirfenidonu, salīdzinājumā ar 47% pacientu, kuri saņēma placebo PIPF-006 pētījumā.

PIPF-004 un PIPF-006 pētījumu dzīvildzes apvienotajā analīzē mirstības rādītājs pirfenidona 2403 mg/dienā grupā bija 7,8% salīdzinājumā ar 9,8% placebo grupā (RA 0,77 [95% TI, 0,47–1,28]).

PIPF-016 pētījumā salīdzināja pirfenidona 2403 mg/dienā terapiju ar placebo. Zāles lietoja trīs reizes dienā 52 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs bija procentuālās prognozētās FVC izmaiņas no sākotnējā rādītāja līdz 52. nedēļai. Kopumā 555 pacientiem sākotnējā procentuālā prognozētā FVC un %DL<sub>CO</sub> mediāna bija attiecīgi 68% (diapazons: 48-91%) un 42% (diapazons: 27-170%). Diviem procentiem pacientu procentuālā prognozētā FVC bija mazāka par 50% un 21% pacientu procentuālā prognozētā %DL<sub>CO</sub> bija mazāka par 35% no sākotnējā rādītāja.

PIPF-016 pētījumā procentuālās prognozētās FVC samazināšanās no sākotnējā rādītāja 52. terapijas nedēļā bija būtiski zemāka pacientiem, kuri saņēma pirfenidonu (N=278), salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo (N=277; p<0,000001, kategoriju ANCOVA). Pirfenidona terapija arī būtiski pazemināja procentuālās prognozētās FVC samazināšanos no sākotnējā rādītāja 13. nedēļā (p<0,000001), 26. nedēļā (p<0,000001) un 39. nedēļā (p=0,000002). 52. nedēļā procentuālās prognozētās FVC samazināšanos no sākotnējā rādītāja  $\geq 10\%$  vai nāvi novēroja 17% pacientu, kuri saņēma pirfenidonu, un 32% pacientu, kuri saņēma placebo (4. tabula).

<b>4. tabula. Procentuālās prognozētās FVC izmaiņu no sākotnējā rādītāja līdz 52. nedēļai kategoriju novērtējums PIPF-016 pētījumā</b>		
	<b>Pirfenidons 2403 mg/dienā (N = 278)</b>	<b>Placebo (N = 277)</b>
Samazināšanās $\geq 10\%$ vai nāve	46 (17%)	88 (32%)
Samazināšanās mazāk par 10%	169 (61%)	162 (58%)
Samazināšanās nav (FVC izmaiņas >0%)	63 (23%)	27 (10%)

Noietās distances samazināšanās 6MWT no sākotnējā rādītāja līdz 52. nedēļai bija ievērojami pazemināta pacientiem, kuri saņēma pirfenidonu, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo PIPF-016 pētījumā (p=0,036, kategoriju ANCOVA); 26% pacientu, kuri saņēma pirfenidonu, novēroja 6MWT distances samazināšanos  $\geq 50$  m salīdzinājumā ar 36% pacientu, kuri saņēma placebo.

Iepriekš noteiktā apvienotā PIPF-016, PIPF-004 un PIPF-006 pētījumu analīzē 12. mēnesī jebkura cēloņa mirstība bija nozīmīgi zemāka pirfenidona 2403 mg/dienā grupā (3,5%, 22 no 623 pacientiem), salīdzinājumā ar placebo (6,7%, 42 no 624 pacientiem), izraisot 48% jebkura cēloņa mirstības riska pazemināšanos pirmajos 12 mēnešos (RA 0,52 [95% CI, 0,31–0,87], p=0,0107, *log-rank* tests).

Pētījumā (SP3), kurā piedalījās Japānas pacienti, salīdzināja pirfenidonu 1800 mg/dienā (salīdzināms ar 2403 mg/dienā ASV un Eiropas populācijās PIPF-004/006 pamatojoties uz standartizāciju pēc ķermeņa masas) ar placebo (attiecīgi N=110, N=109). Pirfenidona terapija būtiski pazemināja vitālās kapacitātes (VC) samazināšanos 52. nedēļā (primārais mērķa kritērijs) salīdzinājumā ar placebo (attiecīgi  $-0,09 \pm 0,02$  l, salīdzinot ar  $-0,16 \pm 0,02$  l, p=0,042).

#### *IPF pacienti ar progresējošiem plaušu darbības traucējumiem*

Saskaņā ar apvienotajiem pētījumu PIPF-004, PIPF-006 un PIPF-016 *post hoc* analīžu rezultātiem pacientu populācijā, kuriem bija progresējoša IPF (n = 170) un sākotnējā FVC < 50% un/vai sākotnējā DL<sub>CO</sub> vērtība < 35%, pacientiem, kuri saņēma pirfenidonu (n = 90), salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo (n=80) FVC katru gadu samazinājās par attiecīgi 150,9 ml un 277,6 ml.

