

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Pirfenidon axunio 267 mg filmsko obložene tablete
Pirfenidon axunio 534 mg filmsko obložene tablete
Pirfenidon axunio 801 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 267 mg pirfenidona.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 534 mg pirfenidona.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 801 mg pirfenidona.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Pirfenidon axunio 267 mg filmsko obložene tablete so rumene, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete velikosti približno $13,2 \times 6,4$ mm z vtisnjanim napisom "LP2" na eni strani in brez napisa na drugi strani.

Pirfenidon axunio 534 mg filmsko obložene tablete so oranžne, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete velikosti približno $16,1 \times 8,1$ mm z vtisnjanim napisom "LP5" na eni strani in brez napisa na drugi strani.

Pirfenidon axunio 801 mg filmsko obložene tablete so rjave, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete velikosti približno $20,1 \times 9,4$ mm z vtisnjanim napisom "LP8" na eni strani in brez napisa na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Pirfenidon axunio je indicirano za zdravljenje idiopatske pljučne fibroze pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Pirfenidon axunio lahko uvede in nadzoruje le zdravnik specialist z izkušnjami pri diagnosticiranju in zdravljenju idiopatske pljučne fibroze.

Odmerjanje

Odrasli

Na začetku zdravljenja je treba dnevni odmerek titrirati, dokler v 14 dneh ne dosežete priporočenega dnevnega odmerka 2403 mg/dan, kot je opisano spodaj:

- 1.–7. dan: en 267-mg odmerek, vzet trikrat na dan (801 mg/dan)
- 8.–14. dan: en 534-mg odmerek, vzet trikrat na dan (1602 mg/dan)
- Od 15. dne dalje: en 801-mg odmerek, vzet trikrat na dan (2403 mg/dan)

Priporočeni vzdrževalni dnevni odmerek zdravila Pirfenidon axunio je 801 mg trikrat na dan, zaužit skupaj s hrano, tako da skupni dnevni odmerek znaša 2403 mg/dan.

Odmerki, večji od 2403 mg/dan, niso priporočljivi pri nobenem bolniku (glejte poglavje 4.9).

Bolniki, ki izpustijo 14 ali več zaporednih dni zdravljenja s pirfenidonom, morajo terapijo ponovno začeti, tako da izvedejo dvotedenski režim titracije, dokler ne dosežejo priporočenega dnevnega odmerka.

Če je bilo zdravljenje prekinjeno manj kot 14 zaporednih dni, lahko bolnik nadaljuje z jemanjem predhodnega priporočenega dnevnega odmerka brez titracije.

Prilagoditve odmerka in drugi napotki za varno uporabo

Učinki na prebavila

Bolnike, ki so zaradi neželenih učinkov na prebavila preobčutljivi na zdravljenje, je treba opozoriti, naj zdravilo jemljejo skupaj s hrano. Če simptomi ne popustijo, se lahko odmerek pirfenidona zmanjša na 267 mg–534 mg dva do trikrat na dan skupaj s hrano, pri čemer naj se odmerek stopnjuje do priporočenega dnevnega odmerka, kakor dopušča preobčutljivost. Če simptomi ne izginejo, se lahko bolnikom naroči, naj za teden ali dva prekinajo zdravljenje, da simptomi izginejo.

Reakcija preobčutljivosti na svetlobo ali izpuščaj

Bolnike, ki imajo blago do zmerno reakcijo preobčutljivosti na svetlobo ali izpuščaj, je treba opozoriti, naj vsak dan uporabljajo kremo za sončenje in naj se izogibajo izpostavljanju soncu (glejte poglavje 4.4). Odmerek pirfenidona se lahko zmanjša na 801 mg vsak dan (267 mg trikrat na dan). Če izpuščaj po sedmih dneh ne izgine, je treba zdravljenje s pirfenidonom za 15 dni prekiniti, nato pa odmerek postopoma ponovno povečati do priporočenega dnevnega odmerka, tako kot v obdobju stopnjevanja odmerka.

Bolnikom z močno reakcijo preobčutljivosti na svetlobo ali izpuščajem je treba naročiti, naj prekinajo z jemanjem odmerkov in poiščejo zdravniško pomoč (glejte poglavje 4.4). Ko izpuščaj izgine, se lahko pirfenidon ponovno uvede, odmerek pa se do priporočenega dnevnega odmerka stopnjuje po zdravnikovi presoji.

Delovanje jeter

Če se alanin- in/ali aspartat-aminotransferaza (ALT/AST) pomembno zvišata ne glede na to, ali se zviša tudi bilirubin, je treba prilagoditi odmerek pirfenidona ali pa prekiniti zdravljenje, kot določajo smernice, navedene v poglavju 4.4.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več, odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (npr. razreda A in B po lestvici Child-Pugh) odmerka ni treba prilagajati. Ker pa se koncentracije pirfenidona v plazmi pri nekaterih posameznikih z blago do zmerno okvaro jeter lahko zvišajo, je treba pri tej populaciji pirfenidon uporabljati previdno. Zdravljenje s pirfenidonom se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ali končno odpovedjo jeter (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30–50 ml/min) je treba pirfenidon uporabljati previdno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali končno odpovedjo ledvic, pri kateri je potrebna dializa, se zdravljenje s pirfenidonom ne sme izvajati (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Pediatrična populacija

Pirfenidon ni primeren za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo idiopatske pljučne fibroze.

Način uporabe

Zdravilo Pirfenidon axunio je za peroralno uporabo. Tablete je treba pogoltniti cele z vodo in skupaj s hrano, s čimer se zmanjša možnost navzee in omotice (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- angioedem zaradi pirfenidona v anamnezi (glejte poglavje 4.4),
- sočasna uporaba fluvoksamina (glejte poglavje 4.5),
- huda okvara ali končna odpoved jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.4),
- huda okvara ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali končna odpoved ledvic, pri kateri je potrebna dializa (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Delovanje jeter

Pri bolnikih, ki so se zdravili s pirfenidonom, so pogosto poročali o zvišanih aminotransferazah. Pred začetkom zdravljenja s pirfenidonom je treba izvesti teste delovanja jeter (ALT, AST in bilirubina). Po začetku zdravljenja je treba te teste prvih 6 mesecev izvajati v mesečnih razmakih, nato pa vsake tri mesece (glejte poglavje 4.8).

Če je po začetku zdravljenja s pirfenidonom pri bolniku zaznано zvišanje vrednosti aminotransferaze na vrednost > 3 do < 5 x ZMN (zgornje meje normalnih vrednosti) brez zvišanja bilirubina in brez simptomov ali znakov z zdravili povzročene okvare jeter, je treba izključiti druge vzroke, bolnika pa skrbno spremljati. Razmisliti je treba o prekinitvi jemanja drugih zdravil, povezanih z jetrno toksičnostjo. Če je klinično primerno, je treba zmanjšati odmerek pirfenidona ali pa prekiniti njegovo jemanje. Ko so testi delovanja jeter spet v okviru normalnih vrednosti, se lahko odmerek pirfenidona ponovno zveča do priporočenega dnevnega odmerka, če ga bolnik prenaša.

Z zdravili povzročena okvara jeter

Občasno so bila zvišanja AST in ALT povezana s sočasnimi zvišanji bilirubina. Po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih hude, z zdravili povzročene okvare jeter, vključno s posameznimi primeri s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).

Poleg priporočenega rednega izvajanja testov delovanja jeter je treba pri bolnikih, ki poročajo o simptomih, ki lahko nakazujejo na okvaro jeter, kot so utrujenost, anoreksija, nelagodje v zgornjem delu trebuha, temen urin ali zlatenica, nemudoma opraviti klinično oceno in teste delovanja jeter.

Če je pri bolniku zaznано zvišanje vrednosti aminotransferaze na vrednost > 3 do < 5 x ZMN s spremljajočo hiperbilirubinemijo ali kliničnimi znaki ali simptomi, ki nakazujejo na okvaro jeter, je treba jemanje pirfenidona trajno ukiniti in se ga ne sme ponovno uvesti.

Če je pri bolniku zaznано zvišanje vrednosti aminotransferaze na vrednost ≥ 5 x ZMN, je treba jemanje pirfenidona trajno ukiniti in se ga ne sme ponovno uvesti.

