

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pirfenidone axunio 267 mg filmomhulde tabletten
Pirfenidone axunio 534 mg filmomhulde tabletten
Pirfenidone axunio 801 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 267 mg pirfenidon.
Elke filmomhulde tablet bevat 534 mg pirfenidon.
Elke filmomhulde tablet bevat 801 mg pirfenidon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Pirfenidone axunio 267 mg filmomhulde tabletten zijn gele, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie "LP2" aan de ene kant en effen aan de andere kant met afmetingen van ongeveer 13,2 x 6,4 mm.

Pirfenidone axunio 534 mg filmomhulde tabletten zijn oranje, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie "LP5" aan de ene kant en effen aan de andere kant met afmetingen van ongeveer 16,1 x 8,1 mm.

Pirfenidone axunio 801 mg filmomhulde tabletten zijn bruine, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie "LP8" aan de ene kant en effen aan de andere kant met afmetingen van ongeveer 20,1 x 9,4 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pirfenidone axunio is geïndiceerd voor de behandeling van idiopathische pulmonale fibrose (IPF) bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Pirfenidone axunio dient te worden ingesteld en gecontroleerd door specialisten met ervaring met de diagnosestelling en behandeling van IPF.

Dosering

Volwassenen

Bij aanvang van de behandeling moet de dosis als volgt over een periode van 14 dagen worden getitreerd tot de aanbevolen dagdosis van 2.403 mg per dag:

- dag 1 tot en met 7: een dosis van 267 mg, driemaal daags (801 mg/dag);
- dag 8 tot en met 14: een dosis van 534 mg, driemaal daags (1.602 mg/dag);
- dag 15 en verder: een dosis van 801 mg, driemaal daags (2.403 mg/dag).

De aanbevolen dagelijkse onderhoudsdosis Pirfenidone axunio bedraagt 801 mg driemaal daags met voedsel voor een totale dagdosis van 2.403 mg.

Doses hoger dan 2.403 mg/dag worden voor geen enkele patiënt aanbevolen (zie rubriek 4.9).

Bij patiënten die 14 of meer achtereenvolgende dagen de behandeling met pirfenidon hebben onderbroken, moet de behandeling opnieuw worden ingesteld met het initiële, 2 weken durende titratieschema tot de aanbevolen dagdosis is bereikt.

Voor onderbreking van de behandeling gedurende minder dan 14 achtereenvolgende dagen, kan de behandeling zonder titratie worden hervat met dezelfde voorgaande aanbevolen dagdosis.

Dosisaanpassingen en andere overwegingen voor veilig gebruik

Gastro-intestinale problemen

Patiënten die de behandeling als gevolg van gastro-intestinale bijwerkingen niet verdragen, moeten eraan worden herinnerd dat het geneesmiddel met voedsel moet worden ingenomen. Als de verschijnselen aanhouden, kan de dosering van pirfenidon worden verlaagd tot 267 mg-534 mg twee- tot driemaal daags met voedsel met een nieuwe verhoging tot de aanbevolen dagdosis, afhankelijk van hoe deze wordt verdragen. Als de verschijnselen aanhouden, kunnen patiënten worden geïnstrueerd de behandeling één tot twee weken te onderbreken, zodat de verschijnselen kunnen verdwijnen.

Fotosensitiviteitsreactie of huiduitslag

Patiënten met een lichte tot matige fotosensitiviteitsreactie of huiduitslag moeten eraan worden herinnerd elke dag een sunblock te gebruiken en blootstelling aan zonlicht te mijden (zie rubriek 4.4). De dosis pirfenidon mag worden verlaagd naar 801 mg per dag (267 mg driemaal daags). Als de huiduitslag na 7 dagen nog aanhoudt, moet pirfenidon voor 15 dagen worden onderbroken, waarna hertitratie tot de aanbevolen dagdosis moet plaatsvinden op dezelfde wijze als bij aanvang van de behandeling.

Patiënten met ernstige fotosensitiviteitsreactie of huiduitslag moeten worden geïnstrueerd de inname te staken en medisch advies in te winnen (zie rubriek 4.4). Zodra de huiduitslag is verdwenen, kan opnieuw met pirfenidon worden gestart en de dosis tot de aanbevolen dagdosis worden opgehoogd op geleide van het oordeel van de arts.

Leverfunctie

In het geval van aanzienlijke verhoging van alanine- en/of aspartaataminotransferase (ALAT/ASAT) met of zonder verhoging van bilirubine moet de dosis pirfenidon worden aangepast of de behandeling worden stopgezet in overeenstemming met de richtlijnen in rubriek 4.4.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis (d.w.z. Child-Pugh-klasse A en B). Aangezien de plasmaspiegels van pirfenidon bij sommige personen met lichte tot matige leverfunctiestoornis echter verhoogd kunnen zijn, is in deze populatie bij behandeling met pirfenidon voorzichtigheid geboden. Patiënten met ernstige leverfunctiestoornis of terminale leverziekte mogen niet met pirfenidon worden behandeld (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte nierfunctiestoornis. Pirfenidon dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met matige (CrCl 30-50 ml/min) nierfunctiestoornis. Patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (CrCl <30 ml/min) of terminale nierziekte die dialyse noodzakelijk maakt, mogen niet met pirfenidon worden behandeld (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van pirfenidon bij pediatrische patiënten voor de indicatie IPF.

Wijze van toediening

Pirfenidone axunio is voor oraal gebruik. De tabletten moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt en worden ingenomen met voedsel om het risico van misselijkheid en duizeligheid te verlagen (zie rubrieken 4.8 en 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Angio-oedeem bij eerder gebruik van pirfenidon (zie rubriek 4.4).
- Gelijktijdig gebruik van fluvoxamine (zie rubriek 4.5).
- Ernstige leverfunctiestoornis of terminale leverziekte (zie rubrieken 4.2 en 4.4).
- Ernstige nierfunctiestoornis ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) of terminale nierziekte die dialyse noodzakelijk maakt (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverfunctie

Transaminaseverhogingen zijn vaak gemeld bij patiënten behandeld met pirfenidon. Voor aanvang van de behandeling met pirfenidon moeten leverfunctietests (ALAT, ASAT en bilirubine) worden uitgevoerd, en vervolgens met maandelijkse intervallen gedurende de eerste 6 maanden en daarna elke 3 maanden (zie rubriek 4.8).

Als bij een patiënt sprake is van een verhoging van aminotransferasen naar >3 tot <5 x de ULN zonder verhoging van bilirubine en zonder verschijnselen van geneesmiddel-geïnduceerde leverschade na aanvang van de behandeling met pirfenidon, moeten andere oorzaken worden uitgesloten en moet de patiënt nauwlettend worden gevolgd. Het staken van andere geneesmiddelen die in verband zijn gebracht met levertoxiciteit, moet worden overwogen. Indien klinisch noodzakelijk, moet de dosis pirfenidon worden verlaagd of de behandeling worden onderbroken. Zodra de leverfunctietests binnen de normaalwaarden zijn, mag pirfenidon weer worden opgehoogd tot de aanbevolen dagdosis indien deze wordt verdragen.