52 nedēļas ilgā randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā 2.b fāzes daudzcentru papildpētījumā MA29957 par IPF pacientiem ar progresējošiem plaušu darbības traucējumiem (DL<sub>CO</sub> < 40% no prognozētā) un augstu 3. pakāpes pulmonālas hipertensijas risku, 89 pacientiem, kuri ārstēti ar pirfenidona monoterapiju novērotā FVC samazināšanās bija līdzīga tai, kas tika aprēķināta ar pirfenidona ārstētajiem pacientiem pēc apvienotajiem pētījumu PIPF-004, PIPF-006 un PIPF-016 *post hoc* analīzes rezultātiem.

#### Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus pirfenidonam visās pediātriskās populācijas apakšgrupās IPF indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Lietojot pifrenidona kapsulas ar uzturu, būtiski samazinās  $C_{max}$  (par 50%), un ietekme ir mazāka uz AUC salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā. Pēc vienas 801 mg devas iekšķīgas lietošanas veseliem gados vecākiem pieaugušiem brīvprātīgajiem (50-66 gadus veciem) pēc ēšanas pifrenidona uzsūkšanās palēninājās, bet AUC pēc ēšanas bija aptuveni 80-85% no AUC, kas tika novērots tukšā dūšā. Bioekvivalence tika pierādīta tukšā dūšā, salīdzinot 801 mg tableti ar trim 267 mg kapsulām. Paēdušā stāvoklī 801 mg tablete atbilda bioekvivalences kritērijiem, ņemot vērā AUC mērījumus, salīdzinājumā ar kapsulām, bet  $C_{max}$  90% ticamības intervāls (108,26% – 125,60%) nedaudz pārsniedza standarta bioekvivalences augšējo robežvērtību (90% TI: 80,00% - 125,00%). Uztura ietekme uz perorāli lietota pifrenidona AUC bija līdzīga tablešu un kapsulu zāļu formai. Salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, abu zāļu formu lietošana kopā ar uzturu samazināja pifrenidona  $C_{max}$  – pifrenidona tabletes samazināja  $C_{max}$  nedaudz mazāk (par 40%) nekā pifrenidona kapsulas (par 50%). Pacienti, kuri lietoja zāles pēc ēšanas salīdzinājumā ar grupu, kura lietoja zāles tukšā dūšā, retāk tika novērotas nevēlamās blakusparādības (slikta dūša un reibonis). Tādēļ ir ieteicams lietot pifrenidonu kopā ar uzturu, lai samazinātu sliktas dūšas un reiboņa sastopamību.

Pifrenidona absolūtā biopieejamība cilvēkiem nav noteikta.

### Izkliede

Pifrenidons saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām, galvenokārt ar seruma albumīnu. Kopējā vidējā saistīšanās bija robežās no 50% līdz 58% koncentrācijā, kāda novērota klīniskajos pētījumos (no 1 līdz 100 µg/ml). Vidējais šķietamais perorālais līdzsvara stāvokļa izkļedes tilpums ir aptuveni 70 l, kas norāda, ka pifrenidona izkļiede audos ir neliela.

### Biotransformācija

Aptuveni 70-80% pifrenidona tiek metabolizēti ar CYP1A2 palīdzību, nedaudz iesaistoties citiem CYP izoenzīmiem, ieskaitot CYP2C9, 2C19, 2D6 un 2E1. *In vitro* dati liecina par zināmu farmakoloģiski būtisku galvenā metabolīta (5-karboksi-pifrenidons) aktivitāti koncentrācijās, kas pārsniedz maksimālās koncentrācijas IPF pacientu plazmā. Tas var būt klīniski nozīmīgi pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kuriem 5-karboksipifrenidona iedarbība plazmā ir palielināta.

### Eliminācija

Pifrenidona perorālais klīrenss ir vidēji piesātināms. Daudzkārtēju devu, devu diapazona maiņas pētījumā veseliem gados vecākiem pieaugušajiem, lietojot devas diapazonā no 267 mg līdz 1335 mg trīs reizes dienā, vidējais klīrenss samazinājās par aptuveni 25%, lietojot devas virs 801 mg trīs reizes dienā. Pēc vienas atsevišķas pifrenidona devas lietošanas veseliem gados vecākiem pieaugušajiem vidējais šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods bija aptuveni 2,4 stundas. Aptuveni 80% no perorāli lietotās pifrenidona devas izdalās urīnā 24 stundu laikā. Lielākā daļa pifrenidona izdalās kā 5-karboksi-pifrenidona metabolīts (>95% no tā tiek atgūts), un mazāk kā 1% pifrenidona izdalās urīnā neizmainītā veidā.

