

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pirfenidone axunio 267 mg tabletki powlekane  
Pirfenidone axunio 534 mg tabletki powlekane  
Pirfenidone axunio 801 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 267 mg pirfenidonu.  
Każda tabletki powlekana zawiera 534 mg pirfenidonu.  
Każda tabletki powlekana zawiera 801 mg pirfenidonu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Pirfenidone axunio 267 mg tabletki powlekane są żółte, owalne, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym napisem „LP2” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie, o wymiarach w przybliżeniu 13,2 x 6,4 mm.

Pirfenidone axunio 534 mg tabletki powlekane są pomarańczowe, owalne, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym napisem „LP5” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie, o wymiarach w przybliżeniu 16,1 x 8,1 mm.

Pirfenidone axunio 801 mg tabletki powlekane są brązowe, owalne, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym napisem „LP8” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie, o wymiarach w przybliżeniu 20,1 x 9,4 mm.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Pirfenidone axunio jest wskazany w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (ang. idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) u osób dorosłych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Pirfenidone axunio powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz specjalista posiadający doświadczenie w zakresie diagnostyki i leczenia idiopatycznego włóknienia płuc.

#### Dawkowanie

##### Dorośli

We wstępnym okresie leczenia dawkę należy stopniowo zwiększać do zalecanej dawki dobowej wynoszącej 2403 mg na dobę w ciągu 14 dni w następujący sposób:

- Od 1. do 7. dnia: dawka 267 mg podawana trzy razy na dobę (801 mg/dobę)
- Od 8. do 14. dnia: dawka 534 mg podawana trzy razy na dobę (1602 mg/dobę)
- Od 15. dnia: dawka 801 mg podawana trzy razy na dobę (2403 mg/dobę)

Zalecana dawka dobowy produktu Pirfenidone axunio stosowana w leczeniu podtrzymującym to 801 mg trzy razy na dobę z pokarmem, łącznie 2403 mg/dobę.

Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 2403 mg/dobę (patrz punkt 4.9).

Pacjenci, u których leczenie pirfenidonem zostanie przerwane na okres 14 kolejnych dni lub dłużej, powinni ponownie rozpocząć leczenie od 2-tygodniowego okresu stopniowego dostosowywania dawki do zalecanej dawki dobowej.

W przypadku przerwania leczenia na okres krótszy niż kolejnych 14 dni można przywrócić uprzednio stosowaną zalecaną dawkę dobową bez okresu ustalania dawki.

#### Dostosowanie dawki i inne ustalenia dotyczące bezpiecznego stosowania

##### Zdarzenia dotyczące żołądka i jelit

Pacjentom z nietolerancją leczenia z powodu niepożądanych działań ze strony układu pokarmowego należy przypomnieć, że produkt leczniczy należy przyjmować z pokarmem. Jeśli objawy nie ustąpią, dawkę pirfenidonu można zmniejszyć do 267 mg – 534 mg podawanych dwa do trzech razy na dobę z pokarmem z ponownym zwiększeniem do zalecanej dawki dobowej w zależności od tolerancji leczenia. Jeśli objawy utrzymują się, pacjentom można zalecić przerwanie leczenia na okres jednego do dwóch tygodni, aż objawy ustąpią.

##### Reakcja nadwrażliwości na światło lub wysypka

Pacjentom, u których występuje łagodna do umiarkowanej reakcja nadwrażliwość na światło lub wysypka, należy przypomnieć o stosowaniu filtra przeciwsłonecznego w ciągu dnia i unikaniu ekspozycji na słońce (patrz punkt 4.4). Dawkę pirfenidonu można zmniejszyć do 801 mg na dobę (267 mg trzy razy na dobę). Jeśli wysypka nie ustąpi po 7 dniach, należy przerwać stosowanie pirfenidonu na 15 dni i ponownie zwiększyć dawkę do zalecanej dawki dobowej w taki sam sposób, jak w okresie stopniowego zwiększania dawki.

Pacjentom, u których wystąpią ciężkie reakcje nadwrażliwości na światło lub wysypka, należy zalecić przerwanie leczenia i konsultację z lekarzem (patrz punkt 4.4). Po ustąpieniu wysypki pirfenidon może być ponownie wprowadzony pod nadzorem lekarza, ze zwiększaniem dawki do zalecanej dawki dobowej.

##### Czynność wątroby

W przypadku istotnego zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej i (lub) asparaginowej (AlAT/AspAT), ze zwiększonym lub niezwiększonym stężeniem bilirubiny, należy dostosować dawkę pirfenidonu lub przerwać leczenie zgodnie z wytycznymi wymienionymi w punkcie 4.4.

#### Szczególne populacje

##### Osoby w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 5.2).

##### Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (klasa A i B w klasyfikacji Childa-Pugha). Ponieważ jednak stężenie pirfenidonu w osoczu u niektórych osób z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego może być podwyższone, należy zachować ostrożność podczas stosowania pirfenidonu w tej populacji. Leczenia pirfenidonem nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby lub krańcową niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

##### Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym. Pirfenidon należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z umiarkowanymi ( $Cl_{kr}$  30-50 ml/min) zaburzeniami czynności nerek. Leczenia pirfenidonem nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek ( $Cl_{kr} < 30$  ml/min) lub krańcową niewydolnością nerek wymagającą dializoterapii (patrz punkty 4.3 i 5.2).

##### Dzieci i młodzież

Stosowanie pirfenidonu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w idiopatycznym włóknieniu płuc.

### Sposób podawania

Produkt Pirfenidone axunio przeznaczony jest do stosowania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą i przyjmować z pokarmem, aby ograniczyć możliwość wystąpienia nudności i zawrotów głowy (patrz punkty 4.8 i 5.2).

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Obrzęk naczynioruchowy podczas stosowania pirfenidonu w wywiadzie (patrz punkt 4.4).
- Jednoczesne stosowanie fluwoksaminy (patrz punkt 4.5).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub krańcowa niewydolność wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).
- Ciężka niewydolność nerek ( $Cl_{kr} < 30$  ml/min) lub krańcowa niewydolność nerek wymagająca dializoterapii (patrz punkty 4.2 i 5.2).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Czynność wątroby

Zwiększenie aktywności aminotransferaz zgłaszano u pacjentów leczonych pirfenidonem. Testy oceny czynności wątroby (aktywność AlAT, aktywność AspAT i stężenie bilirubiny) należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia pirfenidonem, raz w miesiącu przez pierwszych 6 miesięcy, a następnie co 3 miesiące (patrz punkt 4.8).

Jeśli po włączeniu leczenia pirfenidonem dojdzie do  $> 3$  do  $< 5$ -krotnego zwiększenia aktywności aminotransferazy powyżej górnej granicy normy bez zwiększenia stężenia bilirubiny oraz bez wystąpienia przedmiotowych lub podmiotowych objawów polekowego uszkodzenia wątroby, należy wykluczyć inne przyczyny i ściśle monitorować stan pacjenta. Należy rozważyć odstawienie innych leków działających toksycznie na wątrobę. Jeśli jest to właściwe z klinicznego punktu widzenia, należy zmniejszyć dawkę pirfenidonu lub przerwać stosowanie leku. Gdy wyniki testów wątrobowych powrócą do normy, można ponownie zwiększyć dawkę pirfenidonu do zalecanej dawki dobowej, jeśli będzie tolerowana.

#### Polekowe uszkodzenie wątroby

Niezbyt często zwiększenie aktywności AspAT i AlAT przebiegało z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki ciężkiego, polekowego uszkodzenia wątroby, w tym pojedyncze przypadki zakończone zgonem (patrz punkt 4.8).

Oprócz zalecanego regularnego monitorowania czynności wątroby, należy wykonać szybką ocenę stanu klinicznego i testy czynności wątroby u pacjentów z objawami wskazującymi na uszkodzenie wątroby, takimi jak uczucie zmęczenia, jadłowstręt, uczucie dyskomfortu w prawej górnej części brzucha, ciemne zabarwienie moczu lub żółtaczka.

Jeśli dojdzie do  $> 3$  do  $< 5$ -krotnego zwiększenia aktywności aminotransferazy powyżej górnej granicy normy i wystąpi hiperbilirubinemia lub kliniczne przedmiotowe lub podmiotowe objawy wskazujące na uszkodzenie wątroby, należy trwale przerwać stosowanie pirfenidonu i nie wprowadzać leku ponownie.

Jeśli dojdzie do  $\geq 5$ -krotnego zwiększenia aktywności aminotransferazy powyżej górnej granicy normy, należy trwale przerwać stosowanie pirfenidonu i nie wprowadzać leku ponownie.

#### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym (klasa B w klasyfikacji Childa-Pugha) ekspozycja na pirfenidon zwiększyła się o 60%. Należy zachować ostrożność podczas stosowania pirfenidonu u pacjentów z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (klasa A i B w klasyfikacji Childa-Pugha) z uwagi na możliwość zwiększonej ekspozycji na pirfenidon. Należy prowadzić ścisłą obserwację pacjentów pod

kątem objawów toksyczności, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania znanego inhibitora CYP1A2 (patrz punkty 4.5 i 5.2). Ponieważ nie oceniano wpływu pirfenidonu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nie wolno stosować tego produktu u tych pacjentów (patrz punkt 4.3).

#### Reakcja nadwrażliwości na światło i wysypka

W czasie leczenia pirfenidonem należy unikać bezpośredniej ekspozycji na światło słoneczne (także w solarium) lub maksymalnie ją ograniczyć. Pacjentów należy poinstruować, aby stosowali filtr przeciwsłoneczny, nosili odzież zabezpieczającą przed ekspozycją na słońce i unikali innych produktów leczniczych wywołujących nadwrażliwość na światło. Pacjentów należy pouczyć o potrzebie zgłoszenia objawów reakcji nadwrażliwości na światło lub wysypki lekarzowi prowadzącemu. Ciężkie reakcje nadwrażliwości na światło występują niezbyt często. W przypadkach reakcji nadwrażliwości na światło o nasileniu lekkim do ciężkiego lub wysypki konieczne może być dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2).

#### Ciężkie reakcje skórne

Po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego pirfenidon do obrotu w związku z jego stosowaniem zgłaszano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznej martwicy rozplywnej naskórka oraz reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespołu DRESS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące te reakcje, należy natychmiast odstawić produkt leczniczy Pirfenidone axunio. Jeśli podczas stosowania pirfenidonu u pacjenta wystąpi zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica rozplywna naskórka lub zespół DRESS, nie wolno ponownie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Pirfenidone axunio i należy je trwale przerwać.

#### Obrzęk naczynioruchowy / Anafilaksja

Istnieją doniesienia o przypadkach obrzęku naczynioruchowego (niekiedy ciężkiego) z objawami takimi jak obrzęk twarzy, warg i (lub) języka, które mogą być związane z trudnościami w oddychaniu lub świszczącym oddechem, związanych ze stosowaniem pirfenidonu w okresie po dopuszczeniu do obrotu. Otrzymano również zgłoszenia o występowaniu reakcji anafilaktycznych. Dlatego pacjenci, u których wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy obrzęku naczynioruchowego lub ciężkich reakcji alergicznych po podaniu pirfenidonu powinni natychmiast przerwać leczenie. Postępowanie u pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym lub ciężkimi reakcjami alergicznymi powinno być zgodne z przyjętym standardem opieki. Nie wolno stosować pirfenidonu u pacjentów, u których w wywiadzie wystąpił obrzęk naczynioruchowy lub nadwrażliwość w związku z pirfenidonem (patrz punkt 4.3).

#### Zawroty głowy

U pacjentów leczonych pirfenidonem zgłaszano zawroty głowy. Dlatego pacjenci powinni wiedzieć, jak reagują na ten produkt leczniczy zanim rozpoczną działania wymagające czujności lub koordynacji ruchowej (patrz punkt 4.7). W badaniach klinicznych u większości pacjentów zgłaszających zawroty głowy doszło do jednego takiego zdarzenia i większość zdarzeń ustępowała po średnio 22 dniach. Jeśli zawroty głowy nie ustępują lub nasilają się, konieczne może być dostosowanie dawki lub nawet przerwanie leczenia pirfenidonem.

#### Zmęczenie

U pacjentów leczonych pirfenidonem obserwowano zmęczenie. Dlatego pacjenci powinni wiedzieć, jak reagują na ten produkt leczniczy zanim rozpoczną działania wymagające czujności lub koordynacji ruchowej (patrz punkt 4.7).

#### Utrata masy ciała

U pacjentów leczonych pirfenidonem zgłaszano utratę masy ciała (patrz punkt 4.8). Lekarze powinni kontrolować masę ciała pacjentów i – gdy jest to wskazane – zachęcić do zwiększenia spożycia kalorii w przypadkach, kiedy utrata masy ciała jest klinicznie istotna.

## Hiponatremia

U pacjentów leczonych pirfenidonem zgłaszano hiponatremię (patrz punkt 4.8). Ponieważ objawy hiponatremii mogą być subtelne i mogą być maskowane przez jednocześnie występujące choroby, zaleca się regularne monitorowanie odpowiednich parametrów laboratoryjnych, zwłaszcza w przypadku wystąpienia sugestywnych objawów przedmiotowych i podmiotowych, takich jak nudności, ból głowy lub zawroty głowy.

## Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

## Pirfenidone axunio 534 mg tabletki powlekane

Produkt leczniczy zawiera barwniki azowe, które mogą powodować reakcje alergiczne.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

W przybliżeniu 70–80% pirfenidonu jest metabolizowane przez CYP1A2, a inne izoenzymy CYP, takie jak CYP2C9, 2C19, 2D6 i 2E1, uczestniczą w tym metabolizmie w mniejszym stopniu.

Spożywanie soku grejfrutowego prowadzi do zahamowania CYP1A2, należy więc tego unikać w czasie leczenia pirfenidonem.

## Fluwoksamina i inhibitory CYP1A2

W badaniu fazy I jednoczesne stosowanie pirfenidonu i fluwoksaminy (silnego inhibitora CYP1A2 o hamującym wpływie na inne izoenzymy CYP [CYP2C9, 2C19 i 2D6]) doprowadziło do czterokrotnego wzrostu ekspozycji na pirfenidon u osób niepalących.

Pirfenidon jest przeciwwskazany u pacjentów stosujących jednocześnie fluwoksaminę (patrz punkt 4.3). Przed rozpoczęciem stosowania pirfenidonu należy przerwać leczenie fluwoksaminą oraz unikać stosowania tego leku w czasie leczenia pirfenidonem ze względu na zmniejszony klirens pirfenidonu. Podczas leczenia pirfenidonem należy unikać stosowania innych leków, które są inhibitorami zarówno CYP1A2, jak i jednego lub kilku innych izoenzymów CYP biorących udział w metabolizmie pirfenidonu (np. CYP2C9, 2C19, 2D6).

Ekstrapolacje wyników badań *in vitro* oraz *in vivo* wskazują, że silne i selektywne inhibitory CYP1A2 (np. enoksacyna) mogą zwiększać ekspozycję na pirfenidon dwu-, a nawet czterokrotnie. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania pirfenidonu i silnego, selektywnego inhibitora CYP1A2, dawkę pirfenidonu należy zmniejszyć do 801 mg na dobę (267 mg trzy razy na dobę). Należy prowadzić ciągłą obserwację pacjentów, czy nie występują u nich działania niepożądane związane ze stosowaniem pirfenidonu. W razie konieczności należy przerwać leczenie pirfenidonem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie pirfenidonu i 750 mg cyprofloksacyny (umiarkowanego inhibitora CYP1A2) spowodowało zwiększenie ekspozycji na pirfenidon o 81%. W przypadku konieczności przyjmowania cyprofloksacyny w dawce 750 mg dwa razy na dobę, dawkę pirfenidonu należy zmniejszyć do 1602 mg na dobę (534 mg trzy razy na dobę). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania pirfenidonu i cyprofloksacyny w dawce 250 mg lub 500 mg raz lub dwa razy na dobę.

Pirfenidon należy stosować ostrożnie u pacjentów leczonych innymi umiarkowanymi inhibitorami CYP1A2 (np. amiodaronem, propafenonem).

Szczególną ostrożność należy zachować również podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP1A2 z silnymi inhibitorami jednego lub kilku izoenzymów CYP biorących udział w metabolizmie pirfenidonu, takich jak CYP2C9 (np. amiodaron, flukonazol), 2C19 (np. chloramfenikol) i 2D6 (np. fluoksetyna, paroksetyna).

## Palenie tytoniu i induktory CYP1A2

W badaniu fazy 1 dotyczącym interakcji oceniono wpływ palenia tytoniu (induktor CYP1A2) na farmakokinetykę pirfenidonu. Ekspozycja na pirfenidon u palaczy wyniosła 50% ekspozycji obserwowanej u osób niepalących. Palenie tytoniu może pobudzać wytwarzanie enzymów wątrobowych, zwiększając w ten sposób klirens produktu leczniczego i zmniejszając ekspozycję. Na podstawie obserwowanego związku pomiędzy paleniem tytoniu i jego potencjalnym wpływem na pobudzenie CYP1A2 należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP1A2, w tym palenia tytoniu, podczas leczenia pirfenidonem. Pacjentów należy zachęcać, aby przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia pirfenidonem przerwali stosowanie silnych induktorów CYP1A2 oraz zaprzestali palenia tytoniu.