Okvara jeter

Pri osebah z zmerno okvaro jeter (npr. razred B po lestvici Child-Pugh), je bila izpostavljenost pirfenidonu večja za 60 %. Pri bolnikih s predhodno blago do zmerno okvaro jeter (npr. razred A in B po lestvici Child-Pugh), je treba pirfenidon uporabljati previdno, saj obstaja možnost povečane izpostavljenosti pirfenidonu. Med zdravljenjem bolnikov je potrebna posebna pozornost glede znakov toksičnih učinkov, zlasti če hkrati jemljejo znan zaviralec CYP1A2 (glejte poglavji 4.5 in 5.2). Pirfenidon ni bil preučen pri bolnikih s hudo okvaro jeter in se pri teh bolnikih ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Reakcija preobčutljivosti na svetlobo in izpuščaji

Med zdravljenjem z pirfenidonom se je treba izogibati izpostavljanju neposredni sončni svetlobi (vključno z ultravijoličnimi svetilkami) ali pa ga kar najbolj zmanjšati. Bolnikom je treba naročiti, naj vsak dan uporabljajo kremo za sončenje, nosijo oblačila, ki ščitijo pred izpostavljenostjo soncu in se izogibajo drugim zdravilom, za katera je znano, da povzročajo preobčutljivost na svetlobo. Bolnikom je treba naročiti, naj o simptomih reakcije preobčutljivosti na svetlobo ali izpuščaja poročajo svojemu

zdravniku. Hude reakcije preobčutljivosti na svetlobo so občasne. V primerih blage do hude reakcije preobčutljivosti na svetlobo ali izpuščaja bo morda treba prilagoditi odmerek ali pa začasno prekiniti zdravljenje (glejte poglavje 4.2).

Hude kožne reakcije

V povezavi z zdravljenjem s pirfenidonom so po prihodu zdravila na trg poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS), toksični epidermalni nekrolizi (TEN) in reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS– drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), ki sta lahko življenje ogrožajoča ali smrtna. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z zdravilom Pirfenidon axunio takoj prekiniti. Če se je pri bolniku ob uporabi pirfenidona pojavil SJS, TEN ali DRESS, se zdravljenje z zdravilom Pirfenidon axunio ne sme ponovno začeti in ga je treba dokončno ukiniti.

Angioedem/anafilaksija

V povezavi z uporabo pirfenidona obstajajo v obdobju trženja zdravila poročila o angioedemu (nekatera resna), kot so otekllost obraza, ustnic in/ali jezika, ki so lahko povezana s težkim dihanjem ali sopenjem. Prejeli so tudi poročila o anafilaktičnih reakcijah. Zato je treba pri bolnikih, pri katerih se po uporabi pirfenidona pojavijo znaki ali simptomi angioedema ali hudih alergijskih reakcij, zdravljenje takoj prekiniti. Bolnike z angioedemom ali hudimi alergijskimi reakcijami je treba obravnavati v skladu s standardno nego. Pirfenidon se ne sme uporabljati pri bolnikih z angioedemom ali preobčutljivostjo na pirfenidon v anamnezi (glejte poglavje 4.3).

Omotica

Pri bolnikih, ki so jemali pirfenidon, so poročali o omotici. Bolniki morajo zato vedeti, kakšen je njihov odziv na to zdravilo, preden se začnejo ukvarjati z dejavnostmi, ki zahtevajo mentalno pozornost ali koordinacijo (glejte poglavje 4.7). V kliničnih študijah je večina bolnikov, ki so doživeli omotico, to doživela samo enkrat, najpogosteje pa so ti dogodki izginili po povprečno 22 dneh. Če omotica ne poneha ali postane močnejša, bo morda treba prilagoditi odmerek ali celo prekiniti jemanje pirfenidona.

Utrujenost

Pri bolnikih, ki so jemali pirfenidon, so poročali o utrujenosti. Bolniki morajo zato vedeti, kakšen je njihov odziv na to zdravilo, preden se začnejo ukvarjati z dejavnostmi, ki zahtevajo mentalno pozornost ali koordinacijo (glejte poglavje 4.7).

Izguba telesne mase

Pri bolnikih, ki so se zdravili s pirfenidonom, so poročali o izgubi telesne mase (glejte poglavje 4.8). Zdravniki naj spremljajo bolnikovo telesno maso in ga po potrebi vzpodbujajo k povečanju vnosa kalorij, kadar je izguba telesne mase klinično pomembna.

Hiponatriemija

Pri bolnikih, ki so se zdravili s pirfenidonom, so poročali o hiponatriemiji (glejte poglavje 4.8). Ker so simptomi hiponatriemije lahko blagi in prikriti ob prisotnosti sočasnih obolenj, je priporočljivo redno spremljanje ustreznih laboratorijskih parametrov, zlasti ob prisotnosti evokativnih znakov in simptomov, kot so navzea, glavobol ali omotica.

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Pirfenidon axunio 534 mg filmsko obložene tablete

To zdravilo vsebuje azo barvila, ki lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Približno 70–80 % pirfenidona se presnavlja preko CYP1A2, medtem ko drugi izoencimi CYP, vključno s CYP2C9, 2C19, 2D6 in 2E1, k presnovi pirfenidona prispevajo manj.

Uživanje grenivkinega soka je povezano z zaviranjem CYP1A2 in se mu je treba med zdravljenjem s pirfenidonom izogibati.

Fluvoksamin in zaviralci CYP1A2

V študiji faze I je sočasna uporaba pirfenidona in fluvoksamina (močnega zaviralca CYP1A2 z zaviralnim učinkom na druge izoencime CYP [CYP2C9, 2C19 in 2D6]) povzročila štirikratno povišanje izpostavljenosti pirfenidonu pri nekadilcih.

Pirfenidon je kontraindiciran pri bolnikih, ki sočasno uporabljajo fluvoksamin (glejte poglavje 4.3); jemanje fluvoksamina je treba opustiti pred začetkom zdravljenja s pirfenidonom, med zdravljenjem s tem zdravilom pa se mu je treba izogibati, saj zmanjšuje očistek pirfenidona. Med zdravljenjem s pirfenidonom se je treba izogibati drugim zdravljenjem, ki zavirajo CYP1A2 in enega ali več izoencimov CYP, ki so vključeni v presnovo pirfenidona (npr. CYP2C9, 2C19 in 2D6).

In vitro in *in vivo* ekstrapolacije kažejo, da imajo močni in selektivni zaviralci CYP1A2 (npr. enoksacin) potencial za povečanje izpostavljenosti pirfenidonu za približno 2 do 4-krat. Če se sočasni uporabi pirfenidona ter močnega in selektivnega zaviralca CYP1A2 ni mogoče izogniti, je potrebno zmanjšati odmerek pirfenidona na 801 mg na dan (267 mg trikrat na dan). Bolnike je potrebno skrbno spremljati zaradi pojava neželenih učinkov, povezanih s terapijo z pirfenidonom. Prekinite zdravljenje z pirfenidonom, če je to potrebno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Sočasno dajanje pirfenidona in 750 mg ciprofloksacina (zmernega inhibitorja CYP1A2) je povečalo izpostavljenost pirfenidonu za 81 %. Če se ciprofloksacinu v odmerku 750 mg dvakrat na dan ni mogoče izogniti, je potrebno zmanjšati odmerek pirfenidona na 1602 mg na dan (534 mg trikrat na dan). Pirfenidon je treba ob uporabi ciprofloksacina v odmerkih 250 mg ali 500 mg enkrat ali dvakrat na dan uporabljati previdno.

Pirfenidon je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki se zdravijo z drugimi zmernimi zaviralci CYP1A2 (npr. amiodaronom, propafenonom).

Posebna previdnost je potrebna tudi, če se zaviralci CYP1A2 uporabljajo sočasno z močnimi zaviralci enega ali več drugih izoencimov, vključenih v presnovo pirfenidona, na primer CYP2C9 (npr. amiodaron, flukonazol), 2C19 (npr. kloramfenikol) in 2D6 (npr. fluoksetin, paroksetin).

Kajenje in induktorji CYP1A2

Študija faze I medsebojnega delovanja je ovrednotila učinek kajenja cigaret (induktorja CYP1A2) na farmakokinetiko pirfenidona. Izpostavljenost pirfenidonu je bila pri kadilcih enaka 50 % izpostavljenosti, ki so jo opazili pri nekadilcih. Kajenje lahko sproži tvorjenje jetrnih encimov in tako poveča očistek zdravila in zmanjša izpostavljenost. Med zdravljenjem s pirfenidonom se je zaradi opažene povezave med kajenjem in možnostjo, da kajenje sproži CYP1A2, treba izogibati sočasni uporabi močnih induktorjev CYP1A2, vključno s kajenjem. Bolnike je treba vzpodbuditi, da pred zdravljenjem s pirfenidonom in med njim prenehajo uporabljati močne induktorje CYP1A2 in kaditi.