### Īpašas pacientu grupas

#### Aknu darbības traucējumi

Pifrenidona un 5-karboksi-pifrenidona metabolīta farmakokinētiku salīdzināja pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B kategorija pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un pacientiem ar normālu aknu darbību. Rezultāti liecināja, ka pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem pēc atsevišķas 801 mg pifrenidona devas (3 x 267 mg kapsula) lietošanas pifrenidona iedarbības palielināšanās vidēji bija 60%. Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem pifrenidons jālieto piesardzīgi, un pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas toksicitātes pazīmes, īpaši, ja pacienti vienlaicīgi saņem zināmu CYP1A2 inhibitoru (skatīt 4.2. un

4.4. apakšpunktu). Pirfenidons ir kontrindicēts smagu aknu darbības traucējumu un aknu slimības terminālā stadijā gadījumos (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

#### Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nenovēroja klīniski būtiskas atšķirības pirfenidona farmakokinētikā salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Pamatviela tiek galvenokārt metabolizēta par 5-karboksi-pirfenidonu. 5-karboksi-pirfenidona vidējais (SN) AUC<sub>0-∞</sub> pacientu grupās ar vidēji smagiem (p = 0,009) un smagiem (p < 0,0001) nieru darbības traucējumiem bija ievērojami lielāks nekā pacientu grupā ar normālu nieru darbību; attiecīgi 100 (26,3) mg•h/l un 168 (67,4) mg•h/l, salīdzinot ar 28,7 (4,99) mg•h/l.

Nieru darbības traucējumu grupa	Statistiskais rādītājs	AUC <sub>0-∞</sub> (mg•hr/l)	
		Pirfenidons	5-karboksi-pirfenidons
Normāla darbība n = 6	Vidējais (SN)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Mediāna (25.-75.)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Viegli traucējumi n = 6	Vidējais (SN)	59,1 (21,5)	49,3 <sup>a</sup> (14,6)
	Mediāna (25.-75.)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Vidēji smagi traucējumi n = 6	Vidējais (SN)	63,5 (19,5)	100 <sup>b</sup> (26,3)
	Mediāna (25.-75.)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Smagi n = 6	Vidējais (SN)	46,7 (10,9)	168 (67,4)
	Mediāna (25.-75.)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

AUC<sub>0-∞</sub> = laukums zem koncentrācijas-laika līknes no nulles līdz bezgalībai.

<sup>a</sup> p vērtība salīdzinājumā ar normu = 1,00 (pāru salīdzinājums ar *Bonferroni*)

<sup>b</sup> p vērtība salīdzinājumā ar normu = 0,009 (pāru salīdzinājums ar *Bonferroni*)

<sup>c</sup> p vērtība salīdzinājumā ar normu < 0,0001 (pāru salīdzinājums ar *Bonferroni*)

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem 5-karboksi-pirfenidona iedarbība palielinājās 3,5 vai vairāk reizes. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nevar izslēgt metabolīta klīniski nozīmīgu farmakodinamisku iedarbību. Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem, kuri saņem pirfenidonu, devas pielāgošana nav nepieciešama. Pirfenidonu jālieto piesardzīgi pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem. Pirfenidona lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl <30ml/min) un nieru slimību terminālā stadijā, kad nepieciešama dialīze (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

Populācijas farmakokinētikas analīze no 4 pētījumiem, kuros piedalījās veseli pacienti vai pacienti ar nieru darbības traucējumiem, un viena pētījuma, kurā piedalījās IPF pacienti, neuzrādīja klīniski būtisku vecuma, dzimuma vai ķermeņa lieluma ietekmi uz pirfenidona farmakokinētiku.

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos aknu masas palielināšanos novēroja pelēm, žurkām un suņiem; bieži kombinācijā ar centrilobulāru aknu šūnu hipertrofiju. Pēc terapijas pārtraukšanas novēroja stāvokļa atjaunošanos sākotnējā līmenī. Kancerogenitātes pētījumos ar žurkām un pelēm novēroja aknu audzēju sastopamības palielināšanos. Šī atrade attiecībā uz aknām ir atbilstoša aknu mikrosomālo enzīmu inducēšanai – iedarbībai, ko nenovēroja pacientiem, kuri saņem pirfenidonu. Uzskata, ka šī atrade nav attiecināma uz cilvēkiem.

Žurkām, kas saņēma 1500 mg/kg/dienā, kas ir 37 reizes lielāka deva salīdzinājumā ar cilvēku devu 2403 mg/dienā, novēroja statistiski nozīmīgu dzemdes audzēju gadījumu skaita palielināšanos. Mehānisma pētījumu rezultāti liecina, ka dzemdes audzēju gadījumi, iespējams, ir saistīti ar

hroniskiem dopamīna mediētiem dzimumhormonu līdzsvara traucējumiem, kas saistīts ar sugai specifisku endokrīnu mehānismu žurkām, kas nav cilvēkiem.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi neliecināja par negatīvu ietekmi uz tēviņu un mātīšu fertilitāti vai postnatālo attīstību žurku pēcnācējiem, un nebija pierādījumu par teratogēnitāti žurkām (1000 mg/kg/dienā) vai trušiem (300 mg/kg/dienā). Dzīvniekiem pirfenidons un/ vai tā metabolīti šķērso placentu, un iespējama pirfenidona un/ vai tā metabolītu uzkrāšanos augļūdeņos. Lietojot lielas devas ( $\geq 450$  mg/kg/dienā), žurkām pagarinājās meklēšanās cikls un bieži bija neregulārs cikls. Lietojot lielas devas ( $\geq 1000$  mg/kg/dienā), žurkām pagarinājās gestācijas periods un samazinājās augļa dzīvotspēja. Pētījumi ar žurkām laktācijas periodā liecina, ka pirfenidons un/vai tā metabolīti izdalās pienā ar iespējamu pirfenidona un/vai tā metabolītu uzkrāšanos pienā.