Jednoczesne stosowanie umiarkowanie silnych induktorów CYP1A2 (np. omeprazol) może teoretycznie doprowadzić do zmniejszenia stężenia pirfenidonu w osoczu.

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych działających jako silne induktory zarówno CYP1A2, jak i innych izoenzymów CYP biorących udział w metabolizmie pirfenidonu (np. ryfampicyna), może doprowadzić do znacznego obniżenia stężenia pirfenidonu w osoczu. Należy unikać stosowania tych produktów leczniczych, kiedy to możliwe.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania pirfenidonu u kobiet w ciąży.

U zwierząt dochodzi do przenikania pirfenidonu i (lub) jego metabolitów przez łożysko z możliwością gromadzenia pirfenidonu i (lub) jego metabolitów w płynie owodniowym.

Podczas stosowania dużych dawek ( $\geq 1\ 000$  mg/kg mc./dobę) u szczurów wykazano wydłużenie czasu ciąży i zmniejszenie przeżywalności płodów.

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania pirfenidonu w okresie ciąży.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pirfenidon lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dostępne dane farmakokinetyczne u zwierząt wskazują na przenikanie pirfenidonu i (lub) jego metabolitów do mleka z możliwością gromadzenia pirfenidonu i (lub) jego metabolitów w mleku (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie pirfenidonem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia pirfenidonem dla matki.

##### Płodność

W badaniach przedklinicznych nie obserwowano niepożądanego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Pirfenidon może wywoływać zawroty głowy i zmęczenie, co może w umiarkowanym stopniu wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, dlatego pacjenci powinni zachować ostrożność prowadząc pojazdy lub obsługując maszyny, jeśli wystąpią u nich wspomniane objawy.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas badań klinicznych, w czasie których pirfenidon stosowano w dawce 2 403 mg/dobę w porównaniu z placebo, były: nudności (32,4% w porównaniu z 12,2%), wysypka (26,2% w porównaniu z 7,7%), biegunka (18,8% w porównaniu z 14,4%), zmęczenie (18,5% w porównaniu z 10,4%), niestrawność (16,1% w porównaniu z 5,0%),

zmniejszenie apetytu (20,7% w porównaniu z 8,0%), ból głowy (10,1% w porównaniu z 7,7%) oraz reakcja nadwrażliwości na światło (9,3% w porównaniu z 1,1%).

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania pirfenidonu oceniono w badaniach klinicznych z udziałem 1 650 ochotników i pacjentów. W badaniach prowadzonych metodą otwartej próby oceniono ponad 170 pacjentów przez okres ponad pięciu lat, a niektórych przez okres do 10 lat.

W tabeli 1 zestawiono zbiorczo działania niepożądane zgłaszane z częstością  $\geq 2\%$  wśród 623 pacjentów otrzymujących pirfenidon w zalecanej dawce 2 403 mg/dobę w trzech badaniach podstawowych fazy 3. W tabeli 1. wymieniono również działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Działania niepożądane są zestawione wg klasyfikacji układów i narządów, i w obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania [bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)] działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<b>Tabela 1 Działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów oraz klasyfikacji MedDRA dotyczącej częstości występowania</b>	
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Bardzo często	Zakażenie górnych dróg oddechowych
Często	Zakażenie układu moczowego
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Niezbyt często	Agranulocytoza <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy <sup>1</sup>
Częstość nieznaną	Anafilaksja <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała; zmniejszenie apetytu
Niezbyt często	Hiponatremia <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Bardzo często	Bezsenna
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często	Ból głowy; zawroty głowy
Często	Senność; zaburzenia smaku, letarg
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często	Uderzenia gorąca
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Bardzo często	Duszność; kaszel
Często	Kaszel z odkrztuszaniem
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Niestrawność; nudności; biegunka; choroba refluksowa przełyku; wymioty; zaparcie
Często	Rozdęcie brzucha; dolegliwości brzuszne; bóle brzucha; bóle w nadbrzuszu; dolegliwości żołądkowe, zapalenie żołądka, wzdęcia
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Często	Zwiększenie aktywności ALAT; zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
Niezbyt często	Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy w połączeniu ze zwiększeniem aktywności ALAT i AspAT <sup>1</sup> ; polekowe uszkodzenie wątroby <sup>2</sup>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	



<b>Tabela 1 Działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów oraz klasyfikacji MedDRA dotyczącej częstości występowania</b>	
Bardzo często	Wysypka
Często	Reakcja nadwrażliwości na światło; świąd; rumień; suchość skóry; wysypka rumieniowa; wysypka plamkowa; wysypka swędząca
Częstość nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona <sup>1</sup> ; toksyczna martwica rozplywna naskórka <sup>1</sup> , reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS) <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Bardzo często	Bóle stawów
Często	Bóle mięśni
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	Zmęczenie
Często	Oslabienie; nie pochodzący od serca ból w klatce piersiowej
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	
Często	Oparzenie słoneczne

1. Wykryte dzięki monitorowaniu bezpieczeństwa farmakoterapii po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (patrz punkt 4.4)
2. W ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki ciężkiego polekowego uszkodzenia wątroby, w tym zgłoszenia przypadków zakończonych zgonem (patrz punkty 4.3, 4.4).

Skorygowane o ekspozycję analizy zbiorczych badań klinicznych dotyczących IPF potwierdziły, że profil bezpieczeństwa i tolerancji produktu pirfenidonu u pacjentów z IPF z zaawansowaną chorobą (n=366) jest zgodny z profilem ustalonym u pacjentów z IPF z chorobą niezaawansowaną (n=942).

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Zmniejszenie apetytu*

W podstawowych badaniach klinicznych przypadki zmniejszonego apetytu były łatwe do opanowania i na ogół nie wiązały się z istotnymi następstwami. Niezbyt często zmniejszenie apetytu wiązało się ze znaczną utratą masy ciała i wymagało interwencji lekarskiej.

##### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Doświadczenie kliniczne dotyczące przedawkowania jest ograniczone. Podawano wielokrotne dawki pirfenidonu sięgające całkowitej dawki 4 806 mg/dobę w postaci sześciu kapsułek 267 mg trzy razy na dobę zdrowym dorosłym ochotnikom w 12-dniowym okresie zwiększania dawki. Działania niepożądane były łagodne, przemijające i takie same jak najczęściej zgłaszane działania niepożądane pirfenidonu.

W przypadku podejrzenia przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe z monitorowaniem parametrów życiowych i ścisłą obserwacją stanu klinicznego pacjenta.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX05

Mechanizm działania pirfenidonu nie został w pełni poznany. Istniejące dane sugerują jednak, że pirfenidon wywiera działanie antyfibrotyczne i przeciwzapalne w różnych układach *in vitro* i zwierzęcych modelach włóknienia płuc (włóknienie wywołane bleomycyną i przeszczepem).

Idiopatyczne włóknienie płuc to przewlekła przebiegająca z włóknieniem zapalna choroba płuc, na którą ma wpływ synteza i uwalnianie cytokin prozapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ) i interleukina 1-beta (IL-1 $\beta$ ); wykazano, że pirfenidon zmniejsza pobudzone przez różne czynniki gromadzenie komórek zapalnych.

Pirfenidon zmniejsza proliferację fibroblastów, wytwarzanie białek i cytokin związanych z włóknieniem oraz zwiększoną biosyntezę i gromadzenie macierzy zewnątrzkomórkowej w odpowiedzi na cytokinowe czynniki wzrostu, takie jak transformujący czynnik wzrostu beta (TGF- $\beta$ ) i płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF).

### Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną pirfenidonu oceniono w czterech, wielośrodkowych, randomizowanych badaniach fazy 3, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo, z udziałem pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc. Trzy z badań fazy 3 (PIPF-004, PIPF-006 i PIPF-016) były badaniami wielonarodowymi, a jedno (SP3) zostało przeprowadzone w Japonii.