Če so induktorji CYP1A2 zmerni (npr. omeprazol), lahko sočasna uporaba teoretično povzroči znižanje koncentracij pirfenidona v plazmi.

Sočasna uporaba zdravil, ki delujejo kot močni induktorji CYP1A2 in drugih izoencimov CYP, vključenih v presnovo pirfenidona (npr. rifampicina), lahko pomembno zniža koncentracije pirfenidona v plazmi. Če je le mogoče, se je treba tem zdravilom izogibati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi pirfenidona pri nosečnicah.

Pri živalih pride do prenosa pirfenidona in/ali njegovih presnovkov prek placente, zato obstaja možnost kopičenja pirfenidona in/ali njegovih presnovkov v plodovnici.

Pri podganah se je pri velikih odmerkih (≥ 1000 mg/kg/dan) čas brejosti podaljšal, sposobnost ploda za preživetje pa zmanjšala.

Kot varnostni ukrep je priporočljivo izogibanje pirfenidonu med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se pirfenidon oz. njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Farmakokinetični podatki, ki so na voljo pri živalih, kažejo izločanje pirfenidona in/ali njegovih presnovkov v mleko, zato obstaja možnost kopičenja pirfenidona in/ali njegovih presnovkov v mleku (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega otroka ni možno izključiti.

Pri odločitvi o prekinitvi dojenja ali prekinitvi zdravljenja z pirfenidonom je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja s pirfenidonom za mater.

Plodnost

V predkliničnih študijah niso opazili nobenih neželenih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pirfenidon lahko povzroči omotico in utrujenost, ki imata lahko zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, zato morajo biti bolniki v primeru teh simptomov previdni, če vozijo ali upravljajo stroje.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Med izkušnjami kliničnih študij s pirfenidonom pri odmerku 2403 mg/dan v primerjavi s placebom so kot o neželenih učinkih najpogosteje poročali o slabosti (32,4 % v primerjavi s 12,2 %), izpuščaju (26,2 % v primerjavi s 7,7 %), driski (18,8 % v primerjavi s 14,4 %), utrujenosti (18,5 % v primerjavi s 10,4 %), dispepsiji (16,1 % v primerjavi s 5,0 %), zmanjšanim apetitu (20,7 % v primerjavi s 8,0 %), glavobolu (10,1 % v primerjavi s 7,7 %), in reakciji preobčutljivosti na svetlobo (9,3 % v primerjavi s 1,1 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Varnost pirfenidona je bila ovrednotena v kliničnih študijah, ki so vključevale 1650 prostovoljcev in bolnikov. V odprtih študijah so preučevali več kot 170 bolnikov več kot pet let, nekatere tudi do 10 let.

V preglednici 1 so prikazani neželeni učinki, ki so bili v združenih podatkih iz treh ključnih študij faze III poročani s pogostnostjo ≥ 2 % pri 623 bolnikih, ki so prejeli pirfenidon v priporočenem odmerku 2403 mg/dan. Neželeni učinki iz izkušenj v obdobju trženja so prav tako navedeni v preglednici 1. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih, znotraj vsake od razvrstitev pogostnosti [zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), neznana pogostnost (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)] pa so navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Neželeni učinki po organskih sistemih in pogostnosti MedDRA	
Infekcijske in parazitske bolezni	
Zelo pogosti	okužbe zgornjih dihal
Pogosti	okužbe sečil
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Občasni	agranulocitoza ¹

Preglednica 1 Neželeni učinki po organskih sistemih in pogostnosti MedDRA	
Bolezni imunskega sistema	
Občasni	angioedem ¹
Neznana pogostnost	anafilaksija ¹
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti	zmanjšanje telesne mase, zmanjšan apetit
Občasni	hiponatriemija ¹
Psihiatrične motnje	
Zelo pogosti	nespečnost
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	glavobol, omotica
Pogosti	zaspanost, disgevizija, letargičnost
Žilne bolezni	
Pogosti	vročinski oblivi
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Zelo pogosti	dispneja, kašelj
Pogosti	produktivni kašelj
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	dispepsija, navzea, driska, gastroezofagealna refluksna bolezen, bruhanje, zaprtje
Pogosti	napetost trebušne stene, nelagodje v trebuhu, bolečine v trebuhu, bolečina v zgornjem delu trebuha, nelagodje v želodcu, gastritis, vetrovi
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti	zvišana vrednost ALT, zvišana vrednost AST, zvišana vrednost gama-glutamil-transferaze
Občasni	zvišana skupna vrednost bilirubina v serumu v kombinaciji z zvišanima vrednostma ALT in AST ¹ , z zdravili povzročena okvara jeter ²
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti	izpuščaj
Pogosti	reakcija preobčutljivosti na svetlobo, srbečica, eritem, suha koža, eritematozni izpuščaj, makularni izpuščaj, srbeči izpuščaj
Neznana pogostnost	Stevens-Johnsonov sindrom ¹ ; toksična epidermalna nekroliza ¹ , reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) ¹
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti	artralgija
Pogosti	mialgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti	utrujenost
Pogosti	astenija, bolečine v prsnem košu, ki niso povezane s srcem
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
Pogosti	opekline zaradi sonca

¹ opredeljeno med spremljanjem po prihodu zdravila na trg (glejte poglavje 4.4)

² Med spremljanjem po prihodu zdravila na trg so zabeležili primere hude, z zdravili povzročene okvare jeter, vključno s poročili s smrtnim izidom (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Za izpostavljenost prilagojene analize združenih kliničnih preskušanj pri idiopatski pljučni fibrozi so potrdile, da se varnost in prenašanje zdravila pirfenidona pri bolnikih z napredovalo idiopatsko pljučno fibrozo (n = 366) skladata z varnostjo in prenašanjem pri bolnikih z idiopatsko pljučno fibrozo, ki

nimajo napredovale bolezni (n = 942).

Opis izbranih neželenih učinkov

Zmanjšan apetit

Med ključnimi kliničnimi preskušnji so bili primeri zmanjšane apetita lahko obvladljivi in na splošno niso imeli večjih posledic. Občasno so bili primeri zmanjšane apetita povezani s precejšnjo izgubo telesne mase in so zahtevali zdravniško pomoč.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Kliničnih izkušenj s prevelikim odmerjanjem je malo. Zdravi odrasli prostovoljci so v 12-dnevnem obdobju stopnjevanja odmerka prejeli več odmerkov pirfenidona dnevno, pri čemer je celotni odmerek znašal 4806 mg/dan v obliki šestih 267-miligramskih kapsul trikrat na dan. Neželeni učinki so bili blagi, prehodni in skladni z najpogosteje navedenimi neželenimi učinki pirfenidona.

Ob sumu na preveliko odmerjanje je treba nuditi podporno zdravstveno nego, ki mora vključevati tudi spremljanje življenjskih znakov in skrbno spremljanje kliničnega stanja bolnika.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, druga zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AX05

Mehanizem delovanja pirfenidona še ni bil popolnoma ugotovljen. Vendar razpoložljivi podatki kažejo, da pirfenidon izraža protifibrotične in protivnetne lastnosti v različnih sistemih *in vitro* in živalskih modelih pljučne fibroze (fibroze, povzročene z bleomicinom in presadkom).

Idiopatska pljučna fibroza je kronična fibrotična in vnetna pljučna bolezen, na katero vplivata sinteza in sproščanje pro-vnetnih citokinov, vključno z dejavnikom tumorske nekroze alfa (TNF- α) in interleukinom-1-beta (IL-1 β). Dokazano je, da pirfenidon zmanjšuje kopičenje vnetnih celic, nastalih kot odgovor na različne stimulse.

Pirfenidon zmanjšuje proliferacijo fibroblastov, tvorjenje s fibrozo povezanih beljakovin in citokinov ter povečano biosintezo in nastajanje ekstracelularnega prostora, ki sta odziv na rastne dejavnike citokinov, na primer na transformirajoči rastni dejavnik beta (TGF- β) in trombocitni rastni dejavnik (PDGF).

Klinična učinkovitost

Klinično učinkovitost pirfenidona pri bolnikih z idiopatsko pljučno fibrozo so preučevali v štirih multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih in s placebom nadzorovanih študijah faze III. Tri od študij faze III (PIPF-004, PIPF-006 in PIPF-016) so bile mednarodne, eno (SP3) pa so izvedli na Japonskem.