Pirfenidonam nebija mutagēnas vai genotoksiskas iedarbības standarta testu sērijās, un tas nebija mutagēns, veicot testus UV staru iedarbībā. Veicot testus UV staru iedarbībā, pirfenidonam bija pozitīvs rezultāts fotoklastogēnā testā Ķīnas kāmju plaušu šūnās.

Pēc perorālas pirfenidona lietošanas jūscūciņām un UVA/UVB gaismas iedarbībā jūscūciņām novēroja fototoksicitāti un kairinājumu. Fototoksisko bojājumu smaguma pakāpe samazinājās, lietojot saules aizsarglīdzekli.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Mannīts (E421)  
Kroskarmelozes nātrija sāls  
Povidons  
Mikrokristāliskā celuloze (E460)  
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds  
Nātrija stearilfumarāts

#### Apvalks

Polivinilspirts (daļēji hidrolizēts) (E1203)  
Titāna dioksīds (E171)  
Makrogols (E1521)  
Talks (E553b)

#### 267 mg tablete

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

#### 534 mg tablete

Saulrieta dzeltenā FCF alumīnija laka (E110)

#### 801 mg tablete

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)  
Melnais dzelzs oksīds (E172)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### 6.5. Iepakojuma veids un saturs

Balta, necaurspīdīga augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu un par atvēršanu liecinošu uzskrūvējamu polipropilēna vāciņu vai balts, necaurspīdīgs PVH/PE/PHTFE alumīnija blisteris.

#### Iepakojuma lielumi

##### 267 mg apvalkotās tabletes

###### *Pudele*

1 pudele, kas satur 90 apvalkotās tabletes

###### *Blisteris*

63 apvalkotās tabletes (3 blisteri, katrs satur 21 apvalkoto tableti)

252 apvalkotās tabletes (12 blisteri, katrs satur 21 apvalkoto tableti)

63 x 1 apvalkotā tablete (3 perforēti dozējamo vienību blisteri, katrs satur 21 apvalkoto tableti)

252 x 1 apvalkotā tablete (12 perforēti dozējamo vienību blisteri, katrs satur 21 apvalkoto tableti)

##### 534 mg apvalkotās tabletes

252 apvalkotās tabletes (12 blisteri, katrs satur 21 apvalkoto tableti)

252 x 1 apvalkotā tablete (12 perforēti dozējamo vienību blisteri, katrs satur 21 apvalkoto tableti)

##### 801 mg apvalkotās tabletes

###### *Pudele*

1 pudele, kas satur 90 apvalkotās tabletes

###### *Blisteris*

63 apvalkotās tabletes (3 blisteri, katrs satur 21 apvalkoto tableti)

84 apvalkotās tabletes (4 blisteri, katrs satur 21 apvalkoto tableti)

252 apvalkotās tabletes (12 blisteri, katrs satur 21 apvalkoto tableti)

63 x 1 apvalkotā tablete (3 perforēti dozējamo vienību blisteri, katrs satur 21 apvalkoto tableti)

84 x 1 apvalkotā tablete (4 perforēti dozējamo vienību blisteri, katrs satur 21 apvalkoto tableti)

252 x 1 apvalkotā tablete (12 perforēti dozējamo vienību blisteri, katrs satur 21 apvalkoto tableti)

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## 7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS: 2022. gada 20. jūnijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>



## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Drukātājā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2.apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **• Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošina, lai tirdzniecības uzsākšanas brīdī visi ārsti, kuri varētu nozīmēt pifrenidonu, saņemtu ārstiem paredzēto informāciju, kas satur vismaz:

- zāļu aprakstu (ZA);
- informāciju ārstiem (drošības pārbaudes jautājumu saraksti);
- informāciju pacientiem (LI).

Drošības pārbaudes jautājumu sarakstā par pifrenidone jāiekļauj vismaz šeit norādītie galvenie elementi saistībā ar aknu darbību, zāļu ierosinātu aknu bojājumu un fotosensitivitāti.

### *Aknu darbība, zāļu ierosināts aknu bojājums*

- Pirfenidons ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem un aknu slimību terminālā stadijā.
- Ārstēšanas ar pirfenidonu laikā var paaugstināties transamināžu līmenis serumā.
- Pirms pirfenidona terapijas uzsākšanas un pēc tam regulāri jāveic aknu funkcionālie testi.
- Visiem pacientiem, kuriem novēro aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos, nepieciešama rūpīga novērošana, atbilstoši pielāgojot devu vai terapiju pārtraucot.
- Pacienti, kuriem rodas pazīmes vai simptomi, kas liecina par aknu bojājumu, nekavējoties klīniski jāizvērtē un tiem jāveic aknu funkcionālie testi.