Geneesmiddel-geïnduceerde leverschade

Soms gingen verhogingen in ASAT en ALAT gepaard met gelijktijdige verhogingen van bilirubine. Na het in de handel brengen zijn ernstige gevallen van geneesmiddel-geïnduceerde leverschade gemeld, waaronder geïsoleerde gevallen met fatale afloop (zie rubriek 4.8).

Naast de aanbevolen regelmatige monitoring van de leverfunctie moeten ook direct klinische beoordeling en leverfunctietests worden uitgevoerd bij patiënten die symptomen melden die kunnen wijzen op leverschade, waaronder vermoeidheid, anorexia, buikpijn rechtsboven, donkerkleuring van de urine of geelzucht.

Als bij een patiënt sprake is van een verhoging van aminotransferasen naar >3 tot <5 x de ULN in combinatie met hyperbilirubinemie of klinische verschijnselen die wijzen op leverschade, moet behandeling met pirfenidon permanent worden gestaakt en mag de patiënt niet opnieuw aan het middel worden blootgesteld.

Als bij een patiënt sprake is van een verhoging van aminotransferasen tot ≥ 5 x de ULN, moet behandeling met pirfenidon permanent worden gestaakt en mag de patiënt niet opnieuw aan het middel worden blootgesteld.

Leverfunctiestoornis

Bij personen met matige leverfunctiestoornis (d.w.z. Child-Pugh-klasse B) was de pirfenidon-blootstelling met 60% verhoogd. Gezien het potentieel voor verhoogde blootstelling aan pirfenidon is bij patiënten met reeds bestaande lichte tot matige leverfunctiestoornis (d.w.z. Child-Pugh-klasse A en B) bij behandeling met pirfenidon voorzichtigheid geboden. Patiënten moeten nauwlettend

geobserveerd worden op tekenen van toxiciteit als zij gelijktijdig een bekende CYP1A2-remmer gebruiken (zie rubrieken 4.5 en 5.2). Pirfenidon is niet onderzocht bij personen met ernstige leverfunctiestoornis en mag bij deze patiënten niet worden gebruikt (zie rubriek 4.3).

Fotosensitiviteitsreactie en huiduitslag

Blootstelling aan direct zonlicht (inclusief zonnelampen) dient te worden vermeden of zoveel mogelijk beperkt tijdens behandeling met pirfenidon. Patiënten moeten worden geïnstrueerd elke dag een sunblock te gebruiken, kleding te dragen die beschermt tegen blootstelling aan zonlicht en andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze fotosensibiliteit veroorzaken, te mijden. Patiënten moeten worden geïnstrueerd verschijnselen van een fotosensitiviteitsreactie of huiduitslag aan hun arts te melden. Ernstige fotosensitiviteitsreacties komen niet vaak voor. Dosisaanpassingen of tijdelijke stopzetting van de behandeling kunnen noodzakelijk zijn bij lichte tot ernstige gevallen van fotosensitiviteitsreactie of huiduitslag (zie rubriek 4.2).

Ernstige huidreacties

Er is melding gedaan van Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, in samenhang met de behandeling met pirfenidon in de postmarketingfase. Als er tekenen en symptomen optreden die op deze reacties wijzen, moet Pirfenidone axunio onmiddellijk worden stopgezet. Als de patiënt SJS, TEN of DRESS heeft ontwikkeld bij het gebruik van pirfenidon, mag de behandeling met Pirfenidone axunio niet opnieuw worden gestart en moet deze permanent worden stopgezet.

Angio-oedeem/Anafylaxie

Gevalen van angio-oedeem (waarvan sommige ernstig), zoals zwelling van gezicht, lippen en/of tong, mogelijk samengaand met kortademigheid of piepende ademhaling, zijn in samenhang met pirfenidon gemeld in de postmarketingfase. Meldingen van anafylactische reacties zijn ook ontvangen. Daarom moeten patiënten die na inname van pirfenidon klachten of symptomen van angio-oedeem of ernstige allergische reacties ontwikkelen onmiddellijk met de behandeling stoppen. Patiënten met angio-oedeem of ernstige allergische reacties moeten op de hiervoor gebruikelijke wijze behandeld worden. Pirfenidon mag niet worden gebruikt bij patiënten die eerder angio-oedeem of overgevoeligheid hebben ontwikkeld als gevolg van pirfenidon (zie rubriek 4.3).

Duizeligheid

Bij patiënten die pirfenidon gebruikten, is melding gedaan van duizeligheid. Daarom moeten patiënten weten hoe ze op dit geneesmiddel reageren, voor ze activiteiten ondernemen waarvoor geestelijke alertheid of coördinatie noodzakelijk is (zie rubriek 4.7). In klinische onderzoeken was bij de meeste patiënten sprake van slechts één enkele keer duizeligheid, en de meeste gevallen van duizeligheid verdwenen, met een mediane duur van 22 dagen. Als de duizeligheid niet verbetert of juist ernstiger wordt, kan dosisaanpassing of zelfs stopzetting van pirfenidon geboden zijn.

Vermoeidheid

Bij patiënten die pirfenidon gebruikten, is melding gedaan van vermoeidheid. Daarom moeten patiënten weten hoe ze op dit geneesmiddel reageren, voor ze activiteiten ondernemen waarvoor geestelijke alertheid of coördinatie noodzakelijk is (zie rubriek 4.7).

Gewichtsverlies

Bij met pirfenidon behandelde patiënten is gewichtsverlies gemeld (zie rubriek 4.8). Artsen moeten het gewicht van de patiënt monitoren en waar nodig een verhoogde calorische inname stimuleren, als zij van oordeel zijn dat het gewichtsverlies klinisch significant is.

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie is gemeld bij patiënten behandeld met pirfenidon (zie rubriek 4.8). De symptomen van hyponatriëmie kunnen onduidelijk zijn en gemaskeerd worden door comorbiditeiten. Daarom wordt regelmatige controle van de relevante laboratoriumwaarden aanbevolen, vooral in aanwezigheid van suggestieve symptomen zoals misselijkheid, hoofdpijn of duizeligheid.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Pirfenidone axunio 534 mg filmomhulde tabletten

Dit geneesmiddel bevat azokleurstoffen die allergische reacties kunnen veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Pirfenidon wordt voor ongeveer 70-80% omgezet door CYP1A2, terwijl andere CYP-iso-enzymen, waaronder CYP2C9, 2C19, 2D6 en 2E1, in mindere mate bijdragen.

Consumptie van grapefruitsap wordt in verband gebracht met remming van CYP1A2 en dient tijdens behandeling met pirfenidon te worden vermeden.