V študijah PIPF-004 in PIPF-006 so primerjali zdravljenje s pirfenidonom v odmerku 2403 mg/dan s placebom. Študiji sta bili z nekaj izjemami, na primer s skupino, ki je v študiji PIPF-004 dobivala srednje velik odmerek (1197 mg/dan), po zasnovi skoraj identični. V obeh se je zdravilo dajalo trikrat na dan najmanj 72 tednov. Primarni cilj obeh študij je bila sprememba v 72. tednu glede na izhodiščno vrednost v odstotkih predvidene forsirane vitalne kapacitete (FVC) – forced vital capacity). V kombinirani populaciji študij PIPF-004 in PIPF-006, ki je bila zdravljena z odmerkom 2403 mg/dan in je obsegala 692 bolnikov, je bil mediani izhodiščni odstotek predvidene FVC v skupini z zdravilom

pirfenidona 73,9 % in v skupini s placebom 72,0 % (razpon: 50-123 % v prvi, 48-138 % v drugi), mediani izhodiščni odstotek predvidene difuzijske kapacitete za CO (DL_{CO} - carbon monoxide diffusing capacity) pa je bil v skupini z zdravilom pirfenidona 45,1 % in v skupini s placebom 45,6 % (razpon: 25-81 % v prvi, 21-94 % v drugi). V študiji PIPF-004 je imelo izhodiščni odstotek predvidene FVC pod 50 % in/ali predvidene DL_{CO} pod 35 % 2,4 % bolnikov v skupini z zdravilom pirfenidona in 2,1 % bolnikov v skupini s placebom. V študiji PIPF-006 je imelo izhodiščni odstotek predvidene FVC pod 50 % in/ali predvidene DL_{CO} pod 35 % 1,0 % bolnikov v skupini z zdravilom pirfenidona in 1,4 % bolnikov v skupini s placebom.

V študiji PIPF-004 je bil pri bolnikih, ki so prejeli pirfenidon (n = 174), padec v odstotkih predvidene FVC glede na izhodiščno vrednost v 72. tednu pomembno zmanjšan v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (n = 174, p = 0,001, rang ANCOVA). Zdravljenje s pirfenidonom je tudi pomembno zmanjšalo padec v odstotkih predvidene FVC v 24. tednu (p = 0,014), 36. tednu (p < 0,001), 48. tednu (p < 0,001) in 60. tednu (p < 0,001) glede na izhodiščno vrednost. V 72. tednu so padec v odstotkih FVC glede na izhodiščno vrednost $\geq 10\%$ (prag, ki kaže tveganje umrljivosti pri idiopatski pljučni fibrozi) opazili pri 20 % bolnikov, ki so prejeli pirfenidon, v primerjavi s 35 % pri tistih, ki so prejeli placebo (preglednica 2).

Preglednica 2 Kategorična ocena sprememb do 72. tedna glede na izhodiščno vrednost v odstotkih predvidene FVC v študiji PIPF-004		
	Pirfenidon 2403 mg/dan (n = 174)	Placebo (n = 174)
Zmanjšanje za $\geq 10\%$ ali smrt ali presaditev pljuč	35 (20 %)	60 (34 %)
Zmanjšanje za manj kot 10 %	97 (56 %)	90 (52 %)
Ni zmanjšanja (sprememba FVC > 0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)

Čeprav med bolniki, ki so prejeli pirfenidon, in tistimi, ki so prejeli placebo, ni bilo razlik pri spremembi od izhodiščne vrednosti do 72. tedna glede prehojene razdalje v šestminutnem testu hoje (6MWT) s predhodno določenim rangom ANCOVA, se je v *ad hoc* analizi pri 37 % bolnikov, ki so prejeli pirfenidon, pri šestminutnem testu hoje pokazal padec razdalje ≥ 50 m v primerjavi s 47 % tistih, ki so prejeli placebo v študiji PIPF-004.

V študiji PIPF-006 zdravljenje s pirfenidonom (n = 171) ni zmanjšalo padca odstotka predvidene FVC v 72. tednu glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s placebom (n = 173, p = 0,501). Vendar pa je zdravljenje s pirfenidonom zmanjšalo padec v odstotkih predvidene FVC v 24. tednu (p < 0,001), 36. tednu (p = 0,011) in 48. tednu (p = 0,005) glede na izhodiščno vrednost. V 72. tednu je bil zaznan padec v odstotkih predvidene FVC $\geq 10\%$ pri 23 % bolnikov, ki so prejeli pirfenidon, in pri 27 % tistih, ki so prejeli placebo (preglednica 3).

Preglednica 3 Kategorična ocena sprememb do 72. tedna glede na izhodiščno vrednost v odstotkih predvidene FVC v študiji PIPF-006		
	Pirfenidon 2403 mg/dan (n = 171)	Placebo (n = 173)
Zmanjšanje za $\geq 10\%$ ali smrt ali presaditev pljuč	39 (23 %)	46 (27 %)
Zmanjšanje za manj kot 10 %	88 (52 %)	89 (51 %)
Ni zmanjšanja (sprememba FVC > 0 %)	44 (26 %)	38 (22 %)

V študiji PIPF-006 je bil padec razdalje pri šestminutnem testu hoje v 72. tednu glede na izhodiščno vrednost pomembno zmanjšan v primerjavi s placebom (p < 0,001, rang ANCOVA). Poleg tega se je v *ad hoc* analizi v študiji PIPF-006 razdalja pri šestminutnem testu hoje pri 33 % bolnikov, ki so prejeli pirfenidon, zmanjšala za ≥ 50 m v primerjavi s 47 % tistih, ki so prejeli placebo.

V združeni analizi preživetja je bila v študijah PIPF-004 in PIPF-006 stopnja umrljivosti v skupini, ki je prejela pirfenidon v odmerku 2403 mg/dan, enaka 7,8 %, pri tisti s placebom pa 9,8 % (HR 0,77 [95-odstotni interval zaupanja, 0,47–1,28]).

V študiji PIPF-016 so primerjali zdravljenje s pirfenidonom 2403 mg/dan s placebom. Zdravilo so dajali trikrat na dan 52 tednov. Primarni cilj je bila sprememba v 52. tednu glede na izhodiščno vrednost v odstotkih predvidene FVC. Od skupaj 555 bolnikov je bil mediani izhodiščni odstotek predvidene FVC 68 % (razpon: 48–91 %) in mediani izhodiščni odstotek predvidene DL_{CO} 42 % (razpon: 27–170 %). Dva odstotka bolnikov je imelo ob izhodišču odstotek predvidene FVC pod 50 %, 21 % bolnikov pa je imelo odstotek predvidene DL_{CO} pod 35 %.

V študiji PIPF-016 je bil pri bolnikih, ki so prejeli pirfenidon (n = 278), padec v odstotkih predvidene FVC glede na izhodiščno vrednost v 52. tednu zdravljenja pomembno zmanjšan v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (n = 277; p < 0,000001, rang ANCOVA). Zdravljenje s pirfenidonom je tudi pomembno zmanjšalo padec v odstotkih predvidene FVC v 13. tednu (p < 0,000001), 26. tednu (p < 0,000001) in 39. tednu (p = 0,000002) glede na izhodiščno vrednost. V 52. tednu so padec v odstotkih predvidene FVC glede na izhodiščno vrednost ≥ 10 % ali smrt opazili pri 17 % bolnikov, ki so prejeli pirfenidon, v primerjavi z 32 % pri tistih, ki so prejeli placebo (preglednica 4).

Preglednica 4 Kategorična ocena sprememb do 52. tedna glede na izhodiščno vrednost v odstotkih predvidene FVC v študiji PIPF-016		
	Pirfenidon 2403 mg/dan (n = 278)	Placebo (n = 277)
Zmanjšanje za ≥ 10 % ali smrt	46 (17 %)	88 (32 %)
Zmanjšanje za manj kot 10 %	169 (61 %)	162 (58 %)
Ni zmanjšanja (sprememba FVC > 0 %)	63 (23 %)	27 (10 %)

V študiji PIPF-016 se je razdalja, prehojena v šestminutnem testu hoje v 52. tednu, glede na izhodiščno vrednost značilno manj zmanjšala pri bolnikih, ki so dobivali pirfenidon, v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo (p = 0,036, rang ANCOVA); pri 26 % bolnikov, ki so dobivali pirfenidon, se je razdalja v šestminutnem testu hoje zmanjšala za ≥ 50 m v primerjavi s 36 % bolnikov, ki so dobivali placebo.