### *Fotosensitivitāte*

- Pacienti jāinformē, ka ir zināms, ka pirfenidona lietošana saistīta ar fotosensitivitātes reakciju, un ka nepieciešams ievērot atbilstošus profilakses pasākumus.
- Pacientiem jānodrošina izvairīties no tiešu saules staru (tai skaitā kalnu saules spuldzes) iedarbības vai samazināt to.
- Pacientiem jānodrošina katru dienu lietot saules aizsarglīdzekli, valkāt apģērbu, kas aizsargā pret saules iedarbību, un izvairīties no citām zālēm, par kurām zināms, ka tās izraisa fotosensitivitāti.

Informācijā ārstiem zāļu izrakstītāji jāaicina ziņot par nopietnām blakusparādībām un klīniski nozīmīgām nevēlamām blakusparādībām (ADR), kas rada īpašu interesi, tai skaitā:

- fotosensitivitātes reakcija un ādas izsitumi;
- novirzes aknu funkcionālajos testos;
- zāļu ierosināts aknu bojājums;
- jebkādas citas klīniski nozīmīgas nevēlamas blakusparādības, pamatojoties uz ārsta viedokli.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pirfenidone axunio 267 mg apvalkotās tabletes  
pirfenidone

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 267 mg pirfenidona.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

Blisteris

63 apvalkotās tabletes

252 apvalkotās tabletes

63 x 1 apvalkotā tablete

252 x 1 apvalkotā tablete

Pudele

90 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/22/1655/002 63 apvalkotās tabletes  
EU/1/22/1655/003 63 x 1 apvalkotā tablete  
EU/1/22/1655/004 252 apvalkotās tabletes  
EU/1/22/1655/011 252 x 1 apvalkotā tablete  
EU/1/22/1655/001 90 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pirfenidone axunio 267 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTĒM  
BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pirfenidone axunio 267 mg apvalkotās tabletes  
pirfenidone

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

axunio Pharma GmbH

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**



**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA****ETIKETE - PUDELE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pirfenidone axunio 267 mg apvalkotās tabletes  
pirfenidone

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 267 mg pirfenidona.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS****4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete  
90 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI****10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

axunio Pharma GmbH  
Van-der-Smissen-Straße 1

22767 Hamburg  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/22/1655/001 90 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA****KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pirfenidone axunio 534 mg apvalkotās tabletes  
pirfenidone

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 534 mg pirfenidona.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur azo krāsvielu.  
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

252 apvalkotās tabletes  
252 x 1 apvalkotā tablete

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI****10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/22/1655/005 252 apvalkotās tabletes  
EU/1/22/1655/006 252 x 1 apvalkotā tablete

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pirfenidone axunio 534 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTĒM  
BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pirfenidone axunio 534 mg apvalkotās tabletes  
pirfenidone

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

axunio Pharma GmbH

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pirfenidone axunio 801 mg apvalkotās tabletes  
pirfenidone

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 801 mg pirfenidona.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

##### Blisteris

63 apvalkotās tabletes

84 apvalkotās tabletes

252 apvalkotās tabletes

63 x 1 apvalkotā tablete

84 x 1 apvalkotā tablete

252 x 1 apvalkotā tablete

##### Pudele

90 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/22/1655/008 63 apvalkotās tabletes  
EU/1/22/1655/009 84 apvalkotās tabletes  
EU/1/22/1655/010 252 apvalkotās tabletes  
EU/1/22/1655/012 63 x 1 apvalkotā tablete  
EU/1/22/1655/013 84 x 1 apvalkotā tablete  
EU/1/22/1655/014 252 x 1 apvalkotā tablete  
EU/1/22/1655/007 90 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pirfenidone axunio 801 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTĒM  
BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pirfenidone axunio 801 mg apvalkotās tabletes

pirfenidone

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

axunio Pharma GmbH

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**



**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA****ETIKETE - PUDELE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pirfenidone axunio 801 mg apvalkotās tabletes  
pirfenidone

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 801 mg pirfenidona.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS****4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

90 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI****10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

axunio Pharma GmbH

Van-der-Smissen-Straße 1  
22767 Hamburg  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/22/1655/007 90 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

**Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**  
**Pirfenidone axunio 267 mg apvalkotās tabletes**  
**Pirfenidone axunio 534 mg apvalkotās tabletes**  
**Pirfenidone axunio 801 mg apvalkotās tabletes**  
pirfenidone

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Pirfenidone axunio un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Pirfenidone axunio lietošanas
3. Kā lietot Pirfenidone axunio
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Pirfenidone axunio
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

## **1. Kas ir Pirfenidone axunio un kādam nolūkam to lieto**

Pirfenidone axunio satur aktīvo vielu pirfenidonu, un to lieto idiopātiskās plaušu fibrozes (IPF) ārstēšanai pieaugušajiem.

IPF ir slimība, kuras laikā audi plaušās laika gaitā pietūkst un rētojas, kā rezultātā ir grūti dziļi ievilkst elpu. Tas apgrūtina plaušu normālu funkcionēšanu. Pirfenidone axunio palīdz samazināt rētaudu veidošanos un pietūkumu plaušās, un palīdz Jums labāk elpot.