Fluvoxamine en remmers van CYP1A2

In een fase 1-onderzoek leidde de gelijktijdige toediening van pirfenidon en fluvoxamine (een krachtige remmer van CYP1A2 met remmende effecten op andere CYP-iso-enzymen [CYP2C9, 2C19 en 2D6]) tot een viervoudige toename van de blootstelling aan pirfenidon bij niet-rokers.

Pirfenidon is gecontra-indiceerd bij patiënten die gelijktijdig fluvoxamine gebruiken (zie rubriek 4.3). Het gebruik van fluvoxamine moet worden gestaakt voor aanvang en worden vermeden tijdens de behandeling met pirfenidon in verband met de verminderde klaring van pirfenidon. Andere behandelingen die zowel CYP1A2 remmen als een of meer andere CYP-iso-enzymen die een rol spelen bij de metabolisering van pirfenidon (bijv. CYP2C9, 2C19 en 2D6), moeten tijdens behandeling met pirfenidon worden vermeden.

In vitro- en *in vivo*-extrapolaties geven aan dat krachtige en selectieve remmers van CYP1A2 (bijv. enoxacine) de blootstelling aan pirfenidon ongeveer 2 à 4 keer kunnen verhogen. Als gelijktijdig gebruik van pirfenidon en een krachtige en selectieve remmer van CYP1A2 niet kan worden vermeden, dient de dosis pirfenidon te worden verlaagd tot 801 mg per dag (267 mg, driemaal daags). Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd in verband met de mogelijkheid op het ontstaan van aan de behandeling met pirfenidon gerelateerde bijwerkingen. Staak het gebruik van pirfenidon indien noodzakelijk (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Gelijktijdige toediening van pirfenidon en 750 mg ciprofloxacin (een matige remmer van CYP1A2) vergrootte de blootstelling aan pirfenidon met 81%. Als gebruik van ciprofloxacin in de dosering van 750 mg tweemaal daags niet kan worden vermeden, dient de dosis pirfenidon te worden verlaagd tot 1.602 mg per dag (534 mg, driemaal daags). Pirfenidon dient met voorzichtigheid te worden toegepast wanneer ciprofloxacin in een dosering van 250 mg of 500 mg eenmaal of tweemaal daags wordt gebruikt.

Pirfenidon dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten die met andere matige remmers van CYP1A2 worden behandeld (bijv. amiodaron, propafenon).

Extra voorzichtigheid is daarnaast geboden als CYP1A2-remmers tegelijk worden gebruikt met krachtige remmers van een of meer andere CYP-iso-enzymen die een rol spelen bij de metabolisering van pirfenidon zoals CYP2C9 (bijv. amiodaron, fluconazol), 2C19 (bijv. chlooramfenicol) en 2D6 (bijv. fluoxetine, paroxetine).

Roken en inductoren van CYP1A2

In een fase 1-interactieonderzoek werd het effect beoordeeld van het roken van sigaretten (CYP1A2-inductor) op de farmacokinetiek van pirfenidon. De blootstelling aan pirfenidon bij rokers was 50% van de blootstelling die bij niet-rokers werd waargenomen. Roken kan in potentie de aanmaak van leverenzymen induceren en zo de klaring van het geneesmiddel versterken en de blootstelling verminderen. Gelijktijdig gebruik van sterke inductoren van CYP1A2, waaronder tabak, dient te worden gemeden tijdens behandeling met pirfenidon vanwege de waargenomen relatie tussen roken en de potentiële inductie van CYP1A2. Patiënten moeten worden gestimuleerd om tijdens behandeling met pirfenidon de toepassing van CYP1A2-inductoren te staken en te stoppen met roken.

In het geval van matige inductoren van CYP1A2 (bijv. omeprazol) kan gelijktijdig gebruik in theorie leiden tot verlaging van de plasmaspiegels van pirfenidon.

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die werken als krachtige inductoren van zowel CYP1A2 als de andere CYP-iso-enzymen die een rol spelen bij de metabolisering van pirfenidon (bijv. rifampicine), kan leiden tot een aanzienlijke verlaging van de plasmaspiegels van pirfenidon. Deze geneesmiddelen moeten waar mogelijk worden gemeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van pirfenidon bij zwangere vrouwen. Bij dieren is sprake van placentapassage van pirfenidon en/of de metabolieten ervan, met een potentiële accumulatie van pirfenidon en/of zijn metabolieten in vruchtwater.

In hoge doses (≥ 1.000 mg/kg/dag) vertoonden ratten verlenging van de zwangerschapsduur en daling van de levensvatbaarheid van de foetus.

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van pirfenidon tijdens de zwangerschap niet te gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of pirfenidon/of de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren is gebleken dat pirfenidon en/of de metabolieten ervan worden uitgescheiden in melk met een potentiële accumulatie van pirfenidon en/of zijn metabolieten hierin (zie rubriek 5.3). Een risico voor de zuigeling die borstvoeding krijgt kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of de borstvoeding of de behandeling met pirfenidon wordt gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met pirfenidon voor de vrouw in overweging moet worden genomen.

Vruchtbaarheid

In preklinisch onderzoek werden geen bijwerkingen op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pirfenidon kan duizeligheid en vermoeidheid veroorzaken en kan dus geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Daarom moeten patiënten die voertuigen besturen of machines bedienen voorzichtig zijn als ze deze symptomen ervaren.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen tijdens klinisch onderzoek naar pirfenidon in een dosis van 2.403 mg/dag vergeleken met placebo waren misselijkheid (32,4% versus 12,2%), huiduitslag (26,2%

versus 7,7%), diarree (18,8% versus 14,4%), vermoeidheid (18,5% versus 10,4%), dyspepsie (16,1% versus 5,0%), verminderde eetlust (20,7% versus 8,0%), hoofdpijn (10,1% versus 7,7%) en fotosensitiviteitsreactie (9,3% versus 1,1%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheid van pirfenidon is onderzocht in klinische onderzoeken met 1.650 vrijwilligers en patiënten. Meer dan 170 patiënten zijn in open studies langer dan 5 jaar onderzocht en sommigen tot 10 jaar.