W badaniach PIPF-004 i PIPF-006 porównano leczenie pirfenidonem w dawce 2403 mg/dobę z placebo. Badania miały prawie identyczne projekty, poza kilkoma różnicami, takim jak włączenie grupy z dawką pośrednią (1 197 mg/dobę) w badaniu PIPF-004. W obu badaniach lek podawano trzy razy na dobę przez co najmniej 72 tygodnie. Pierwszorzędnym punktem końcowym w obu badaniach była zmiana odsetka wartości należnej natężonej pojemności życiowej (ang. Forced Vital Capacity, FVC) od stanu początkowego do tygodnia 72. W populacji połączonej PIPF-004 i PIPF-006 leczonej dawką 2403 mg/dobę, obejmującej łącznie 692 pacjentów, mediana początkowych odsetków wartości należnej FVC wynosiła 73,9% w grupie leczonej produktem pirfenidonu i 72,0% w grupie otrzymującej placebo (zakres: odpowiednio 50-123% i 48-138%), a mediana początkowych odsetków wartości należnej pojemności dyfuzyjnej płuc dla tlenku węgla (ang. Carbon Monoxide Diffusing Capacity, DL<sub>CO</sub>) wynosiła 45,1% w grupie leczonej produktem pirfenidonu i 45,6% w grupie otrzymującej placebo (zakres: odpowiednio 25-81% i 21-94%). W badaniu PIPF-004 w stanie początkowym 2,4% pacjentów w grupie leczonej produktem pirfenidonu i 2,1% pacjentów w grupie otrzymującej placebo miało przewidywaną procentową FVC poniżej 50% wartości należnej i (lub) przewidywaną procentową DL<sub>CO</sub> poniżej 35% wartości należnej. W badaniu PIPF-006 w stanie początkowym 1,0% pacjentów w grupie leczonej produktem pirfenidonu i 1,4% pacjentów w grupie otrzymującej placebo miało FVC poniżej 50% wartości należnej i (lub) DL<sub>CO</sub> poniżej 35% wartości należnej.

W badaniu PIPF-004 u pacjentów leczonych pirfenidonem (N=174) doszło do istotnego zmniejszenia spadku odsetka wartości należnej FVC w okresie od wartości początkowej do tygodnia 72 leczenia w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (N=174; p=0,001, analiza kowariancji z danymi rangowanymi). Leczenie pirfenidonem wywołało także istotne zmniejszenie spadku odsetka wartości należnej FVC w okresie od stanu początkowego do Tygodni: 24 (p=0,014), 36 (p<0,001), 48 (p<0,001), i 60 (p<0,001). W tygodniu 72 spadek w stosunku do stanu początkowego odsetka wartości należnej FVC równy  $\geq$  10% (wartość progowa wskazująca na ryzyko zgonu w idiopatycznym włóknieniu płuc) obserwowano u 20% pacjentów otrzymujących pirfenidon w porównaniu z 35% pacjentów otrzymujących placebo (tabela 2).

<b>Tabela 2 Przeprowadzona wg kategorii ocena zmiany odsetka należnej FVC w badaniu PIPF-004 w tygodniu 72 w porównaniu z wartością początkową</b>		
	<b>Pirfenidon 2 403 mg/dobę (N = 174)</b>	<b>Placebo (N = 174)</b>
Zmniejszenie o $\geq$ 10% lub zgon lub przeszczep płuca	35 (20%)	60 (34%)
Zmniejszenie poniżej 10%	97 (56%)	90 (52%)

Bez zmniejszenia (zmiana FVC > 0%)	42 (24%)	24 (14%)
------------------------------------	----------	----------

Choć nie stwierdzono różnic pomiędzy pacjentami otrzymującymi pirfenidon w porównaniu z placebo w odniesieniu do zmiany od stanu początkowego do Tygodnia 72 w dystansie pokonywanym w czasie 6 minut (ang. six minute walk test, 6MWT) w ocenie z zastosowaniem wcześniejszej określonej analizy kowariancji z danymi rangowanymi, wyniki przeprowadzonej *ad hoc* analizy wskazały na zmniejszenie wyniku testu 6MWT  $\geq 50$  m u 37% pacjentów leczonych pirfenidonom w porównaniu z 47% pacjentów otrzymujących placebo w PIPF-004.

W badaniu PIPF-006 leczenie pirfenidonom (N=171) nie doprowadziło do zmniejszenia spadku odsetka wartości należnej FVC od stanu początkowego do Tygodnia 72 w porównaniu z placebo (N=173; p=0,501). Jednakże leczenie pirfenidonom doprowadziło do zmniejszenia spadku odsetka wartości należnej FVC od stanu początkowego do Tygodni: 24 (p<0,001), 36 (p=0,011) i 48 (p=0,005). W tygodniu 72 spadek FVC równy  $\geq 10\%$  stwierdzono u 23% pacjentów otrzymujących pirfenidon i u 27% pacjentów z grupy placebo (tabela 3).

<b>Tabela 3 Przeprowadzona wg kategorii ocena zmiany odsetka należnej FVC w badaniu PIPF-006 w tygodniu 72 w porównaniu z wartością początkową</b>		
	<b>Pirfenidon 2 403 mg/dobę (N = 171)</b>	<b>Placebo (N = 173)</b>
Zmniejszenie o $\geq 10\%$ lub zgon lub przeszczep płuca	39 (23%)	46 (27%)
Zmniejszenie poniżej 10%	88 (52%)	89 (51%)
Bez zmniejszenia (zmiana FVC > 0%)	44 (26%)	38 (22%)

W badaniu PIPF-006 spadek wyniku testu 6MWT od stanu początkowego do Tygodnia 72 był istotnie mniejszy w porównaniu z placebo (p <0,001, analiza kowariancji z danymi rangowanymi). Ponadto w przeprowadzonej analizie *ad hoc* wykazano spadek wyniku testu 6MWT o  $\geq 50$  m u 33% pacjentów otrzymujących pirfenidon w porównaniu z 47% pacjentów z grupy placebo w PIPF-006.

W zbiorczej analizie przeżycia w badaniach PIPF-004 i PIPF-006 wskaźnik umieralności w grupie przyjmującej lek pirfenidon w dawce 2403 mg/dobę wyniósł 7,8%, w porównaniu z 9,8% w grupie placebo (HR 0,77 [95% CI, 0,47–1,28]).

W badaniu PIPF-016 porównywano leczenie pirfenidonom w dawce 2 403 mg/dobę z placebo. Lek podawano trzy razy na dobę przez 52 tygodnie. Głównym punktem końcowym była zmiana procentowej wartości należnej FVC od wartości początkowej do Tygodnia 52. W grupie obejmującej łącznie 555 pacjentów, mediana początkowej wartości FVC i %DL<sub>CO</sub> wynosiła odpowiednio 68% (zakres: 48–91%) i 42% (zakres: 27–170%) wartości należnej. U dwóch procent pacjentów wartość FVC wynosiła poniżej 50% wartości należnej, a u 21% pacjentów wartość DL<sub>CO</sub> wynosiła poniżej 35% wartości należnej.

W badaniu PIPF-016, procentowa wartość należna FVC u pacjentów otrzymujących pirfenidon (N=278) zmniejszyła się od wartości początkowej do Tygodnia 52 leczenia w znamiennej mniejszym stopniu niż u pacjentów otrzymujących placebo (N=277; p<0,000001, test rank ANCOVA [analiza kowariancji z danymi rangowanymi]). Leczenie pirfenidonom również znamienne ograniczyło zmniejszenie procentowej wartości należnej FVC od wartości początkowej do Tygodnia 13 (p<0,000001), 26 (p<0,000001) i 39 (p=0,000002). W Tygodniu 52, zmniejszenie procentowej wartości należnej FVC o  $\geq 10\%$  względem wartości początkowej lub zgon obserwowano u 17% pacjentów otrzymujących pirfenidon w porównaniu z 32% otrzymujących placebo (Tabela 4).

<b>Tabela 4 Przeprowadzona wg kategorii ocena zmiany procentowej wartości należnej FVC w badaniu PIPF-016 w tygodniu 52 w porównaniu z wartością początkową</b>		
	<b>Pirfenidon 2 403 mg/dobę (N = 278)</b>	<b>Placebo (N = 277)</b>
Zmniejszenie o $\geq 10\%$ lub zgon	46 (17%)	88 (32%)
Zmniejszenie poniżej 10%	169 (61%)	162 (58%)
Bez zmniejszenia (zmiana FVC > 0%)	63 (23%)	27 (10%)

W badaniu PIPF-016, dystans pokonany w czasie testu 6-minutowego marszu (6MWT) u pacjentów otrzymujących pirfenidon zmniejszył się od wartości początkowej do Tygodnia 52 w znamienne mniejszym stopniu niż u pacjentów otrzymujących placebo ( $p=0,036$ , test rank ANCOVA [analiza kowariancji z danymi rangowanymi]); zmniejszenie dystansu w 6MWT o  $\geq 50$  m stwierdzono u 26% pacjentów otrzymujących pirfenidon w porównaniu z 36% pacjentów otrzymujących placebo.

We wcześniej zaplanowanej analizie zbiorczej danych z badań PIPF-016, PIPF-004 i PIPF-006 w miesiącu 12, umieralność bez względu na przyczynę była znamienne mniejsza w grupie otrzymującej pirfenidon w dawce 2403 mg/dobę (3,5%, 22 z 623 pacjentów) w porównaniu z placebo (6,7%, 42 z 624 pacjentów), co wiązało się ze zmniejszeniem umieralności bez względu na przyczynę o 48% w pierwszych 12 miesiącach (HR 0,52 [95% CI, 0,31–0,87],  $p=0,0107$ , test logarytmiczny rang [log-rank]).