## **2. Kas Jums jāzina pirms Pirfenidone axunio lietošanas**

**Nelietojiet Pirfenidone axunio šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret pirfenidonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums, iepriekš lietojot pirfenidonu, ir bijusi angioedēma, ieskaitot tādus simptomus kā sejas, lūpu un/vai mēles pietūkums, kas var būt saistīti ar apgrūtinātu elpošanu vai sēkšanu;
- ja Jūs lietojat zāles fluvoksamīnu (lieto depresijas un obsesīvu kompulsīvu traucējumu [OKT] ārstēšanai);
- ja Jums ir smaga aknu slimība vai aknu slimība terminālā stadijā;
- ja Jums ir smaga nieru slimība vai nieru slimība terminālā stadijā, kad nepieciešama dialīze.

Ja uz Jums attiecas kaut kas no iepriekš minētā, nelietojiet Pirfenidone axunio. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Pirfenidone axunio lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Lietojot Pirfenidone axunio, Jums var paaugstināties jutība pret saules gaismu (fotosensitivitātes reakcija). Lietojot Pirfenidone axunio, izvairieties no saules (tai skaitā sauļošanās solārijā). Katru dienu lietojiet saules aizsarglīdzekli un nosedziet atklātas ķermeņa virsmas, lai mazinātu saules staru ietekmi (skatīt 4. punktu, Iespējamās blakusparādības).
- Jūs nedrīkstat lietot citas zāles, piemēram, tetraciklīna grupas antibiotiskos līdzekļus (doksiciklīns), kas var paaugstināt Jūsu jutību pret saules gaismu.
- Jums jāinformē ārsts, ja Jums ir nieru darbības traucējumi.
- Jums jāinformē ārsts, ja Jums ir viegli un vidēji smagi aknu darbības traucējumi.

- Pirms Pirfenidone axunio terapijas un tās laikā Jums jāpārtrauc smēķēšana. Cigarešu smēķēšana var samazināt Pirfenidone axunio iedarbību.
- Pirfenidone axunio var izraisīt reiboni un nogurumu. Ievērojiet piesardzību, ja Jums jāpiedalās aktivitātēs, kur jābūt modram un koordinētam.
- Pirfenidone axunio var izraisīt ķermeņa masas zudumu. Lietojot šīs zāles, ārsts sekos Jūsu ķermeņa masas izmaiņām.
- Saistībā ar pirfenidona terapiju, ziņots par Stīvensa-Džonsona sindroma, toksiskas epidermas nekrolīzes un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*DRESS*) gadījumiem. Ja Jūs ievērojat jebkādu no 4. punktā aprakstītajiem simptomiem, kas saistīti ar šīm nopietnajām ādas reakcijām, pārtrauciet Pirfenidone axunio lietošanu un nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību.

Pirfenidone axunio var izraisīt nopietnus aknu bojājumus un daži gadījumi ir bijuši ar letālu iznākumu. Jums būs jāveic asins analīzes pirms Pirfenidone axunio lietošanas uzsākšanas un katru mēnesi pirmo 6 mēnešu laikā, un pēc tam ik pēc 3 mēnešiem, kamēr Jūs lietojat šīs zāles, lai pārbaudītu, vai labi darbojas Jūsu aknas. Ir svarīgi veikt šīs regulārās asins analīzes visu laiku, kamēr lietojat Pirfenidone axunio.

### **Bērni un pusaudži**

Nedodiet Pirfenidone axunio bērniem un pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem.

### **Citas zāles un Pirfenidone axunio**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Tas ir īpaši svarīgi, ja lietojat šeit norādītās zāles, jo tās var izmainīt Pirfenidone axunio iedarbību.

Zāles, kas var pastiprināt Pirfenidone axunio blakusparādības:

- enoksacīns (antibiotisks līdzeklis);
- ciprofloksacīns (antibiotisks līdzeklis);
- amidarons (lieto atsevišķu sirds slimību ārstēšanai);
- propafenons (lieto atsevišķu sirds slimību ārstēšanai);
- fluvoksamīns (lieto depresijas un obsesīvu kompulsīvu traucējumu (OKT) ārstēšanai).

Zāles, kas var pasliktināt Pirfenidone axunio iedarbību:

- omeprazols (lieto gremošanas traucējumu, gastroezofageālā atvērta slimības ārstēšanai);
- rifampicīns (antibiotisks līdzeklis).

### **Pirfenidone axunio kopā ar uzturu un dzērienu**

Lietojot šīs zāles, nedzeriet greipfrūtu sulu. Greipfrūti var samazināt Pirfenidone axunio iedarbību.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Piesardzības nolūkā ir ieteicams nelietot Pirfenidone axunio, ja esat grūtniece, plānojat grūtniecību vai domājat, ka Jums ir grūtniecība, jo iespējamie riski nedzimušam bērnam nav zināmi.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, vai plānojat barot bērnu ar krūti, pirms Pirfenidone axunio lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Nav zināms, vai Pirfenidone axunio nokļūst mātes pienā, tādēļ, ja Jūs izlemsiet barot bērnu ar krūti, ārsts izvērtēs šo zāļu izraisīto risku un sniegto ieguvumu barošanas laikā ar krūti.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus, ja pēc Pirfenidone axunio lietošanas jūtat reibumu vai nogurumu.