Tabel 1 toont de bijwerkingen gemeld in een frequentie van $\geq 2\%$ bij 623 patiënten behandeld met pirfenidon in de aanbevolen dosis van 2.403 mg/dag in drie gepoolde fase 3-hoofdonderzoeken. Bijwerkingen die postmarketing zijn gemeld, zijn eveneens in tabel 1 opgenomen. Bijwerkingen worden per systeem/orgaanklassen opgesomd en binnen elke frequentie-indeling [zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)] worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1 Bijwerkingen per systeem/orgaanklassen en MedDRA-frequentie	
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	Bovensteluchtweginfectie
Vaak	Urineweginfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Soms	Agranulocytose ¹
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms	Angio-oedeem ¹
Niet bekend	Anafylaxie ¹
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Gewichtsverlies, verminderde eetlust
Soms	Hyponatriëmie ¹
Psychische stoornissen	
Zeer vaak	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
Vaak	Somnolentie, dysgeusie, lethargie
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak	Dyspneu, hoesten
Vaak	Productieve hoest

Tabel 1 Bijwerkingen per systeem/orgaanklassen en MedDRA-frequentie	
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Dyspepsie, misselijkheid, diarree, gastro-oesofageale refluxziekte, braken, obstipatie
Vaak	Opgezette buik, onaangenaam gevoel in de buik, buikpijn, pijn in de bovenbuik, maagklachten, gastritis, flatulentie
Lever- en galaandoeningen	
Vaak	Verhoogde ALAT, verhoogde ASAT, verhoogde gammaglutamyltransferase
Soms	Verhoogd totaal serum bilirubine in combinatie met verhogingen van ALAT en ASAT ¹ , geneesmiddel-geïnduceerde leverschade ²
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Huiduitslag
Vaak	Fotosensitiviteitsreactie, pruritus, erytheem, droge huid, erythemateuze huiduitslag, maculaire huiduitslag, pruritische huiduitslag
Niet bekend	Stevens-Johnson-syndroom ¹ , toxische epidermale necrolyse ¹ , geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) ¹
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
Zeer vaak	Artralgie
Vaak	Myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Vermoeidheid
Vaak	Asthenie, niet-cardiale pijn op de borst
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Vaak	Zonnebrand

1. Vastgesteld via postmarketingsurveillance (zie rubriek 4.4)

2. Na het in de handel brengen zijn gevallen van ernstige geneesmiddel-geïnduceerde leverschade gemeld, waaronder geïsoleerde gevallen met fatale afloop (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Analyses van gepoolde klinische onderzoeken bij IPF aangepast aan de duur van de blootstelling bevestigden dat het veiligheids- en verdraagzaamheidsprofiel van pirfenidon bij IPF-patiënten met gevorderde ziekte (n=366) consistent is met het vastgestelde profiel bij IPF-patiënten met niet-gevorderde ziekte (n=942).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Verminderde eetlust

Tijdens de klinische hoofdonderzoeken waren gevallen van verminderde eetlust gemakkelijk beheersbaar en over het algemeen niet geassocieerd met significante gevolgen. Soms werden gevallen van verminderde eetlust geassocieerd met significant gewichtsverlies en was medische interventie noodzakelijk.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is beperkte klinische ervaring met overdosering. Meerdere doses pirfenidon tot een totale dagdosis van 4.806 mg werden als zes capsules van 267 mg driemaal daags toegediend aan gezonde volwassen vrijwilligers over een 12 dagen durende periode van dosisverhoging. Bijwerkingen waren licht, tijdelijk en consistent met de meest gemelde bijwerkingen voor pirfenidon.

In het geval van een vermoede overdosering, dient ondersteunende medische zorg te worden geleverd, inclusief bewaking van de vitale functies en nauwlettende observatie van de klinische toestand van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, overige immunosuppressiva, ATC-code: L04AX05.

Het werkingsmechanisme van pirfenidon is nog niet volledig vastgesteld. Bestaande gegevens duiden er echter op dat pirfenidon zowel antifibrotische als ontstekingsremmende eigenschappen heeft in diverse in-vitrosystemen en diermodellen van longfibrose (door bleomycine en transplantatie geïnduceerde fibrose).

IPF is een chronische fibrotische en inflammatoire longziekte die wordt beïnvloed door de synthese en afgifte van pro-inflammatoire cytokinen, waaronder tumornecrosefactor-alfa (TNF- α) en interleukine-1-bèta (IL-1 β), en gebleken is dat pirfenidon de accumulatie van ontstekingscellen in respons op diverse prikkels vermindert.

Pirfenidon reduceert de fibroblastproliferatie, de aanmaak van met fibrose samenhangende eiwitten en cytokinen, en de verhoogde biosynthese en accumulatie van extracellulaire matrix in respons op cytokinegroefactoren zoals transformerende groeifactor-bèta (TGF- β) en van bloedplaatjes afgeleide groeifactor (PDGF).

Klinische werkzaamheid

De klinische werkzaamheid van pirfenidon is onderzocht in vier multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken bij patiënten met IPF. Drie van de fase 3-onderzoeken (PIPF-004, PIPF-006 en PIPF-016) waren multinationalaal en één (SP3) werd uitgevoerd in Japan.

In PIPF-004 en PIPF-006 werd de behandeling met pirfenidon 2.403 mg/dag vergeleken met placebo. De onderzoeken waren bijna identiek van opzet, met enkele uitzonderingen, waaronder een groep met een tussenliggende dosis (1.197 mg/dag) in PIPF-004. In beide onderzoeken werd de behandeling driemaal daags toegediend gedurende ten minste 72 weken. Het primaire eindpunt in beide onderzoeken was de verandering vanaf baseline tot week 72 in het percentage van de voorspelde waarde voor geforceerde vitale capaciteit (FVC). De samengevoegde populatie van PIPF-004 en PIPF-006 die werd behandeld met een dosis van 2.403 mg/dag omvatte in totaal 692 patiënten. Het mediane percentage van de voorspelde waarde voor FVC bij baseline was 73,9% in de pirfenidon-groep en 72,0% in de placebo-groep (bereik: respectievelijk 50-123% en 48-138%) en het mediane percentage van de voorspelde waarde voor diffusiecapaciteit van de long voor koolstofmonoxide (DL_{co}) bij baseline was 45,1% in de pirfenidon -groep en 45,6% in de placebo-groep (bereik: respectievelijk 25-81% en 21-94%). In PIPF-004 had 2,4% van de pirfenidon -groep en 2,1% van de placebo-groep een percentage van de voorspelde waarde voor FVC beneden de 50% en/of een percentage van de voorspelde waarde voor DL_{co} beneden de 35% bij baseline. In PIPF-006 had 1,0% van de pirfenidon -groep en 1,4% van de placebo-groep een percentage van de voorspelde waarde voor FVC beneden de 50% en/of een percentage van de voorspelde waarde voor DL_{co} beneden de 35% bij baseline.

In onderzoek PIPF-004 was de daling van het percentage van de voorspelde waarde voor FVC vanaf baseline bij patiënten die met pirfenidon werden behandeld (N=174), bij week 72 van de behandeling significant lager dan bij patiënten die placebo kregen (N=174; p=0,001, rang-ANCOVA). Behandeling met pirfenidon verminderde daarnaast significant de daling van het percentage van de voorspelde waarde voor FVC vanaf baseline bij week 24 (p=0,014), week 36 (p<0,001), week 48 (p<0,001) en week 60 (p<0,001). Bij week 72 werd bij 20% van de patiënten die pirfenidon kregen, een afname vanaf baseline waargenomen in het percentage van de voorspelde waarde voor FVC van $\geq 10\%$ (een drempel die indicatief is voor het mortaliteitsrisico bij IPF) vergeleken met 35% bij degenen die placebo kregen (tabel 2).