V vnaprej določeni združeni analizi študij PIPF-016, PIPF-004 in PIPF-006 je bila v 12. mesecu smrtnost zaradi vseh razlogov značilno manjša v skupini, ki je dobivala pirfenidon 2403 mg/dan (3,5 %, 22 od 623 bolnikov), v primerjavi s skupino, ki je dobivala placebo (6,7 %, 42 od 624 bolnikov), kar je povzročilo 48-odstotno zmanjšanje tveganja smrtnosti zaradi vseh razlogov v prvih 12 mesecih (HR 0,52 [95-odstotni interval zaupanja, 0,31–0,87], p = 0,0107, test log-rang).

Študija (SP3), ki je vključevala japonske bolnike, je primerjala pirfenidon v odmerku 1800 mg/dan (kar je v okviru normalizirane porazdelitve telesne mase primerljivo z odmerkom 2403 mg/dan pri populacijah ZDA in Evrope, ki sta jih vključevali študiji PIPF-004/006) s placebom (n = 110 oz. n = 109). Zdravljenje s pirfenidonom je pomembno zmanjšalo povprečni padec vitalne kapacitete (VC) v 52. tednu (primarni cilj) v primerjavi s placebom (−0,09 ± 0,02 l v primerjavi z −0,16 ± 0,02 l, p = 0,042).

Bolniki z idiopatsko pljučno fibrozo in napredovalo okvaro pljučne funkcije

V združenih *post hoc* analizah študij PIPF-004, PIPF-006 in PIPF-016 v populaciji z napredovalo idiopatsko pljučno fibrozo (n = 170) in izhodiščno FVC < 50 % in/ali izhodiščno Dlco < 35 %, je bil letni upad FVC med prejemniki zdravila pirfenidona (n = 90) -150,9 ml in med prejemniki placeba (n = 80) -277,6 ml.

MA29957 je bilo podporno 52-tedensko multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano klinično preskušanje faze IIb pri bolnikih z idiopatsko pljučno fibrozo ter napredovalo okvaro pljučne funkcije (Dlco < 40 % predvidene) in velikim tveganjem za pljučno hipertenzijo

3. stopnje. V tem preskušanju je imelo 89 bolnikov, zdravljenih z zdravilom pirfenidona v monoterapiji, podoben upad FVC kot ga je pri prejemnikih zdravila pirfenidona pokazala *post hoc* analiza združenih preskušanj faze III PIPF-004, PIPF-006 in PIPF-016.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s pirfenidonom za vse podskupine pediatrične populacije za idiopatsko pljučno fibrozo. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Z jemanjem pirfenidona v obliki kapsul skupaj s hrano se zelo zmanjša vrednost C_{max} (za 50 %), učinek na vrednost AUC pa je manjši, kot če je zaužit na prazen želodec. Po peroralnem dajanju enkratnega 801-miligramskega odmerka zdravim starejšim odraslim prostovoljcem (50–66 let) na poln želodec se je absorpcija pirfenidona upočasnila, vrednost AUC na poln želodec pa je bila približno 80–85 % vrednosti AUC, opažene pri jemanju na prazen želodec. Bioekvivalenca je bila dokazana na tešče, primerjali pa so 801-mg tableto s tremi 267-mg kapsulami. Na poln želodec so bile za 801-mg tableto v primerjavi s kapsulami na podlagi meritev AUC bioekvivalenčne zahteve izpolnjene, medtem ko so 90-% intervali zaupanja za C_{max} (108,26-125,60 %) nekoliko presegli zgornjo standardno bioekvivalenčno mejo (90-% IZ: 80,00-125,00 %). Učinek hrane na AUC pirfenidona po peroralnem vnosu je bil med oblikama tablet in kapsul enakovreden. Jemanje obeh farmacevtskih oblik s hrano je v primerjavi z jemanjem na tešče zmanjšalo C_{max} pirfenidona; tableta pirfenidona je zmanjšala C_{max} nekoliko manj (za 40 %) kot kapsule pirfenidona (za 50 %). Pri osebah, ki so imele poln želodec, je bila v primerjavi s skupino, ki je bila tešča, pojavnost neželenih učinkov (slabosti in omotice) manjša. Zato je priporočljivo, da se pirfenidon jemlje s hrano, saj to zmanjša pojavnost slabosti in omotice.

Absolutna biološka uporabnost pirfenidona pri ljudeh ni bila ugotovljena.

Porazdelitev

Pirfenidon se veže na beljakovine človeške plazme, predvsem na serumski albumin. Skupna povprečna vezava je znašala od 50 % do 58 % pri koncentracijah, kakršne so opazovali v kliničnih študijah (od 1 do 100 µg/ml). Navidezni srednji volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja po peroralni uporabi je približno 70 l, kar kaže, da je porazdelitev pirfenidona v tkivih zmerna.

Biotransformacija

Okoli 70–80 % pirfenidona se presnavlja preko CYP1A2, medtem ko drugi izoencimi CYP, vključno s CYP2C9, 2C19, 2D6 in 2E1, k presnovi pirfenidona prispevajo manj. Podatki *in vitro* kažejo na določeno farmakološko pomembno aktivnost glavnega presnovka (5-karboksi-pirfenidona) pri koncentracijah, ki presegajo največje plazemske koncentracije pri bolnikih z idiopatsko pljučno fibrozo. To lahko postane klinično pomembno pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic, kjer se izpostavljenost 5-karboksi-pirfenidonu v plazmi poveča.

Izločanje

Kaže, da je peroralni očistek pirfenidona zmerno saturabilen. V študiji z več različnimi odmerki pri zdravih starejših odraslih, pri katerih so uporabljeni odmerki znašali od 267 mg do 1335 mg trikrat na dan, se je srednja vrednost očistka pri odmerkih, večjih od 801 mg trikrat na dan, znižala za približno 25 %. Po uporabi enega odmerka pirfenidona pri zdravih starejših odraslih je bila navidezna povprečna končna eliminacijska razpolovna doba približno 2,4 ure. Približno 80 % peroralno zaužitega odmerka pirfenidona se odstrani s sečem v 24 urah od odmerjanja. Večina pirfenidona se izloči kot presnovek 5-karboksi-pirfenidona (> 95 % izločenega), manj kot 1 % pirfenidona v seču pa se izloči nespremenjeno.

Posebne skupine

Okvara jeter

Narejena je bila primerjava farmakokinetike pirfenidona in presnovka 5-karboksi-pirfenidona pri osebah z zmerno okvaro jeter (razred B po lestvici Child-Pugh) in pri osebah z normalnim delovanjem jeter. Rezultati so pokazali, da se je pri bolnikih z zmerno okvaro jeter po enem odmerku pirfenidona, ki je znašal 801 mg (3 kapsule po 267 mg), izpostavljenost pirfenidonu povprečno zvišala za 60 %. Pirfenidon je treba pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter uporabljati previdno, med njihovim zdravljenjem pa je potrebna posebna pozornost glede znakov toksičnih učinkov, zlasti če hkrati jemljejo znan zaviralec CYP1A2 (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pirfenidon je kontraindiciran pri hudi okvari ali končni odpovedi jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic ni bilo opaženih klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki pirfenidona v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic. Izhodiščna spojina se v glavnem presnovi v 5-karboksi-pirfenidon. Srednja vrednost (SD) AUC_{0-∞} 5-karboksi-pirfenidona je bila značilno večja v skupinah z zmerno (100 (26,3) mg·h/l; p = 0,009) in hudo (168 (67,4) mg·h/l; p < 0,0001) okvaro ledvic kot v skupini z normalnim delovanjem ledvic (28,7 (4,99) mg·h/l).