### **Pirfenidone axunio satur nātriju**

Pirfenidone axunio satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **Pirfenidone axunio 534 mg apvalkotās tabletes satur azokrāsvielas**

Pirfenidone axunio var izraisīt alerģiskas reakcijas.

### 3. Kā lietot Pirfenidone axunio

Ārstēšana ar Pirfenidone axunio jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi IPF diagnosticēšanā un ārstēšanā.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Zāles Jums parasti nozīmēs, palielinot devu šādā veidā:

- pirmās 7 dienas lietojiet 267 mg devu (1 dzeltenā tablete) 3 reizes dienā kopā ar ēdienu (kopā 801 mg/dienā);
- no 8. līdz 14. dienai lietojiet 534 mg devu (2 dzeltenās tabletes vai 1 oranžā tablete) 3 reizes dienā kopā ar ēdienu (kopā 1602 mg/ dienā);
- sākot no 15. dienas (uzturošā deva), lietojiet 801 mg devu (3 dzeltenās tabletes vai 1 brūnā tablete) 3 reizes dienā kopā ar ēdienu (kopā 2403 mg/ dienā).

Ieteicamā Pirfenidone axunio uzturošā dienas deva ir 801 mg (3 dzeltenās tabletes vai 1 brūnā tablete) trīs reizes dienā kopā ar ēdienu, sasniedzot kopā 2403 mg/dienā.

Norijiet tabletes veselās, uzdzerot ūdeni, ēdienreizes laikā vai pēc tās, lai samazinātu blakusparādību, piemēram, sliktas dūšas un reiboņa, risku. Ja simptomi saglabājas, konsultējieties ar ārstu.

#### Devas samazināšana blakusparādību dēļ

Ārsts var samazināt Jūsu devu, ja Jums ir kādas blakusparādības, piemēram, kuņģa darbības traucējumi, jebkāda ādas reakcija uz saules gaismu vai kalnu saules spuldzēm, vai arī nozīmīgas aknu enzīmu līmeņa izmaiņas.

#### **Ja esat lietojis Pirfenidone axunio vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis vairāk tablešu nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai tuvāko slimnīcu un ņemiet zāles līdzī.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Pirfenidone axunio**

Ja esat aizmirsis lietot devu, lietojiet to, tiklīdz atcerieties. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ievērojiet vismaz 3 stundu intervālu starp devām. Nelietojiet vairāk tablešu dienā nekā Jums nozīmētā dienas deva.

#### **Ja pārtraucat lietot Pirfenidone axunio**

Dažos gadījumos ārsts Jums var ieteikt pārtraukt Pirfenidone axunio lietošanu. Ja kāda iemesla dēļ Jūs pārtraucat Pirfenidone axunio lietošanu ilgāk par 14 dienām pēc kārtas, ārsts atsāks Jūsu terapiju ar 267 mg 3 reizes dienā, pakāpeniski palielinot devu līdz 801 mg 3 reizes dienā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

### 4. Iespējamās blakusparādības

Pārtrauciet lietot Pirfenidone axunio un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības, ja pamanāt kādu no šiem simptomiem vai pazīmēm:

- Sejas, lūpu un/vai mēles pietūkums, nieze, nātrene, apgrūtināta elpošana vai sēkšana, vai vājuma sajūta, kas ir angioedēmas, nopietnas alerģiskas reakcijas vai anafilakses pazīmes;
- Acu vai ādas dzelti vai tumšas krāsas urīnu, iespējams, kopā ar ādas niezi, sāpes vēdera augšējā labajā kvadrantā, ēstgribas zudumu, asiņošanu vai vieglāku zilumu rašanos nekā parasti, vai noguruma sajūtu. Tās var būt patoloģiskas aknu darbības pazīmes un liecināt par aknu bojājumu, kas ir retāka Pirfenidone axunio blakusparādība;
- Sarkanīgi, virs ādas nepacelti vai gredzenveida plankumi uz ķermeņa, bieži ar pūšļiem centrā, ādas lobīšanās, čūlas mutes dobumā, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs. Pirms šo nopietno ādas izsitumu rašanās var būt drudzis un gripai līdzīgi simptomi (Stīvensa-Džonsona sindromu vai toksisku epidermas nekrolīzi).

- Plaši izsitumi, augsta ķermeņa temperatūra un palielināti limfmezgli (DRESS sindroms vai zāļu izraisīts hipersensitivitātes sindroms).

### Citas iespējamās blakusparādības

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, pastāstiet to ārstam.