W badaniu (SP3) z udziałem Japończyków porównywano pirfenidon w dawce 1800 mg/dobę (porównywalnej z dawką 2403 mg/dobę w populacji amerykańskiej i europejskiej z badań PIPF-004/006 na podstawie znormalizowanej masy ciała) z placebo (odpowiednio N=110, N=109). Leczenie pirfenidonom doprowadziło do istotnego zmniejszenia średniego spadku pojemności życiowej (ang. vital capacity, VC) w Tygodniu 52 (pierwszorzędowy punkt końcowy) w porównaniu z placebo (odpowiednio:  $-0,09 \pm 0,02$  l w porównaniu z  $-0,16 \pm 0,02$  l;  $p=0,042$ ).

#### *Pacjenci z IPF z zaawansowaną niewydolnością płuc*

W zbiorczych analizach post-hoc badań PIPF-004, PIPF-006 i PIPF-016, w populacji pacjentów z zaawansowanym IPF ( $n = 170$ ) z FVC < 50% w stanie początkowym i (lub) DL<sub>CO</sub> < 35% w stanie początkowym, roczne zmniejszenie FVC u pacjentów otrzymujących produkt pirfenidonu ( $n=90$ ) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo ( $n=80$ ) wynosił odpowiednio -150,9 ml i -277,6 ml.

W badaniu MA29957, wspomagającym 52-tygodniowym wielośrodkowym badaniu klinicznym fazy IIb, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo u pacjentów z IPF z zaawansowaną niewydolnością płuc (DL<sub>CO</sub> < 40% wartości należnej) i z wysokim ryzykiem wystąpienia nadciśnienia płucnego stopnia 3, u 89 pacjentów leczonych produktem pirfenidonu w monoterapii, odnotowano podobne zmniejszenie FVC jak u pacjentów leczonych produktem pirfenidonu w analizie post-hoc połączonych badań fazy 3 PIPF-004, PIPF-006 i PIPF-016.

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań pirfenidonu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w idiopatycznym włóknieniu płuc (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Podanie pirfenidonu w postaci kapsułek z pokarmem prowadzi do znacznego zmniejszenia C<sub>max</sub> (o 50%) i ma mniejszy wpływ na AUC, w porównaniu do podania na czczo. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 801 mg zdrowym starszym dorosłym ochotnikom (w wieku 50–66 lat) po posiłku szybkość wchłaniania pirfenidonu zmniejszyła się, natomiast wartość AUC po posiłku wynosiła

w przybliżeniu 80–85% wartości AUC obserwowanej po podaniu na czczo. Biorównoważność została wykazana po podaniu na czczo, gdy porównano tabletkę 801 mg z trzema kapsułkami 267 mg. W przypadku podania po posiłku, tabletkę 801 mg spełniła kryteria biorównoważności w oparciu o wartość pomiaru AUC w porównaniu z kapsułkami, podczas gdy 90% przedział ufności dla  $C_{max}$  (108,26% - 125,60%) w niewielkim stopniu przekroczył górną granicę standardowego limitu biorównoważności (90% CI: 80,00% - 125,00%). Wpływ pokarmu na AUC pirfenidonu podanego doustnie był spójny pomiędzy postacią tabletki i kapsułki. W porównaniu do podania na czczo, podawanie obu postaci z pokarmem prowadzi do zmniejszenia  $C_{max}$  pirfenidonu, lecz w przypadku pirfenidonu w tabletkach zmniejszenie  $C_{max}$  jest nieco mniejsze (o 40%) niż dla pirfenidonu w kapsułkach (o 50%). U osób, które spożyły posiłek, obserwowano zmniejszoną częstość występowania działań niepożądanych (nudności i zawroty głowy) w porównaniu z osobami na czczo. Dlatego zaleca się podawanie pirfenidonu z pokarmem, aby zmniejszyć częstość występowania nudności i zawrotów głowy.

Nie określono bezwzględnej dostępności biologicznej pirfenidonu u ludzi.

### Dystrybucja

Pirfenidon wiąże się z białkami osocza ludzkiego, głównie z albuminami. W stężeniach obserwowanych w badaniach klinicznych (od 1 do 100 µg/ml) całkowite średnie wiązanie wynosiło od 50% do 58%. Średnia pozorna objętość dystrybucji po podaniu doustnym w stanie stacjonarnym wynosi w przybliżeniu 70 l, co wskazuje na to, że dystrybucja pirfenidonu w tkankach jest niewielka.

### Metabolizm

W przybliżeniu 70–80% pirfenidonu jest metabolizowane przez CYP1A2, a inne izoenzymy CYP, takie jak CYP2C9, 2C19, 2D6 i 2E1, uczestniczą w tym metabolizmie w mniejszym stopniu. Wyniki badań *in vitro* wskazują na pewną farmakologicznie znaczącą aktywność głównego metabolitu (5-karboksy-pirfenidonu) w stężeniach przekraczających maksymalne stężenia w osoczu u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc. Może to być klinicznie znaczące u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, u których ekspozycja na 5-karboksy-pirfenidon w osoczu jest zwiększona.

### Eliminacja

Po podaniu doustnym klirens pirfenidonu wydaje się mało wysycony. W badaniu z dawką wielokrotną dotyczącym ustalenia zakresu dawek, przeprowadzonym z udziałem zdrowych starszych osób dorosłych, którym podawano dawki sięgające od 267 mg do 1 335 mg trzy razy na dobę, średni klirens zmniejszył się o około 25% podczas stosowania dawek większych niż 801 mg trzy razy na dobę. Po podaniu dawki pojedynczej pirfenidonu zdrowym starszym dorosłym ochotnikom średni pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wyniósł w przybliżeniu 2,4 godziny. Około 80% doustnie podanej dawki pirfenidonu wydala się z moczem w ciągu 24 godzin po podaniu. Większość pirfenidonu jest wydalana w postaci metabolitu 5-karboksy-pirfenidonu (ponad 95% odzyskanego) i mniej niż 1% pirfenidonu jest wydalana w postaci niezmienionej w moczu.

### Szczególne populacje

#### Zaburzenia czynności wątroby

Właściwości farmakokinetyczne pirfenidonu i metabolitu 5-karboksy-pirfenidonu porównano u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w klasyfikacji Child-Pugh) i u osób z prawidłową czynnością wątroby. Wykazano, że u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby doszło do średniego 60% wzrostu ekspozycji na pirfenidon po podaniu dawki pojedynczej 801 mg pirfenidonu (3 x kapsułka 267 mg). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego pirfenidon należy stosować ostrożnie i należy prowadzić ścisłą obserwację pacjentów pod kątem objawów toksyczności, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania znanego inhibitora CYP1A2 (patrz punkty 4.2 i 4.4). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i krańcową niewydolnością wątroby pirfenidon jest przeciwwskazany (patrz punkty 4.2 i 4.3).

### Zaburzenia czynności nerek

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych pirfenidonu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do ciężkiego w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Substancja macierzysta jest w przeważającej większości metabolizowana do 5-karboksy-pirfenidonu. Średnia (SD) wartość pola pod krzywą AUC<sub>0-∞</sub> 5-karboksy-pirfenidonu była istotnie większa w grupach pacjentów z umiarkowanymi (p = 0,009) i ciężkimi (p < 0,0001) zaburzeniami czynności nerek niż w grupie pacjentów z prawidłową czynnością nerek, odpowiednio 100 (26,3) mg•h/l i 168 (67,4) mg•h/l w porównaniu do 28,7 (4,99) mg•h/l.

Zaburzenie czynności nerek	Dane statystyczne	AUC <sub>0-∞</sub> (mg•h/l)	
		Pirfenidon	5-karboksy-pirfenidon
Prawidłowa czynność n = 6	Średnia (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Mediana (25–75)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Łagodne n = 6	Średnia (SD)	59,1 (21,5)	49,3 <sup>a</sup> (14,6)
	Mediana (25–75)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Umiarkowane n = 6	Średnia (SD)	63,5 (19,5)	100 <sup>b</sup> (26,3)
	Mediana (25–75)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Ciężkie n = 6	Średnia (SD)	46,7 (10,9)	168 <sup>c</sup> (67,4)
	Mediana (25–75)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

AUC<sub>0-∞</sub> = pole powierzchni pod krzywą stężenia leku w czasie od czasu zero do nieskończoności.

<sup>a</sup>wartość p w porównaniu z prawidłową czynnością nerek = 1,00 (porównanie parami wg Bonferroniego).