Okvara ledvic (skupine)	Statistika	AUC _{0-∞} (mg·h/l)	
		Pirfenidon	5-karboksi-pirfenidon
Normalno n = 6	srednja vrednost (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	mediana (25.–75.)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Blago n = 6	srednja vrednost (SD)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	mediana (25.–75.)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Zmerno n = 6	srednja vrednost (SD)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	mediana (25.–75.)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Hudo n = 6	srednja vrednost (SD)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	mediana (25.–75.)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

AUC_{0-∞} = površina pod krivuljo koncentracija-čas od časa nič do neskončnosti

^a p-vrednost glede na Normalno = 1,00 (parna primerjava po Bonferoniju)

^b p-vrednost glede na Normalno = 0,009 (parna primerjava po Bonferoniju)

^c p-vrednost glede na Normalno < 0,0001 (parna primerjava po Bonferoniju)

Izpostavljenost 5-karboksi-pirfenidonu se pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic poveča 3,5-krat ali več. Klinično pomembne farmakodinamične aktivnosti presnovka pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic ni mogoče izključiti. Pri bolnikih z blago okvaro ledvic, ki prejemajo pirfenidon, odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je treba pirfenidon uporabljati previdno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali končno odpovedjo ledvic, pri kateri je potrebna dializa, je uporaba pirfenidona kontraindicirana (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Analiza populacijske farmakokinetike iz štirih študij z zdravimi osebami ali osebami z okvarjenim delovanjem ledvic in iz ene študije z bolniki, ki so imeli idiopatsko pljučno fibrozo, ni pokazala klinično pomembnega vpliva starosti, spola ali telesne velikosti na farmakokinetiko pirfenidona.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V raziskavah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so pri miših, podganah in psih opazili povečanje jeter, ki ga je pogosto spremljala centrolobularna hipertrofija jeter. Po prekinitvi zdravljenja so opazili reverzibilnost. V študijah kancerogenosti pri podganah in miših so opazili povečano pojavnost tumorjev na jetrih. Ti izsledki v zvezi z jetri se skladajo z indukcijo jetrnih mikrosomskih encimov, česar pa pri bolnikih, ki so prejemali pirfenidon, niso opazili. Ti izsledki se ne štejejo kot pomembni za ljudi.

Pri samicah podgan, ki so dobivale 1500 mg/kg/dan, kar je 37-kratnik odmerka 2403 mg/dan pri ljudeh, je bilo opaženo statistično pomembno povečanje števila tumorjev na maternici. Rezultati študij delovanja kažejo, da je pojavnost tumorjev na maternici verjetno povezana s kroničnim neravnovesjem spolnih hormonov, ki ga prenaša dopamin in pri podganah vključuje za to živalsko vrsto specifičen mehanizem endokrinega sistema, ki ga pri ljudeh ni.

Reproduktivne toksikološke raziskave so dokazale, da pri podganah ni neželenih učinkov na plodnost samcev in samic ali postnatalni razvoj mladičev, prav tako pa ni dokazov za teratogenost pri podganah (1000 mg/kg/dan) ali kuncih (300 mg/kg/dan). Pri živalih pride do prenosa pirfenidona in/ali njegovih presnovkov prek placente, zato obstaja možnost kopičenja pirfenidona in/ali njegovih presnovkov v plodovnici. Pri velikih odmerkih (≥ 450 mg/kg/dan) se je pri podganah ciklus estrusa podaljšal, nepravilnih ciklov pa je bilo več. Pri velikih odmerkih (≥ 1000 mg/kg/dan) se je pri podganah čas brejosti podaljšal, sposobnost ploda za preživetje pa zmanjšala. Študije doječih podgan kažejo, da se pirfenidon in/ali njegovi presnovki izločajo v mleko in da se lahko pirfenidon in/ali njegovi presnovki kopičijo v mleku.

Pri standardni seriji testov pirfenidon ni pokazal mutagene ali genotoksične aktivnosti in ob preskusu pod ultravijolično svetlobo ni bil mutagen. Pri preskušanju pod ultravijolično svetlobo je bil pirfenidon pozitiven pri testu foto-klastogenosti v pljučnih celicah kitajskega hrčka.

Pri budrah sta bila po peroralnem zaužitju pirfenidona in po izpostavljenosti svetlobi UVA/UVB opažena fototoksičnost in draženje. Z uporabo kreme za sončenje se je resnost lezij zmanjšala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

manitol (E421)
premreženi natrijev karmelozat
povidon
mikrokristalna celuloza (E460)
koloidni brezvodni silicijev dioksid
natrijev stearilfumarat

Filmska obloga

delno hidrolizirani polivinilalkohol (E1203)
titanov dioksid (E171)
makrogol (E1521)
smukec (E553b)

267-mg tableta

rumeni železov oksid (E172)

534-mg tableta

sončno rumeno FCF (E110)

801-mg tableta

rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bela neprozorna plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno zaporko iz polipropilena, ki je ni mogoče odpreti brez vidnih znakov odpiranja, ali bel neprozoren pretisni omot iz/PVC/PE/PCTFE in aluminija.

Velikosti pakiranj

267-mg filmsko obložene tablete

Plastenka

1 plastenka z 90 filmsko obloženimi tabletami

Pretisni omot

63 filmsko obloženih tablet (3 pretisni omoti z 21 filmsko obloženimi tabletami)

252 filmsko obloženih tablet (12 pretisnih omotov z 21 filmsko obloženimi tabletami)

63 ×1 filmsko obložena tableta (3 perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki z 21 filmsko obloženimi tabletami)

252 ×1 filmsko obložena tableta (12 perforiranih deljivih pretisnih omotov s posameznimi odmerki z 21 filmsko obloženimi tabletami)

534-mg filmsko obložene tablete

252 filmsko obloženih tablet (12 pretisnih omotov z 21 filmsko obloženimi tabletami)

252 ×1 filmsko obložena tableta (12 perforiranih deljivih pretisnih omotov s posameznimi odmerki z 21 filmsko obloženimi tabletami)

801-mg filmsko obložene tablete

Plastenka

1 plastenka z 90 filmsko obloženimi tabletami

Pretisni omot

63 filmsko obloženih tablet (3 pretisni omoti z 21 filmsko obloženimi tabletami)

84 filmsko obloženih tablet (4 pretisni omoti z 21 filmsko obloženimi tabletami)

252 filmsko obloženih tablet (12 pretisnih omotov z 21 filmsko obloženimi tabletami)

63 ×1 filmsko obložena tableta (3 perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki z 21 filmsko obloženimi tabletami)

84 ×1 filmsko obložena tableta (4 perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki z 21 filmsko obloženimi tabletami)

252 ×1 filmsko obložena tableta (12 perforiranih deljivih pretisnih omotov s posameznimi odmerki z 21 filmsko obloženimi tabletami)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

axunio Pharma GmbH
Van-der-Smissen-Straße 1

22767 Hamburg
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1655/001
EU/1/22/1655/002
EU/1/22/1655/003
EU/1/22/1655/004
EU/1/22/1655/005
EU/1/22/1655/006
EU/1/22/1655/007
EU/1/22/1655/008
EU/1/22/1655/009
EU/1/22/1655/010
EU/1/22/1655/011
EU/1/22/1655/012
EU/1/22/1655/013
EU/1/22/1655/014

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM: 20. junij 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) zdravila, odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila na trg mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotoviti, da bodo vsi zdravniki, ki bodo predvidoma predpisovali pifrenidon, prejeli komplet izobraževalnih gradiv za zdravnike, ki vsebuje:

- informacije o zdravilu (povzetek glavnih značilnosti zdravila)
- informacije za zdravnike (kontrolni sezname)
- informacije za bolnike (navodilo za uporabo)

Kontrolni seznam za zagotavljanje varne uporabe zdravila mora vsebovati naslednje ključne elemente v zvezi z delovanjem jeter, z zdravilom povzročene okvare jeter in preobčutljivostjo na svetlobo:

Delovanje jeter, z zdravilom povzročena okvara jeter

- Pirfenidon je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro ali končno odpovedjo jeter.
- Med zdravljenjem s pirfenidonom se lahko zviša raven transaminaz v serumu.
- Pred začetkom zdravljenja s pirfenidonom je treba preveriti delovanje jeter in ga nato redno spremljati.
- Bolnike, pri katerih se je pojavilo zvišanje jetrnih encimov, je treba pozorno spremljati in po potrebi prilagoditi odmerek ali prekiniti zdravljenje.
- Bolnike, pri katerih se pojavijo znaki ali simptomi okvare jeter, je treba nemudoma klinično oceniti in pri njih opraviti preiskave delovanja jeter.

Preobčutljivost na svetlobo

- Bolnike je treba obvestiti, da se pri jemanju pirfenidona lahko pojavljajo reakcije preobčutljivosti na svetlobo in da je treba izvajati ustrezne zaščitne ukrepe.
- Bolnikom je treba svetovati, da se izogibajo izpostavljenosti neposredni sončni svetlobi ali jo zmanjšajo (vključno z ultravijoličnimi svetilkami).
- Bolnikom je treba naročiti, naj vsak dan uporabljajo kremo za sončenje, nosijo oblačila, ki ščitijo pred izpostavljenostjo soncu, in se izogibajo drugim zdravilom, za katera je znano, da povzročajo preobčutljivost na svetlobo.