Tabel 2 Categorijsche indeling van verandering vanaf baseline tot week 72 in het percentage van de voorspelde waarde voor FVC in onderzoek PIPF-004		
	Pirfenidon 2.403 mg/dag (N = 174)	Placebo (N = 174)
Afname $\geq 10\%$ of sterfgeval of longtransplantatie	35 (20%)	60 (34%)
Afname minder dan 10%	97 (56%)	90 (52%)
Geen afname (verandering FVC $>0\%$)	42 (24%)	24 (14%)

Hoewel er tussen patiënten die pirfenidon kregen, en degenen met placebo geen verschil was in verandering vanaf baseline tot week 72 in de afgelegde afstand tijdens een zes minuten durende looptest (6MWT) volgens de vooraf gespecificeerde rang-ANCOVA, vertoonde in een ad-hocanalyse 37% van de patiënten die pirfenidon kregen, een afname van ≥ 50 m in 6MWT-afstand tegen 47% van de patiënten die placebo kregen in PIPF-004.

In onderzoek PIPF-006 leidde behandeling met pirfenidon (N=171) bij week 72 niet tot een verminderde afname van het percentage van de voorspelde waarde voor FVC vanaf baseline vergeleken met placebo (N=173; $p=0,501$). Behandeling met pirfenidon verminderde vanaf baseline echter wel de daling van het percentage van de voorspelde waarde voor FVC bij week 24 ($p<0,001$), week 36 ($p=0,011$) en week 48 ($p=0,005$). Bij week 72 werd een afname in FVC van $\geq 10\%$ waargenomen bij 23% van de patiënten met pirfenidon en bij 27% van degenen met placebo (tabel 3).

Tabel 3 Categorijsche indeling van verandering vanaf baseline tot week 72 in het percentage van de voorspelde waarde voor FVC in onderzoek PIPF-006		
	Pirfenidon 2.403 mg/dag (N = 171)	Placebo (N = 173)
Afname $\geq 10\%$ of sterfgeval of longtransplantatie	39 (23%)	46 (27%)
Afname minder dan 10%	88 (52%)	89 (51%)
Geen afname (verandering FVC $>0\%$)	44 (26%)	38 (22%)

De afname van de afstand in de 6MWT vanaf baseline tot week 72 was in PIPF-006 significant verminderd vergeleken met placebo ($p<0,001$, rang-ANCOVA). Verder werd er in een ad-hocanalyse van PIPF-006 bij 33% van de patiënten die pirfenidon kregen een afname van ≥ 50 m in de afstand bij de 6MWT gezien, in de groep die placebo kreeg gebeurde dit bij 47% van de patiënten.

In een gepoolde analyse van de overleving in PIPF-004 en PIPF-006 was het sterftecijfer in de groep met pirfenidon 2.403 mg/dag 7,8% vergeleken met 9,8% met placebo (risicoratio 0,77 [95%-betrouwbaarheidsinterval, 0,47–1,28]).

In PIPF-016 werd de behandeling met pirfenidon 2.403 mg/dag vergeleken met placebo. De behandeling werd gedurende 52 weken driemaal daags toegediend. Het primaire eindpunt was de verandering vanaf baseline tot aan week 52 in percentage voorspelde waarde voor FVC. Van de in totaal 555 patiënten was het mediane percentage van de voorspelde waarde voor FVC en %DL_{CO} bij baseline respectievelijk 68% (spreiding: 48–91%) en 42% (spreiding: 27–170%). Twee procent van de patiënten had een percentage van de voorspelde waarde voor FVC dat lager was dan 50% en 21% van de patiënten had een percentage van de voorspelde waarde voor DL_{CO} dat lager was dan 35% bij baseline.

In onderzoek PIPF-016 was bij patiënten die pirfenidon (N=278) ontvingen na 52 weken behandeling de afname vanaf baseline van het percentage voorspelde waarde voor FVC significant verminderd vergeleken met patiënten die placebo ontvingen (N=277; $p<0,000001$, rang-ANCOVA). Behandeling met pirfenidon verminderde ook de afname vanaf baseline van het percentage voorspelde waarde voor FVC na 13 ($p<0,000001$), 26 ($p<0,000001$) en 39 weken ($p=0,000002$) significant. Op week 52 werd een daling vanaf baseline van het percentage voorspelde waarde voor FVC van $\geq 10\%$ of overlijden

gezien bij 17% van de patiënten die pirfenidon ontvingen vergeleken met 32% van de patiënten die placebo ontvingen (tabel 4).

Tabel 4 Categoriële weergave van verandering vanaf baseline tot week 52 in percentage voorspelde waarde voor FVC in onderzoek PIPF-016		
	Pirfenidon 2.403 mg/dag (N = 278)	Placebo (n = 277)
Afname $\geq 10\%$ of overlijden	46 (17%)	88 (32%)
Afname minder dan 10%	169 (61%)	162 (58%)
Geen afname (verandering FVC $>0\%$)	63 (23%)	27 (10%)

In PIPF-016 was de daling in afgelegde afstand tijdens een ‘zes minuten looptest’ (6MWT) vanaf baseline tot aan week 52 significant verminderd bij patiënten die pirfenidon kregen in vergelijking met patiënten die placebo kregen ($p=0,036$, rang-ANCOVA); 26% van de patiënten die pirfenidon kregen, toonden in 6MWT een afname van ≥ 50 m van de afgelegde afstand in vergelijking met 36% van de patiënten die placebo kregen.

In een vooraf gespecificeerde gepoolde analyse van de onderzoeken PIPF-016, PIPF-004 en PIPF-006 was de mortaliteit ongeacht de oorzaak na 12 maanden significant lager in de groep die pirfenidon 2.403 mg/dag kreeg (3,5%, 22 van de 623 patiënten) vergeleken met placebo (6,7%, 42 van de 624 patiënten), wat resulteerde in een daling van 48% van het risico op mortaliteit ongeacht de oorzaak binnen de eerste 12 maanden (HR 0,52 [95% BI, 0,31-0,87], $p=0.0107$, log-rank-test).

In het onderzoek (SP3) met Japanse patiënten werd pirfenidon 1800 mg/dag (vergelijkbaar met 2.403 mg/dag in de Amerikaanse en Europese populatie van PIPF-004/006 op een voor gewicht genormaliseerde basis) vergeleken met placebo (respectievelijk $n=110$, $n=109$). Behandeling met pirfenidon verminderde significant de gemiddelde afname in vitale capaciteit (VC) bij week 52 (het primaire eindpunt) vergeleken met placebo (respectievelijk $-0,09 \pm 0,02$ l versus $-0,16 \pm 0,02$ l, $p=0,042$)

IPF-patiënten met gevorderde longfunctiestoornis

In de gepoolde post-hoc analyses van de onderzoeken PIPF-004, PIPF-006 en PIPF-016, in de populatie met gevorderde IPF ($n=170$) met FVC $< 50\%$ bij baseline en/of DL_{co} $< 35\%$ bij baseline, was de jaarlijkse afname van FVC bij patiënten die pirfenidon kregen ($n=90$) vergeleken met patiënten die placebo kregen ($n=80$) respectievelijk -150,9 ml en -277,6 ml.