<sup>b</sup>wartość p w porównaniu z prawidłową czynnością nerek = 0,009 (porównanie parami wg Bonferroniego).

<sup>c</sup>wartość p w porównaniu z prawidłową czynnością nerek < 0,0001 (porównanie parami wg Bonferroniego)

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ekspozycja na 5-karboksy-pirfenidon zwiększa się co najmniej 3,5-krotnie. Nie można wykluczyć klinicznie znaczącego działania farmakodynamicznego u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek leczonych pirfenidonem. Pirfenidon należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (Cl<sub>kr</sub> < 30 ml/min) lub krańcową niewydolnością nerek, wymagających dializoterapii stosowanie pirfenidonu jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Analiza farmakokinetyki w populacji z 4 badań z udziałem zdrowych ochotników lub pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i jednego badania z udziałem pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc wykazała brak klinicznie istotnego wpływu wieku, płci czy masy ciała na właściwości farmakokinetyczne pirfenidonu.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym obserwowano zwiększenie masy wątroby u myszy, szczurów i psów, czemu często towarzyszył centralnoznaczikowy przerost wątroby. Po przerwaniu leczenia obserwowano odwracalność zmian. W badaniach działania rakotwórczego przeprowadzonych na szczurach i myszach obserwowano zwiększoną częstość występowania guzów wątroby. Te wnioski dotyczące wątroby są konsekwencją pobudzenia mikrosomalnych enzymów wątrobowych – działania, którego nie obserwowano u pacjentów leczonych pirfenidonem. Uważa się, że te odkrycia nie dotyczą ludzi.

U samic szczurów obserwowano statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania guzów macicy podczas podawania 1 500 mg/kg/dobę – dawki 37-krotnie większej od dawki stosowanej u ludzi (2 403 mg/dobę). Wyniki badań mechanistycznych wskazują, że występowanie guzów macicy

jest prawdopodobnie związane z przewlekłym zaburzeniem równowagi hormonów płciowych, zależnym od dopaminy w mechanizmie endokrynologicznym charakterystycznym dla gatunku szczurów, a nie występującym u ludzi.

W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję wykazano brak działań niepożądanych na płodność samców i samic czy rozwój pourodzeniowy potomstwa u szczurów, ani nie wykazano teratogenności u szczurów (w dawce 1 000 mg/kg/dobę) lub u królików (w dawce 300 mg/kg/dobę). U zwierząt dochodzi do przenikania pirfenidonu i (lub) jego metabolitów przez łożysko z możliwością gromadzenia pirfenidonu i (lub) jego metabolitów w płynie owodniowym. W dużych dawkach ( $\geq 450$  mg/kg/dobę) u szczurów dochodziło do przedłużenia cyklu rozrodczego i wysokiej częstości występowania nieregularnych cykli. W dużych dawkach ( $\geq 1\ 000$  mg/kg/dobę) u szczurów dochodziło do wydłużenia czasu ciąży i zmniejszenia przeżywalności płodów. W badaniach na szczurach w okresie laktacji wykazano, że pirfenidon i (lub) jego metabolity przenikają do mleka z możliwością gromadzenia pirfenidonu i (lub) jego metabolitów w mleku.

W standardowym zestawie badań nie wykazano dowodów świadczących o mutagennym lub genotoksycznym działaniu pirfenidonu, a podczas badań ekspozycji na promieniowanie UV nie wykazano działania mutagennego. W badaniach dotyczących ekspozycji na promieniowanie UV uzyskano dodatnie wyniki testu fotoklastogennego w komórkach płuc chomika chińskiego.

Po doustnym podaniu pirfenidonu świnkom morskim narażonym na promieniowanie UVA/UVB nie obserwowano działania fototoksycznego i podrażnienia. Stosowanie filtra przeciwsłonecznego prowadziło do zmniejszenia nasilenia zmian skórnych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Mannitol (E421)  
Kroskarmeloza sodowa  
Powidon  
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Sodu stearylofumarat

#### Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy, częściowo hydrolizowany (E1203)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol (E1521)  
Talk (E553b)

#### tabletki 267 mg

Żelaza tlenek żółty (E172)

#### tabletki 534 mg

Żółcień pomarańczowa FCF lak aluminiowy (E110)

#### tabletki 801 mg

Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Żelaza tlenek czarny (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

3 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biała nieprzezroczysta butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci i z polipropylenowym zabezpieczeniem z identyfikacją otwarcia lub biały nieprzezroczysty blister z folii aluminiowej PVC/PE/PCTFE.

#### Wielkości opakowań

##### tabletki powlekane 267 mg

###### *Butelka*

1 butelka zawierająca 90 tabletek powlekanych

###### *Blister*

63 tabletki powlekane (3 blistry, każdy zawierający 21 tabletek powlekanych)

252 tabletki powlekane (12 blistrów, każdy zawierający 21 tabletek powlekanych)

63 x 1 tabletki powlekane (3 perforowane blistry jednodawkowe, każdy zawierający 21 tabletek powlekanych)

252 x 1 tabletki powlekane (12 perforowanych blistrów jednodawkowych, każdy zawierający 21 tabletek powlekanych)

##### tabletki powlekane 534 mg

252 tabletki powlekane (12 blistrów, każdy zawierający 21 tabletek powlekanych)

252 x 1 tabletki powlekane (12 perforowanych blistrów jednodawkowych, każdy zawierający 21 tabletek powlekanych)

##### tabletki powlekane 801 mg

###### *Butelka*

1 butelka zawierająca 90 tabletek powlekanych

###### *Blister*

63 tabletki powlekane (3 blistry, każdy zawierający 21 tabletek powlekanych)

84 tabletki powlekane (4 blistry, każdy zawierający 21 tabletek powlekanych)

252 tabletki powlekane (12 blistrów, każdy zawierający 21 tabletek powlekanych)

63 x 1 tabletki powlekane (3 perforowane blistry jednodawkowe, każdy zawierający 21 tabletek powlekanych)

84 x 1 tabletki powlekane (4 perforowane blistry jednodawkowe, każdy zawierający 21 tabletek powlekanych)

252 x 1 tabletki powlekane (12 perforowanych blistrów jednodawkowych, każdy zawierający 21 tabletek powlekanych)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.



**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU: 20 czerwca 2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- 6. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 6. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

### **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

### **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

### **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny powinien dopilnować, aby w momencie wprowadzenia do obrotu wszyscy lekarze, którzy będą przepisywać produkt leczniczy Pirfenidone axunio, byli zaopatrzeni w pakiet informacyjny zawierający:

- informację o produkcie (ChPL);
- informację dla lekarza (wykazy kontrolne dotyczące bezpieczeństwa);
- informację dla pacjenta (ulotka).

Wykazy kontrolne dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Pirfenidone axunio powinny zawierać następujące główne informacje dotyczące czynności wątroby, polekowego uszkodzenia wątroby i nadwrażliwości na światło:

#### *Czynność wątroby, polekowe uszkodzenie wątroby*

- pirfenidon jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub krańcową niewydolnością wątroby.
- Podczas leczenia produktem Pirfenidone axunio może dojść do zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy.
- Testy oceny czynności wątroby należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia za pomocą produktu Pirfenidone axunio, a następnie w regularnych odstępach.
- Każdy pacjent, u którego dojdzie do zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych podczas podawania odpowiednio dostosowanej dawki lub po przerwaniu leczenia, wymaga ścisłej obserwacji.
- U pacjentów, u których wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy uszkodzenia wątroby należy wykonać szybką ocenę stanu klinicznego i testy czynności wątroby.

#### *Nadwrażliwość na światło*

- Należy poinformować pacjentów, że stosowanie produktu Pirfenidone axunio może wiązać się z występowaniem reakcji nadwrażliwości na światło i że należy podjąć środki zapobiegawcze.
- Pacjentom zaleca się unikanie lub ograniczenie ekspozycji na bezpośrednie światło słoneczne (także solarium).
- Pacjenci powinni zostać pouczeni o potrzebie stosowania filtra przeciwsłonecznego, noszenia odzieży zabezpieczającej przed ekspozycją na słońce i unikania innych leków wywołujących nadwrażliwość na światło.

W informacji dla lekarzy należy zachęcić lekarzy przepisujących lek do zgłaszania ciężkich działań niepożądanych i istotnych klinicznie działań niepożądanych leku, wymagających szczególnej uwagi, takich jak:

- reakcje nadwrażliwości na światło i wysypki skórne;
- nieprawidłowe wyniki testów oceny czynności wątroby;
- polekowe uszkodzenie wątroby;
- jakiegokolwiek inne istotne klinicznie działania niepożądane leku, według oceny lekarza przepisującego lek.