Informacije za zdravnike naj spodbudijo zdravnike, ki predpisujejo zdravilo, da bodo poročali o resnih neželenih učinkih in klinično pomembnih neželenih učinkih posebnega pomena, kar vključuje:

- reakcije preobčutljivosti na svetlobo in kožne izpuščaje
- nenormalne vrednosti testov delovanja jeter
- z zdravilom povzročeno okvaro jeter
- katerekoli druge klinično pomembne neželene učinke po presoji zdravnika, ki predpiše zdravilo

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Pirfenidon axunio 267 mg filmsko obložene tablete

pirfenidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 267 mg pirfenidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Pretisni omot

63 filmsko obloženih tablet

252 filmsko obloženih tablet

63 × 1 filmsko obložena tableta

252 × 1 filmsko obložena tableta

Plastenka

90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1655/002 63 filmsko obloženih tablet
EU/1/22/1655/003 63 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/22/1655/004 252 filmsko obloženih tablet
EU/1/22/1655/011 252 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/22/1655/001 90 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Pirfenidon axunio 267 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Pirfenidon axunio 267 mg filmsko obložene tablete
pirfenidon

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

axunio Pharma GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA – PLASTENKA****1. IME ZDRAVILA**

Pirfenido axunio 267 mg filmsko obložene tablete
pirfenidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 267 mg pirfenidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

axunio Pharma GmbH
Van-der-Smissen-Straße 1

22767 Hamburg
Germany

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1655/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Pirfenidon axunio 534 mg filmsko obložene tablete

pirfenidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 534 mg pirfenidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje azo barvilo.

Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

252 filmsko obloženih tablet

252 × 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1655/005 252 filmsko obloženih tablet
EU/1/22/1655/006 252 x 1 filmsko obložena tableta

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Pirfenidon axunio 534 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Pirfenidon axunio 534 mg filmsko obložene tablete
pirfenidon

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

axunio Pharma GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Pirfenidon axunio 801 mg filmsko obložene tablete

pirfenidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 801 mg pirfenidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Pretisni omot

63 filmsko obloženih tablet

84 filmsko obloženih tablet

252 filmsko obloženih tablet

63 x 1 filmsko obložena tableta

84 x 1 filmsko obložena tableta

252 x 1 filmsko obložena tableta

Plastenka

90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Pirfenidon axunio 801 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Pirfenidon axunio 801 mg filmsko obložene tablete
pirfenidon

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

axunio Pharma GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA – PLASTENKA****1. IME ZDRAVILA**

Pirfenidon axunio 801 mg filmsko obložene tablete
pirfenidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 801 mg pirfenidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

axunio Pharma GmbH
Van-der-Smissen-Straße 1

22767 Hamburg
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1655/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Pirfenidon axunio 267 mg filmsko obložene tablete
Pirfenidon axunio 534 mg filmsko obložene tablete
Pirfenidon axunio 801 mg filmsko obložene tablete
pirfenidon

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Pirfenidon axunio in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Pirfenidon axunio
3. Kako jemati zdravilo Pirfenidon axunio
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Pirfenidon axunio
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Pirfenidon axunio in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Pirfenidon axunio vsebuje učinkovino pirfenidon in se uporablja za zdravljenje idiopatske pljučne fibroze pri odraslih.

Idiopatska pljučna fibroza je stanje, pri katerem pljuča sčasoma zatečejo in se zabrazgotinijo, zato je globoko dihanje oteženo. Pljuča tako ne morejo pravilno delovati. Zdravilo Pirfenidon axunio pomaga zmanjševati število brazgotin in zatekanje v pljučih ter vam pomaga, da lažje dihate.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Pirfenidon axunio

Ne jemljite zdravila Pirfenidon axunio

- če ste alergični na pirfenidon ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste imeli v preteklosti pri uporabi pirfenidona angioedem, vključno s simptomi, kot so oteklost obraza, ustnic in/ali jezika, ki so lahko povezani s težkim dihanjem ali sopenjem;
- če jemljete zdravilo fluvoksamin (ki se uporablja za zdravljenje depresije in obsesivno-kompulzivne motnje);
- če imate hudo bolezen jeter ali končno odpoved jeter;
- če imate hudo bolezen ledvic ali končno odpoved ledvic, pri kateri je potrebna dializa.

Če kaj od naštetega velja za vas, ne vzemite zdravila Pirfenidon axunio. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Pirfenidon axunio se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Pri jemanju zdravila Pirfenidon axunio lahko postanete bolj občutljivi na sončno svetlobo (reakcija preobčutljivosti na svetlobo). Med jemanjem zdravila Pirfenidon axunio se izogibajte soncu (vključno z ultravijoličnimi svetilkami). Zmanjšajte izpostavljenost sončni svetlobi; vsak dan uporabljajte kremo za sončenje in z oblačili pokrijte svoje roke, noge in glavo (glejte poglavje 4: Možni neželeni učinki).
- Ne smete jemati drugih zdravil, na primer tetraciklinskih antibiotikov (kot je doksiciklin), zaradi katerih lahko postanete bolj občutljivi na sončno svetlobo.
- Če imate težave z ledvicami, to povejte zdravniku.
- Če imate blage do zmerne težave z jetri, to povejte zdravniku.
- Pred zdravljenjem z zdravilom Pirfenidon axunio in med njim morate prenehati kaditi. Kajenje cigaret lahko zmanjša učinek zdravila Pirfenidon axunio.
- Zdravilo Pirfenidon axunio lahko povzroči omotico in utrujenost. Pri dejavnostih, pri katerih morate biti pozorni in pri katerih je potrebna koordinacija, bodite previdni.
- Zdravilo Pirfenidon axunio lahko povzroči izgubo telesne mase. Med jemanjem tega zdravila bo zdravnik spremljal vašo maso.
- V povezavi z zdravljenjem z zdravilom pirfenidon so poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu, toksični epidermalni nekrolizi in reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS). Prenehajte jemati zdravilo Pirfenidon axunio in takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od simptomov, povezanih s temi resnimi kožnimi reakcijami, opisanimi v poglavju 4.

Zdravilo Pirfenidon axunio lahko povzroči resne težave z jetri; nekateri primeri so se končali s smrtjo. Pred jemanjem zdravila Pirfenidon axunio morate opraviti preiskavo krvi, kar velja tudi za prvih šest mesecev jemanja, ko morate preiskavo krvi opraviti vsak mesec, nato pa vsake tri mesece. S tem preverite, ali vaša jetra pravilno delujejo. Pomembno je, da redne preiskave krvi opravljate, dokler jemljete zdravilo Pirfenidon axunio.

Otroci in mladostniki

Zdravila Pirfenidon axunio ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Pirfenidon axunio

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

To je še posebej pomembno, če jemljete spodaj naštetá zdravila, saj lahko spremenijo učinek zdravila Pirfenidon axunio.

Zdravila, ki lahko okrepijo neželene učinke zdravila Pirfenidon axunio:

- enoksacin (vrsta antibiotika),
- ciprofloksacin (vrsta antibiotika),
- amiodaron (uporablja se za zdravljenje nekaterih vrst bolezni srca),
- propafenon (uporablja se za zdravljenje nekaterih vrst bolezni srca),
- fluvoksamin (uporablja se za zdravljenje depresije in obsesivno-kompulzivne motnje).

Zdravila, ki lahko poslabšajo delovanje zdravila Pirfenidon axunio:

- omeprazol (uporablja se za zdravljenje stanj, kot so prebavne motnje in gastroezofagealna refluksna bolezen),
- rifampicin (vrsta antibiotika).

Zdravilo Pirfenidon axunio skupaj s hrano in pijačo

Med jemanjem tega zdravila ne pijte grenivkega soka. Grenivka lahko prepreči, da bi zdravilo Pirfenidon axunio delovalo pravilno.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, če načrtujete nosečnost ali če mislite, da ste noseči, se je jemanju zdravila Pirfenidon axunio iz previdnosti bolje izogniti. Možna tveganja za nerojenega otroka namreč niso znana.

Če dojite ali nameravate dojiti, se pred jemanjem zdravila Pirfenidon axunio posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Ker ni znano, ali zdravilo Pirfenidon axunio prehaja v materino mleko, se bo zdravnik z vami pogovoril o tveganjih in koristih jemanja tega zdravila med dojenjem, če se boste odločili dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne upravljajte vozil ali strojev, če ste po jemanju zdravila Pirfenidon axunio omotični ali utrujeni.