In MA29957, een ondersteunend, multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, 52 weken durend fase IIb-onderzoek met IPF-patiënten met gevorderde longfunctiestoornis (voorspelde DL_{co} $< 40\%$) en met een hoog risico op pulmonale hypertensie van graad 3, hadden 89 patiënten die werden behandeld met pirfenidon als monotherapie een vergelijkbare afname in FVC als patiënten die met pirfenidon werden behandeld in de post-hoc analyse van de gepoolde fase III-onderzoeken PIPF-004, PIPF-006 en PIPF-016.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met pirfenidon in alle subgroepen van pediatrische patiënten met IPF (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Toediening van pirfenidon-capsules met voedsel leidde, in vergelijking met toediening in nuchtere toestand, tot een grote afname in C_{max} (met 50%) en tot een kleiner effect op de AUC. Na orale toediening van een eenmalige dosis van 801 mg aan gezonde, oudere volwassen vrijwilligers (50-66

jaar) na voedselinname nam de absorptiesnelheid van pirfenidon af, terwijl de AUC na voedselinname ongeveer 80-85% bedroeg van de AUC waargenomen in nuchtere toestand. Bio-equivalentie werd aangetoond in nuchtere toestand wanneer de 801 mg-tablet vergeleken werd met drie 267 mg-capsules. Na voedselinname voldeed de 801 mg-tablet aan de bio-equivalentiecriteria voor AUC-waarden vergeleken met de capsules, terwijl de 90%-betrouwbaarheidsintervallen voor C_{max} (108,26%-125,60%) de bovengrens van de standaard bio-equivalentiegrenzen (90% BI: 80,00%-125,00%) licht overschreden. Het effect van voedsel op de AUC van oraal pirfenidon was hetzelfde voor de tablet- en capsuleformuleringen. In vergelijking met de nuchtere toestand verminderde de C_{max} van pirfenidon na toediening van de formuleringen met voedsel, waarbij de pirfenidon-tablet de C_{max} iets minder verlaagde (met 40%) dan de pirfenidon-capsules (met 50%). De incidentie van ongewenste voorvallen (misselijkheid en duizeligheid) was bij gevoede proefpersonen lager dan in de nuchtere groep. Daarom wordt geadviseerd pirfenidon toe te dienen met voedsel om de incidentie van misselijkheid en duizeligheid te verlagen.

De absolute biologische beschikbaarheid van pirfenidon is bij de mens niet vastgesteld.

Distributie

Pirfenidon bindt aan humane plasma-eiwitten, voornamelijk aan serumalbumine. De totale gemiddelde binding varieerde van 50% tot 58% bij concentraties waargenomen in klinische onderzoeken (1 tot 100 µg/ml). Het gemiddelde fictieve, orale steady state verdelingsvolume bedraagt ongeveer 70 l, wat erop wijst dat de pirfenidondistributie naar weefsels bescheiden is.

Biotransformatie

Pirfenidon wordt voor ongeveer 70-80% omgezet door CYP1A2, terwijl andere CYP-iso-enzymen, waaronder CYP2C9, 2C19, 2D6, en 2E1, in mindere mate bijdragen. *In-vitro*-gegevens wijzen op enige farmacologisch relevante activiteit van de voornaamste metaboliet (5-carboxy-pirfenidon) bij concentraties boven de piekplasmaconcentraties bij IPF-patiënten. Dit zou klinisch relevant kunnen worden bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis waarbij de blootstelling aan 5-carboxy-pirfenidon in plasma is verhoogd.

Eliminatie

De orale klaring van pirfenidon lijkt licht verzadigbaar. In een dose-rangingsonderzoek met meerdere doses bij gezonde oudere volwassenen (doses van 267 mg tot 1.335 mg driemaal daags) nam de gemiddelde klaring boven een dosis van 801 mg driemaal daags met ongeveer 25% af. Na toediening van een eenmalige dosis pirfenidon aan gezonde oudere volwassenen bedroeg de gemiddelde fictieve terminale eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 2,4 uur. Ongeveer 80% van een oraal toegediende dosis pirfenidon wordt binnen 24 uur na toediening geklaard via de urine. Het grootste deel van pirfenidon wordt uitgescheiden als de metaboliet 5-carboxy-pirfenidon (>95% van het teruggevonden deel) met minder dan 1% pirfenidon dat onveranderd in urine wordt uitgescheiden.

Speciale patiëntengroepen

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van pirfenidon en de metaboliet 5-carboxy-pirfenidon werd vergeleken bij proefpersonen met matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) en bij proefpersonen met een normale leverfunctie. De uitkomsten vertoonden een gemiddelde toename van pirfenidonblootstelling met 60% na een eenmalige dosis van 801 mg pirfenidon (3 x een capsule van 267 mg) bij patiënten met matige leverfunctiestoornis. Pirfenidon moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis en patiënten moeten nauwlettend geobserveerd worden op tekenen van toxiciteit als zij gelijktijdig een bekende CYP1A2-remmer gebruiken (zie rubriek 4.2 en 4.4). Pirfenidon is gecontra-indiceerd bij ernstige leverfunctiestoornis en terminale leverziekte (rubriek 4.2 en 4.3).

Nierfunctiestoornis

Er werden geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van pirfenidon waargenomen tussen proefpersonen met lichte tot ernstige nierfunctiestoornis en proefpersonen met een normale nierfunctie. Het moederbestanddeel wordt overwegend omgezet in 5-carboxy-pirfenidon. De

gemiddelde (SD) AUC_{0-∞} van 5-carboxy-pirfenidon was significant hoger bij de groepen met matige (p=0,009) en ernstige (p<0,0001) nierfunctiestoornis dan bij de groep met normale nierfunctie, respectievelijk 100 (26,3) mg•u/l en 168 (67,4) mg•u/l vergeleken met 28,7 (4,99) mg•u/l.

Nierfunctiestoornis groep	Statistiek	AUC _{0-∞} (mg•u/l)	
		pirfenidon	5-carboxy-pirfenidon
Normaal n=6	Gemiddelde (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Mediaan (25 ^e -75 ^e)	42,0 (33,1-55,6)	30,8 (24,1-32,1)
Licht n=6	Gemiddelde (SD)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	Mediaan (25 ^e -75 ^e)	51,6 (43,7-80,3)	43,0 (38,8-56,8)
Matig n=6	Gemiddelde (SD)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	Mediaan (25 ^e -75 ^e)	66,7 (47,7-76,7)	96,3 (75,2-123)
Ernstig n=6	Gemiddelde (SD)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	Mediaan (25 ^e -75 ^e)	49,4 (40,7-55,8)	150 (123-248)

AUC_{0-∞} = oppervlakte onder de concentratie-tijdscurve vanaf tijdstip 0 tot oneindig.