**ANEKS III**  
**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **6. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO TEKTUROWE

#### 6. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pirfenidone axunio 267 mg tabletki powlekane  
pirfenidon

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 267 mg pirfenidonu.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

##### Blister

63 tabletki powlekane

252 tabletki powlekane

63 x 1 tabletką powlekana

252 x 1 tabletką powlekana

##### Butelka

90 tabletek powlekanych

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

#### 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/22/1655/002 63 tabletki powlekane  
EU/1/22/1655/003 63 x 1 tabletki powlekane  
EU/1/22/1655/004 252 tabletki powlekane  
EU/1/22/1655/011 252 x 1 tabletki powlekane  
EU/1/22/1655/001 90 tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Pirfenidone axunio 267 mg tabletki

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pirfenidone axunio 267 mg tabletki powlekane  
pirfenidon

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

axunio Pharma GmbH

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA – BUTELKA**

**6. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pirfenidone axunio 267 mg tabletki powlekane

pirfenidon

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletką zawiera 267 mg pirfenidonu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

90 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/22/1655/001 90 tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO TEKTUROWE**

#### **6. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pirfenidone axunio 534 mg tabletki powlekane  
pirfenidon

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 534 mg pirfenidonu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera barwniki azowe  
Więcej informacji, patrz ulotka

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

252 tabletki powlekane  
252 x 1 tabletka powlekana

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/22/1655/005 252 tabletki powlekane  
EU/1/22/1655/006 252 x 1 tabletki powlekane

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Pirfenidon axunio 534 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pirfenidone axunio 534 mg tabletki powlekane  
pirfenidon

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

axunio Pharma GmbH

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO TEKTUROWE

#### 6. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pirfenidone axunio 801 mg tabletki powlekane  
pirfenidon

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 801 mg pirfenidonu.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

##### Blister

63 tabletki powlekane

84 tabletki powlekane

252 tabletki powlekane

63 x 1 tabletkę powlekana

84 x 1 tabletkę powlekana

252 x 1 tabletkę powlekana

##### Butelka

90 tabletek powlekanych

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA****10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/22/1655/008 63 tabletki powlekane  
EU/1/22/1655/009 84 tabletki powlekane  
EU/1/22/1655/010 252 tabletki powlekane  
EU/1/22/1655/012 63 x 1 tabletki powlekane  
EU/1/22/1655/013 84 x 1 tabletki powlekane  
EU/1/22/1655/014 252 x 1 tabletki powlekane  
EU/1/22/1655/007 90 tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Pirfenidon axunio 801 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pirfenidone axunio 801 mg tabletki powlekane  
pirfenidon

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

axunio Pharma GmbH

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA – BUTELKA**

**6. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pirfenidone axunio 801 mg tabletki powlekane  
pirfenidon

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletkę zawiera 801 mg pirfenidonu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

90 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

axunio Pharma GmbH

Van-der-Smissen-Straße 1  
22767 Hamburg  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/22/1655/007 90 tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

**Pirfenidone axunio 267 mg tabletki powlekane**  
**Pirfenidone axunio 534 mg tabletki powlekane**  
**Pirfenidone axunio 801 mg tabletki powlekane**  
pirfenidon

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest lek Pirfenidone axunio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pirfenidone axunio
3. Jak stosować lek Pirfenidone axunio
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Pirfenidone axunio
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek Pirfenidone axunio i w jakim celu się go stosuje**

Lek Pirfenidone axunio zawiera substancję czynną pirfenidon i jest stosowany w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc u osób dorosłych.

Idiopatyczne włóknienie płuc to choroba, w której tkanka płucna staje się obrzęknięta i z czasem bliznowacieje, w wyniku czego dochodzi do utrudnienia głębokiego oddychania. Utrudnia to właściwą pracę płuc. Lek Pirfenidone axunio pomaga zmniejszyć bliznowacenie i obrzmienie płuc oraz pomaga lepiej oddychać.

#### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pirfenidone axunio**

##### **Kiedy nie stosować leku Pirfenidone axunio**

- jeśli pacjent ma uczulenie na pirfenidon lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli uprzednio u pacjenta podczas stosowania pirfenidonu wystąpił obrzęk naczynioruchowy, obejmujący objawy, takie jak obrzęk twarzy, warg i (lub) języka, i który mógł być związany z trudnościami w oddychaniu lub świszczącym oddechem
- jeśli pacjent stosuje lek o nazwie fluwoksamina (stosowany w leczeniu depresji i zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego)
- w przypadku ciężkiej lub schyłkowej niewydolności wątroby
- w przypadku ciężkiej lub schyłkowej niewydolności nerek wymagającej dializoterapii.

Jeśli występuje którykolwiek z powyższych stanów, nie należy stosować leku Pirfenidone axunio. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Pirfenidone axunio należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą

- Podczas stosowania leku Pirfenidone axunio może rozwinąć się większa wrażliwość na światło słoneczne (reakcja nadwrażliwości na światło). Podczas stosowania leku Pirfenidone axunio należy unikać przebywania na słońcu (także w solarium). Należy stosować filtry przeciwsłoneczne i zakrywać ramiona, nogi i głowę, aby ograniczyć ekspozycję na światło słoneczne (patrz punkt 4: Możliwe działania niepożądane).
- Nie należy stosować innych leków, takich jak antybiotyki z grupy tetracyklin (np. Doksylicyklina), które mogą spowodować większą wrażliwość na światło słoneczne.
- Należy powiedzieć lekarzowi o występowaniu zaburzeń czynności nerek.
- Należy powiedzieć lekarzowi o występowaniu łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby.
- Przed rozpoczęciem stosowania leku Pirfenidone axunio i w czasie jego stosowania należy zaprzestać palenia tytoniu. Palenie tytoniu może zmniejszyć działanie leku Pirfenidone axunio.
- Lek Pirfenidone axunio może wywoływać zawroty głowy i zmęczenie. Należy zachować ostrożność podczas wykonywania czynności wymagających zachowania czujności i koordynacji.
- Lek Pirfenidone axunio może powodować zmniejszenie masy ciała. Lekarz będzie kontrolować masę ciała pacjenta stosującego ten lek.
- W związku z leczeniem pirfenidonem zgłaszano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka oraz reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespołu DRESS). Należy przerwać stosowanie leku Pirfenidone axunio i natychmiast zwrócić się do lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z objawów związanych z tymi ciężkimi reakcjami skórnymi, opisanych w punkcie 4.

Pirfenidone axunio może powodować ciężkie zaburzenia czynności wątroby, a niektóre przypadki zakończyły się zgonem. Przed rozpoczęciem stosowania leku Pirfenidone axunio należy wykonać badania krwi, które będą powtarzane raz w miesiącu przez pierwszych 6 miesięcy leczenia, a następnie co 3 miesiące przez cały okres stosowania leku w celu kontroli czynności wątroby. Ważne jest, aby przeprowadzać regularne testy krwi przez cały okres stosowania leku Pirfenidone axunio.

### **Dzieci i młodzież**

Leku Pirfenidone axunio nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **Lek Pirfenidone axunio a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Jest to szczególnie ważne w przypadku przyjmowania poniżej wymienionych leków, ponieważ mogą one zmieniać działanie leku Pirfenidone axunio.

Leki, które mogą nasilać działania niepożądane leku Pirfenidone axunio:

- enoksacyna (rodzaj antybiotyku)
- cyprofloksacyna (rodzaj antybiotyku)
- amiodaron (lek stosowany w leczeniu niektórych chorób serca)
- propafenon (lek stosowany w leczeniu niektórych chorób serca)
- fluwoksamina (lek stosowany w leczeniu depresji i zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego).

Leki, które mogą osłabiać działanie leku Pirfenidone axunio:

- omeprazol (lek stosowany w leczeniu schorzeń, takich jak niestrawność, choroba refluksowa przełyku)
- ryfampicyna (rodzaj antybiotyku).

### **Stosowanie leku Pirfenidone axunio z jedzeniem i pić**

Podczas stosowania leku nie należy pić soku grejpfrutowego. Grejpfrut może zakłócać prawidłowe działanie leku Pirfenidone axunio.

### **Ciąża i karmienie piersią**

W ramach środków ostrożności lepiej jest unikać stosowania leku Pirfenidone axunio, jeśli pacjentka jest w ciąży, planuje ciążę lub podejrzewa, że może być w ciąży, ponieważ możliwe ryzyko dla nienarodzonego dziecka jest nieznane.

Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku Pirfenidone axunio. Nie wiadomo, czy Pirfenidone axunio przenika do mleka ludzkiego, dlatego lekarz omówi z pacjentką zagrożenia i korzyści wynikające ze stosowania tego leku w okresie karmienia piersią, jeśli pacjentka zdecyduje się na karmienie piersią podczas leczenia.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać żadnych maszyn, jeśli po przyjęciu leku Pirfenidone axunio występują zawroty głowy lub zmęczenie.