**Ļoti bieži** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- rīkles vai elpceļu infekcijas, kas pāriet uz plaušām, un/vai sinusīts;
- slikta dūša;
- kuņģa darbības traucējumi, piemēram, skābes atviltis, vemšana un aizcietējums;
- caureja;
- gremošanas traucējumi vai kuņģa darbības traucējumi;
- ķermeņa masas zudums;
- samazināta ēstgriba;
- miega traucējumi;
- nogurums;
- reibonis;
- galvassāpes;
- elpas trūkums;
- klepus;
- sāpes locītavās.

**Bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- urīnpūšļa infekcijas;
- miegainības sajūta;
- garšas izjūtas izmaiņas;
- karstuma viļņi;
- kuņģa darbības traucējumi, piemēram, vēdera uzpūšanās, sāpes un diskomforts vēdera apvidū, dedzināšana pakrūtē un gāzu izdalīšanās;
- asins analīzes var uzrādīt paaugstinātu aknu enzīmu līmeni;
- ādas reakcijas pēc uzturēšanās saulē vai pēc saules spuldžu lietošanas;
- ādas bojājumi, piemēram, nieze, apsārtums vai apsarkums, sausa āda, izsitumi uz ādas;
- muskuļu sāpes;
- vājuma vai pazeminātas enerģijas sajūta;
- sāpes krūšu apvidū;
- saules apdegums.

**Retāk** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- pazemināts nātrija līmenis asinīs. Tas var radīt galvassāpes, reiboni, apjukumu, vājumu, muskuļu krampjus vai sliktu dūšu un vemšanu;
- asins analīzes var uzrādīt balto asins šūnu skaita samazināšanos.

### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Pirfenidone axunio

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles marķējuma, blistera un kastītes pēc “Derīgs līdz” vai “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Pirfenidone axunio satur

#### 267 mg tablete

Aktīvā viela ir pirfenidons. Katra apvalkotā tablete satur 267 mg pirfenidona.

Citas sastāvdaļas ir: mannīts, kroskarmelozes nātrija sāls, povidons, mikrokristāliskā celuloze, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, nātrija stearilfumarāts.

Apvalka sastāvs: daļēji hidrolizēts polivinilspirts (E1203), titāna dioksīds (E171), makrogols 3350 (E1521), talks (E553b) un dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

#### 534 mg tablete

Aktīvā viela ir pirfenidons. Katra apvalkotā tablete satur 534 mg pirfenidona.

Citas sastāvdaļas ir: mannīts, kroskarmelozes nātrija sāls, povidons, mikrokristāliskā celuloze, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, nātrija stearilfumarāts.

Apvalka sastāvs: daļēji hidrolizēts polivinilspirts (E1203), titāna dioksīds (E171), makrogols 3350 (E1521), talks (E553b) un saulrieta dzeltenā FCF alumīnija laka (E110).

#### 801 mg tablete

Aktīvā viela ir pirfenidons. Katra apvalkotā tablete satur 801 mg pirfenidona.

Citas sastāvdaļas ir: mannīts, kroskarmelozes nātrija sāls, povidons, mikrokristāliskā celuloze, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, nātrija stearilfumarāts.

Apvalka sastāvs: daļēji hidrolizēts polivinilspirts (E1203), titāna dioksīds (E171), makrogols 3350 (E1521), talks (E553b), sarkanais dzelzs oksīds (E172) un melnais dzelzs oksīds (E172).

### Pirfenidone axunio ārējais izskats un iepakojums

#### 267 mg tablete

Pirfenidone axunio 267 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, ovālas, abpusēji izliktas apvalkotās tabletes ar iespaidumu "LP2" vienā pusē un gludu otru pusi.

Pirfenidone axunio 267 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas pudeles iepakojumā, kas satur vienu pudeli ar 90 apvalkotajām tabletēm, blisteriepakojumos, kas satur 63 vai 252 apvalkotās tabletes, un perforētos dozējamu vienību blisteriepakojumos, kas satur 63 x 1 vai 252 x 1 apvalkoto tableti.

#### 534 mg tablete

Pirfenidone axunio 534 mg apvalkotās tabletes ir oranžas, ovālas, abpusēji izliktas apvalkotās tabletes ar iespaidumu "LP5" vienā pusē un gludu otru pusi.

Pirfenidone axunio 534 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas blisteriepakojumos, kas satur 252 apvalkotās tabletes, un perforētos dozējamu vienību blisteriepakojumos, kas satur 252 x 1 apvalkoto tableti.

#### 801 mg tablete

Pirfenidone axunio 801 mg apvalkotās tabletes ir brūnas, ovālas, abpusēji izliktas apvalkotās tabletes ar iespaidumu "LP8" vienā pusē un gludu otru pusi.

Pirfenidone axunio 801 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas pudeles iepakojumā, kas satur vienu pudeli ar 90 apvalkotajām tabletēm, blisteriepakojumos, kas satur 63, 84 vai 252 apvalkotās tabletes, un perforētos dozējamu vienību blisteriepakojumos, kas satur 63 x 1, 84 x 1 vai 252 x 1 apvalkoto tableti.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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



## **Ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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

## **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.