^a p-waarde t.o.v. normaal = 1,00 (paarsgewijze vergelijking met Bonferroni-correctie)

^b p-waarde t.o.v. normaal = 0,009 (paarsgewijze vergelijking met Bonferroni-correctie)

^c p-waarde t.o.v. normaal < 0,0001 (paarsgewijze vergelijking met Bonferroni-correctie)

De blootstelling aan 5-carboxy-pirfenidon is 3,5-voudig of meer verhoogd bij patiënten met matige nierfunctiestoornis. De klinisch relevante farmacodynamische activiteit van de metaboliet kan bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis niet worden uitgesloten. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte nierfunctiestoornis die pirfenidon krijgen. Pirfenidon dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met matige nierfunctiestoornis. De toepassing van pirfenidon is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (CrCl <30 ml/min) of terminale nierziekte die dialyse noodzakelijk maakt (zie rubriek 4.2 en 4.3).

Populatiefarmacokinetische analyses uit vier onderzoeken met gezonde proefpersonen of proefpersonen met nierfunctiestoornis en één onderzoek met patiënten met IPF lieten geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van pirfenidon zien van leeftijd, geslacht of lichaams grootte.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

In onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde toediening werd bij muizen, ratten en honden een toename van het levergewicht vastgesteld; dit ging dikwijls gepaard met centrilobulaire hypertrofie van de lever. Na staken van de behandeling werd reversibiliteit waargenomen. In carcinogeniciteitsonderzoeken met ratten en muizen werd een verhoogde incidentie van levertumoren geconstateerd. Deze hepatische bevindingen komen overeen met een inductie van hepatische microsomale enzymen, een effect dat niet is waargenomen bij patiënten die pirfenidon kregen. Deze bevindingen worden als niet relevant voor de mens beoordeeld.

Een statistisch significante toename van uterustumoren werd waargenomen bij vrouwtjesratten die 1.500 mg/kg/dag kregen toegediend, 37 maal de dosis van 2.403 mg/dag bij de mens. De resultaten van mechanistische onderzoeken duiden erop dat het optreden van uterustumoren waarschijnlijk verband houdt met een chronische dopaminegemedeerde disbalans van geslachtshormonen, waarbij een soortspecifiek endocrien mechanisme een rol speelt dat bij de mens ontbreekt.

Reproductieve toxiciteitsonderzoeken lieten geen bijwerkingen zien op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid of postnatale ontwikkeling van nakomelingen bij ratten en er waren geen aanwijzingen voor teratogeniciteit bij ratten (1.000 mg/kg/dag) of konijnen (300 mg/kg/dag). Bij dieren is sprake van placentapassage van pirfenidon en/of de metabolieten ervan, met een potentiële accumulatie van

pirfenidon en/of zijn metabolieten in vruchtwater. In hoge doses (≥ 450 mg/kg/dag) vertoonden ratten een verlenging van de oestruscyclus en een hoge incidentie van onregelmatige cycli. In hoge doses (≥ 1.000 mg/kg/dag) vertoonden ratten een verlenging van de zwangerschapsduur en afname van de levensvatbaarheid van de foetus. Onderzoeken bij lacterende ratten duiden erop dat pirfenidon en/of de metabolieten ervan worden uitgescheiden in melk, met een potentiële accumulatie van pirfenidon en/of zijn metabolieten hierin.

Pirfenidon vertoonde geen aanwijzingen voor mutagene of genotoxische activiteit in een standaardreeks onderzoeken en was bij het testen onder UV-blootstelling niet mutageen. Bij testen onder UV-blootstelling was pirfenidon positief in een fotoclastogene test met longcellen van Chinese hamsters.

Fototoxiciteit en irritatie werden vastgesteld bij cavia's na orale toediening van pirfenidon met blootstelling aan UV-A/UV-B-licht. De ernst van de fototoxische laesies werd verminderd door toepassing van een zonnebrandmiddel met beschermingsfactor.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Mannitol (E421)
Crosscarmellosenatrium
Povidon
Microkristallijne cellulose (E460)
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Natriumstearylfumaraat

Filmomhulling

Polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd (E1203)
Titaandioxide (E171)
Macrogol (E1521)
Talk (E553b)

267 mg-tablet
Ijzeroxide geel (E172)

534 mg-tablet
Zonnegeel FCF aluminiumlak (E110)

801 mg-tablet
Ijzeroxide rood (E172)
Ijzeroxide zwart (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte ondoorzichtige hogedichtheidspolyethyleen (HDPE)-fles met een kindveilige sluiting en verzegelde polypropyleen schroefdop of witte ondoorzichtige PVC/PE/PCTFE aluminium blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten

267 mg-filmomhulde tabletten

Fles

1 fles met 90 filmomhulde tabletten

Blisterverpakking

63 filmomhulde tabletten (3 blisterverpakkingen met elk 21 filmomhulde tabletten)

252 filmomhulde tabletten (12 blisterverpakkingen met elk 21 filmomhulde tabletten)

63x1 filmomhulde tablet (3 geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen met elk 21 filmomhulde tabletten)

252x1 filmomhulde tablet (12 geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen met elk 21 filmomhulde tabletten)

534 mg-filmomhulde tabletten

252 filmomhulde tabletten (12 blisterverpakkingen met elk 21 filmomhulde tabletten)

252x1 filmomhulde tablet (12 geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen met elk 21 filmomhulde tabletten)

801 mg-filmomhulde tabletten

Fles

1 fles met 90 filmomhulde tabletten

Blisterverpakking

63 filmomhulde tabletten (3 blisterverpakkingen met elk 21 filmomhulde tabletten)

84 filmomhulde tabletten (4 blisterverpakkingen met elk 21 filmomhulde tabletten)

252 filmomhulde tabletten (12 blisterverpakkingen met elk 21 filmomhulde tabletten)

63x1 filmomhulde tablet (3 geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen met elk 21 filmomhulde tabletten)

84x1 filmomhulde tablet (4 geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen met elk 21 filmomhulde tabletten)

252x1 filmomhulde tablet (12 geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen met elk 21 filmomhulde tabletten)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juni 2022

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder dient zich ervan te verzekeren dat op het moment dat pifrenidon op de markt wordt gebracht, alle artsen die naar verwachting pifrenidon gaan voorschrijven, zijn voorzien van een artseninformatiepakket met de volgende inhoud:

- Productinformatie (SPC)
- Informatie voor artsen (veiligheidschecklists)
- Informatie voor patiënten (PIL)

De veiligheidschecklist over pirfenidon moet de volgende sleutelementen bevatten met betrekking tot de leverfunctie, geneesmiddel-geïnduceerde leverschade en fotosensitiviteit:

Leverfunctie, geneesmiddel-geïnduceerde leverschade

- pirfenidon is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis of terminale leverziekte.
- De behandeling met pirfenidon kan gepaard gaan met verhoging van de serumtransaminasen.
- Voor aanvang van instelling van de behandeling met pirfenidon moeten leverfunctietests worden gecontroleerd. Ook daarna moeten met regelmatige tussenpozen tests worden uitgevoerd.
- Patiënten moeten nauwlettend worden geobserveerd op verhoging van de leverenzymen met eventueel gerichte dosisaanpassingen of stopzetting van de behandeling.
- Directe klinische beoordeling en leverfunctietests bij patiënten die klachten van leverschade ontwikkelen.