#### **Pirfenidone axunio zawiera sód**

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

#### **Lek Pirfenidone axunio 534 mg tabletki powlekane zawiera barwniki azowe**

Lek Pirfenidone axunio może powodować reakcje alergiczne.

### **3. Jak stosować lek Pirfenidone axunio**

Leczenie lekiem Pirfenidone axunio powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek jest zazwyczaj stosowany we wzrastających dawkach w następujący sposób:

- przez pierwsze 7 dni należy przyjmować dawkę 267 mg (1 żółtą tabletkę) 3 razy na dobę z pokarmem (łącznie 801 mg/dobę);
- od dnia 8. Do 14. Należy przyjmować dawkę 534 mg (2 żółte tabletki lub 1 pomarańczową tabletkę) 3 razy na dobę z pokarmem (łącznie 1602 mg/dobę);
- od dnia 15. (leczenie podtrzymujące) należy przyjmować dawkę 801 mg (3 żółte tabletki lub 1 brązową tabletkę) 3 razy na dobę z pokarmem (łącznie 2403 mg/dobę).

Zalecana dobową dawkę podtrzymującą leku Pirfenidone axunio wynosi 801 mg (3 żółte tabletki lub 1 brązowa tabletki) 3 razy na dobę przyjmowane z pokarmem, co daje łącznie 2403 mg/dobę.

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą, podczas lub po posiłku w celu zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych, takich jak nudności (mdłości) i zawroty głowy. Jeśli objawy utrzymują się, należy zwrócić się do lekarza.

#### Zmniejszanie dawki z powodu działań niepożądanych

Lekarz może zmniejszyć dawkę leku, jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane, takie jak problemy żołądkowe, wszelkie reakcje skórne na światło słoneczne lub solarium lub istotne zmiany aktywności enzymów wątrobowych.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Pirfenidone axunio**

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana liczby tabletek należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub izbą przyjęć najbliższego szpitala i zabrać ze sobą lek.

#### **Pominięcie zastosowania leku Pirfenidone axunio**

W przypadku pominięcia dawki należy ją przyjąć jak najszybciej. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy zachować co najmniej 3-godzinny odstęp pomiędzy przyjmowanymi dawkami. W ciągu doby nie należy przyjmować więcej tabletek niż zalecana dawka dobową.

### **Przerwanie stosowania leku Pirfenidone axunio**

W pewnych sytuacjach lekarz prowadzący może doradzić przerwanie stosowania leku Pirfenidone axunio. Jeśli z jakiegokolwiek przyczyny dojdzie do przerwania stosowania leku Pirfenidone axunio przez okres dłuższy niż 14 kolejnych dni, lekarz na nowo rozpocznie leczenie od dawki 267 mg 3 razy na dobę, stopniowo zwiększając dawkę do 801 mg 3 razy na dobę.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Należy niezwłocznie przerwać stosowanie leku Pirfenidone axunio i zgłosić się po pomoc medyczną, jeśli pacjent zauważy wystąpienie któregokolwiek z poniższych objawów przedmiotowych lub podmiotowych:

- Obrzęk twarzy, warg i (lub) języka, swędzenie, pokrzywka, trudności w oddychaniu lub świszczący oddech lub uczucie omdlenia. Są to objawy ciężkiej reakcji alergicznej zwanej obrzękiem naczynioruchowym lub anafilaksji.
- Żółte zabarwienie oczu lub skóry lub ciemny moc, któremu może towarzyszyć swędzenie skóry, ból w prawej górnej części brzucha, utrata apetytu, krwawienie lub łatwiejsze niż zwykle siniaczenie, lub uczucie zmęczenia. Mogą to być objawy nieprawidłowej czynności wątroby i mogą wskazywać na uszkodzenie wątroby, które jest niezbyt częstym działaniem niepożądanym leku Pirfenidone axunio.
- Czerwonawe, nieuniesione lub okrągłe plamy na tułowi, często z centralnie położonymi pęcherzami, łuszczeniem się skóry, owrzodzeniami jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i oczu. Te ciężkie wysypki skórne mogą być poprzedzone gorączką i objawami grypopodobnymi (zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka).
- Rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała i powiększone węzły chłonne (zespół DRESS lub zespół nadwrażliwości na lek).

### **Inne działania niepożądane, które mogą wystąpić**

Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane.

#### **Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)**

- zakażenia gardła lub dróg oddechowych prowadzących do płuc i (lub) zapalenie zatok
- nudności
- problemy żołądkowe, takie jak zarzucanie treści żołądkowej do przełyku, wymioty, zaparcia
- biegunka
- niestrawność lub rozstrój żołądka
- utrata masy ciała
- zmniejszenie apetytu
- zaburzenia snu
- zmęczenie
- zawroty głowy
- ból głowy
- duszność
- kaszel
- bóle stawów.

#### **Częste (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)**

- zakażenia pęcherza moczowego
- uczucie senności
- zaburzenia smaku
- uderzenia gorąca
- problemy żołądkowe, takie jak uczucie wzdęcia, bóle brzucha i uczucie dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej, zgaga, uczucie zaparcia i gazy
- testy krwi mogą wskazywać na zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych



- reakcje skórne po przebywaniu na słońcu lub w solarium
- problemy skórne, takie jak swędzenie skóry, zaczerwienienie skóry, suchość skóry, wysypka skórna
- bóle mięśni
- uczucie osłabienia lub uczucie braku energii
- bóle w klatce piersiowej
- oparzenie słoneczne.

**Niezbyt częste** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- małe stężenie sodu we krwi. Może ono powodować ból głowy, zawroty głowy, dezorientację, osłabienie, skurcze mięśni lub nudności i wymioty.
- badania krwi mogą wykazać zmniejszenie liczby białych krwinek.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Pirfenidone axunio**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie butelki, blistrze i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Pirfenidone axunio**

#### tabletki 267 mg

Substancją czynną leku jest pirfenidon. Każda tabletki powlekana zawiera 267 mg pirfenidonu. Pozostałe składniki to: mannitol, kroskarmeloza sodowa, powidon, celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna, sodu stearylofumarany.

Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany (E1203), tytanu dwutlenek (E171), makrogol 3350 (E1521), talk (E553b) i żelaza tlenek żółty (E172).

#### Tabletki 534 mg

Substancją czynną leku jest pirfenidon. Każda tabletki powlekana zawiera 534 mg pirfenidonu. Pozostałe składniki to: mannitol, kroskarmeloza sodowa, powidon, celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna, sodu stearylofumarany.

Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany (E1203), tytanu dwutlenek (E171), makrogol 3350 (E1521), talk (E553b) i żółcień pomarańczowa FCF lak aluminiowy (E110).

#### Tabletki 801 mg

Substancją czynną leku jest pirfenidon. Każda tabletki powlekana zawiera 801 mg pirfenidonu. Pozostałe składniki to: mannitol, kroskarmeloza sodowa, powidon, celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna, sodu stearylofumarany.

Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany (E1203), tytanu dwutlenek (E171), makrogol 3350 (E1521), talk (E553b), żelaza tlenek czerwony (E172) i żelaza tlenek czarny (E172).

### **Jak wygląda lek Pirfenidone axunio i co zawiera opakowanie**

#### tabletki 267 mg

Pirfenidone axunio 267 mg tabletki powlekane są żółte, owalne, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym napisem „LP2” po jednej stronie i gładkie po drugiej.

Pirfenidone axunio 267 mg tabletki powlekane są dostępne w butelce zawierającej 90 tabletek powlekanych, w blistrach zawierających 63 lub 252 tabletki powlekane i w perforowanych blistrach jednodawkowych zawierających 63 x 1 lub 252 x 1 tabletki powlekane.

#### Tabletki 534 mg

Pirfenidone axunio 534 mg tabletki powlekane są pomarańczowe, owalne, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym napisem „LP5” po jednej stronie i gładkie po drugiej.

Pirfenidone axunio 534 mg tabletki powlekane są dostępne w blistrach zawierających 252 tabletki powlekane i w perforowanych blistrach jednodawkowych zawierających 252 x 1 tabletki powlekane.

#### Tabletki 801 mg

Pirfenidone axunio 801 mg tabletki powlekane są brązowe, owalne, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym napisem „LP8” po jednej stronie i gładkie po drugiej.

Pirfenidone axunio 801 mg tabletki powlekane są dostępne w butelce zawierającej 90 tabletek, w blistrach zawierających 63, 84 lub 252 tabletki powlekane i w perforowanych blistrach jednodawkowych zawierających 63 x 1, 84 x 1 lub 252 x 1 tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **Podmiot odpowiedzialny**

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

#### **Wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.