Zdravilo Pirfenidon axunio vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Zdravilo Pirfenidon axunio 534 mg filmsko obložene tablete vsebuje azo barvila

Zdravilo Pirfenidon axunio lahko povzroči alergijske reakcije.

3. Kako jemati zdravilo Pirfenidon axunio

Zdravljenje z zdravilom Pirfenidon axunio lahko uvede in nadzoruje le zdravnik specialist z izkušnjami pri diagnosticiranju in zdravljenju idiopatske pljučne fibroze.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo vam bodo običajno predpisali v odmerkih, ki se bodo povečevali, kot je opisano:

- prvih 7 dni vzemite 267-mg odmerek (eno rumeno tableto) trikrat na dan skupaj s hrano (skupno 801 mg/dan),
- od 8. do 14. dneva vzemite 534-mg odmerek (dve rumeni tableti ali eno oranžno tableto) trikrat na dan skupaj s hrano (skupno 1602 mg/dan),
- od 15. dneva dalje (vzdrževalno zdravljenje) vzemite 801-mg odmerek (tri rumene tablete ali eno rjavo tableto) trikrat na dan skupaj s hrano (skupno 2403 mg/dan).

Priporočeni vzdrževalni dnevni odmerek zdravila Pirfenidon axunio je 801 mg (tri rumene tablete ali ena rjava tableta) trikrat na dan, zaužit skupaj s hrano, tako da skupni dnevni odmerek znaša 2403 mg/dan.

Tablete pogoltnite cele s kozarcem vode med jedjo ali po njej, da zmanjšate tveganje neželenih učinkov, kot sta navzea (siljenje na bruhanje) in omotica. Če simptomi ne izginejo, obiščite zdravnika.

Zmanjšanje odmerka zaradi neželenih učinkov

Zdravnik vam lahko zmanjša odmerek, če se pojavijo neželeni učinki, kot so težave z želodcem, kožne reakcije na sončno svetlobo ali ultravijolične svetilke ali večje spremembe jetrnih encimov.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Pirfenidon axunio, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot bi smeli, takoj obiščite zdravnika, farmacevta ali oddelek prve pomoči najbližje bolnišnice in s seboj vzemite zdravilo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Pirfenidon axunio

Če ste pozabili vzeti zdravilo, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Med dvema odmerkoma naj minejo vsaj 3 ure. Ne vzemite večjega števila tablet na dan, kot je vaš predpisan dnevni odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Pirfenidon axunio

V določenih okoliščinah vam zdravnik lahko naroči, da zdravilo Pirfenidon axunio prenehate jemati. Če zdravila Pirfenidon axunio iz kakršnega koli razloga ne boste jemali več kot 14 dni zapored, bo zdravnik ponovno začel zdravljenje z 267-mg odmerkom trikrat na dan in odmerek postopoma povečeval do 801-mg odmerka trikrat na dan.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Zdravilo Pirfenidon axunio prenehajte uporabljati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od naslednjih simptomov ali znakov:

- zatekanje obraza, ustnic in/ali jezika, srbenje, koprivnica, težave pri dihanju, sopenje ali omedlevica; to so znaki angioedema, ki je huda alergijska reakcija, ali anafilaksije.
- porumenele oči ali koža ali temen urin, kar lahko spremlja tudi srbenje kože, bolečina na zgornji desni strani trebuha, izguba apetita, hitrejši nastanek krvavitev ali podplutb kot običajno ali občutek utrujenosti. To so znaki nenormalnega delovanja jeter in lahko nakazujejo na okvaro jeter, ki je občasen neželeni učinek zdravila Pirfenidon axunio.
- rdečkaste nedvignjene ali okrogle kožne lise, pogosto z mehurčki v središču, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, na genitalijah in očeh. Pred temi resnimi kožnimi izpuščaji lahko nastopijo zvišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi (Stevens-Johnsonov sindrom ali toksično epidermalno nekrolizo).
- razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura in povečane bezgavke (sindrom DRESS ali sindrom preobčutljivosti na zdravilo).

Drugi možni neželeni učinki

Če opazite kateri koli neželeni učinek, o tem obvestite zdravnika.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- okužbe žrela ali dihalnih poti, ki vodijo v pljuča, in/ali sinuzitis,
- siljenje na bruhanje (navzea),
- težave z želodcem, kot so refluks kisline, bruhanje in občutek zaprtja,
- driska,
- prebavne ali želodčne motnje,
- izguba telesne mase,
- zmanjšan apetit,
- težave s spanjem,
- utrujenost,
- omotica,
- glavobol,
- kratka sapa,
- kašelj,
- trganje/bolečine v sklepih.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- okužbe mehurja,
- zaspanost,
- spremembe okusa,
- navali vročine,
- težave z želodcem, kot so občutek napihnjenosti, bolečine in nelagodje v trebuhu, zgaga in vetrovi,
- preiskave krvi lahko kažejo povišane ravni jetrnih encimov,
- kožne reakcije po izpostavljenosti soncu ali uporabi ultravijoličnih svetilk,
- težave s kožo, kot so srbeča koža, rdečica na koži ali rdeča koža, suha koža, kožni izpuščaj,
- bolečine v mišicah,
- občutek oslabelosti ali občutek pomanjkanja energije,
- bolečine v prsnem košu,
- sončne opekline.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- nizke vrednosti natrija v krvi. To lahko povzroči glavobol, omotico, zmedenost, šibkost, mišične krče, siljenje na bruhanje ali bruhanje;
- krvne preiskave lahko pokažejo zmanjšanje števila belih krvnih celic.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Pirfenidon axunio

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki plastenke, pretisnem omotu in škatli poleg oznak Uporabno do in EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Pirfenidon axunio

267-mg tableta

Učinkovina je pirfenidon. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 267 mg pirfenidona. Pomožne snovi so: manitol, premreženi natrijev karmelozat, povidon, mikrokristalna celuloza, koloidni brezvodni silicijev dioksid, natrijev stearilfumarat. Filmsko oblogo sestavljajo: delno hidrolizirani polivinilalkohol (E1203), titanov dioksid (E171), makrogol 3350 (E1521), smukec (E553b) in rumeni železov oksid (E172).

534-mg tableta

Učinkovina je pirfenidon. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 534 mg pirfenidona. Pomožne snovi so: manitol, premreženi natrijev karmelozat, povidon, mikrokristalna celuloza, koloidni brezvodni silicijev dioksid, natrijev stearilfumarat. Filmsko oblogo sestavljajo: delno hidrolizirani polivinilalkohol (E1203), titanov dioksid (E171), makrogol 3350 (E1521), smukec (E553b) in sončno rumeno FCF (E110).

801-mg tableta

Učinkovina je pirfenidon. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 801 mg pirfenidona. Pomožne snovi so: manitol, premreženi natrijev karmelozat, povidon, mikrokristalna celuloza, koloidni brezvodni silicijev dioksid, natrijev stearilfumarat. Filmsko oblogo sestavljajo: delno hidrolizirani polivinilalkohol (E1203), titanov dioksid (E171), makrogol 3350 (E1521), smukec (E553b), rdeči železov oksid (E172) in črni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Pirfenidon axunio in vsebina pakiranja

267-mg tableta

Pirfenidon axunio 267 mg filmsko obložene tablete so rumene, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjenim napisom "LP2" na eni strani in brez napisa na drugi strani. Pirfenidon axunio 267 mg filmsko obložene tablete so na voljo v pakiranju s plastenko, ki vsebuje eno plastenko z 90 filmsko obloženimi tabletami, v pretisnih omotih, ki vsebujejo 63 ali 252 filmsko obloženih tablet, in v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki, ki vsebujejo 63 × 1 ali 252 × 1 filmsko obloženo tableto.

534-mg tableta

Pirfenidon axunio 534 mg filmsko obložene tablete so oranžne, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjenim napisom "LP5" na eni strani in brez napisa na drugi strani. Pirfenidon axunio 534 mg filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih, ki vsebujejo 252 filmsko obloženih tablet, in v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki, ki vsebujejo 252 × 1 filmsko obloženo tableto.

801-mg tableta

Pirfenidon axunio 801 mg filmsko obložene tablete so rjave, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjanim napisom "LP8" na eni strani in brez napisa na drugi strani.

Pirfenidon axunio 801 mg filmsko obložene tablete so na voljo v pakiranju s plastenko, ki vsebuje eno plastenko z 90 tabletami, v pretisnih omotih, ki vsebujejo 63, 84 ali 252 filmsko obloženih tablet in v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki, ki vsebujejo 63 × 1, 84 x 1 ali 252 x 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>,