Fotosensitiviteit

- Patiënten dienen erop gewezen te worden dat behandeling met pirfenidon gepaard kan gaan met fotosensitiviteitsreacties en dat er wellicht preventieve maatregelen genomen moeten worden.
- Patiënten wordt geadviseerd blootstelling aan direct zonlicht te vermijden of tot een minimum te beperken (inclusief zonnelampen).
- Patiënten moeten worden geïnstrueerd elke dag een sunblock te gebruiken, kleding te dragen die beschermt tegen blootstelling aan zonlicht en andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze fotosensitiviteit veroorzaken, te mijden.

In de informatie voor artsen moet het verzoek worden opgenomen om ernstige bijwerkingen en klinisch significante bijwerkingen van speciaal belang te melden, waaronder:

- Fotosensitiviteitsreacties en huiduitslag
- Abnormale leverfunctietests
- Geneesmiddel-geïnduceerde leverschade
- Andere klinisch significante bijwerkingen naar het oordeel van de arts

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pirfenidone axunio 267 mg filmomhulde tabletten

pirfenidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 267 mg pirfenidon.

3 LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

Blister

63 filmomhulde tabletten
252 filmomhulde tabletten
63x1 filmomhulde tablet
252x1 filmomhulde tablet

Fles

90 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1655/002 63 filmomhulde tabletten
EU/1/22/1655/003 63 x 1 filmomhulde tablet
EU/1/22/1655/004 252 filmomhulde tabletten
EU/1/22/1655/011 252 x 1 filmomhulde tablet
EU/1/22/1655/001 90 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Pirfenidone axunio 267 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGSTRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGSTRIPS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pirfenidone axunio 267 mg filmomhulde tabletten

pirfenidon

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

axunio Pharma GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET - FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pirfenidone axunio 267 mg filmomhulde tabletten

pirfenidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 267 mg pirfenidon.

3 LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

90 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1655/001

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pirfenidone axunio 534 mg filmomhulde tabletten

pirfenidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 534 mg pirfenidon.

3 LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat azokleurstof.

Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

252 filmomhulde tabletten

252x1 filmomhulde tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1655/005 252 filmomhulde tabletten
EU/1/22/1655/006 252 x 1 filmomhulde tablet

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Pirfenidone axunio 534 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGSTRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGSTRIPS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pirfenidone axunio 534 mg filmomhulde tabletten

pirfenidon

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

axunio Pharma GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pirfenidone axunio 801 mg filmomhulde tabletten

pirfenidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 801 mg pirfenidon.

3 LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

Blister

63 filmomhulde tabletten

84 filmomhulde tabletten

252 filmomhulde tabletten

63x1 filmomhulde tablet

84x1 filmomhulde tablet

252x1 filmomhulde tablet

Fles

90 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1655/008 63 filmomhulde tabletten
EU/1/22/1655/009 84 filmomhulde tabletten
EU/1/22/1655/010 252 filmomhulde tabletten
EU/1/22/1655/012 63 x 1 filmomhulde tablet
EU/1/22/1655/013 84 x 1 filmomhulde tablet
EU/1/22/1655/014 252 x 1 filmomhulde tablet
EU/1/22/1655/007 90 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Pirfenidone axunio 801 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGSTRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGSTRIPS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pirfenidone axunio 801 mg filmomhulde tabletten

pirfenidon

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

axunio Pharma GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET - FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pirfenidone axunio 801 mg filmomhulde tabletten

pirfenidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 801 mg pirfenidon.

3 LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

90 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1655/007 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Pirfenidone axunio 267 mg filmomhulde tabletten

Pirfenidone axunio 534 mg filmomhulde tabletten

Pirfenidone axunio 801 mg filmomhulde tabletten

pirfenidon

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Pirfenidone axunio en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Pirfenidone axunio en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Pirfenidone axunio bevat de werkzame stof pirfenidon en het wordt gebruikt voor de behandeling van idiopathische longfibrose (IPF) bij volwassenen.

IPF is een aandoening waarbij de weefsels in uw longen in de loop van de tijd verdikken en verlittekend raken, waardoor het moeilijk wordt diep adem te halen. Hierdoor kunnen uw longen niet goed werken. Pirfenidone axunio helpt de verlittekening en de verdikking in de longen te verminderen en draagt ertoe bij dat u beter kunt ademen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u eerder angio-oedeem heeft gehad door gebruik van pirfenidon, waarbij u klachten had zoals zwelling van uw gezicht, lippen en/of tong, mogelijk samengaan met kortademigheid of piepende ademhaling.
- Als u een geneesmiddel gebruikt dat fluvoxamine wordt genoemd (voor de behandeling van depressie en obsessieve-compulsieve stoornis (OCD)).
- Als u een ernstige leverziekte heeft of een leverziekte die het laatste stadium heeft bereikt.
- Als u een ernstige nierziekte heeft of een nierziekte in het laatste stadium die dialyse noodzakelijk maakt.

Als een of meerdere van bovengenoemde situaties op u van toepassing zijn, mag u dit middel niet gebruiken. Als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

- U kunt gevoeliger worden voor zonlicht (fotosensitiviteitsreactie) wanneer u Pirfenidone axunio gebruikt. Blijf uit de zon (inclusief zonnelampen) zolang u Pirfenidone axunio gebruikt. Gebruik elke dag een zonnebrandmiddel met zeer hoge beschermingsfactor en bedek uw armen, benen en hoofd om de blootstelling aan zonlicht te verminderen (zie rubriek 4: Mogelijke bijwerkingen).
- U mag geen andere geneesmiddelen gebruiken, zoals tetracyclineantibiotica (zoals doxycycline), waardoor u nog gevoeliger voor zonlicht zou kunnen worden.
- Als bij u sprake is van nierproblemen, zeg dit dan tegen uw arts.
- Als bij u sprake is van lichte tot matige leverproblemen, zeg dit dan tegen uw arts.
- U moet stoppen met roken voordat u met Pirfenidone axunio begint. Zolang u Pirfenidone axunio gebruikt, mag u niet roken. Het roken van sigaretten kan het effect van Pirfenidone axunio verminderen.
- Pirfenidone axunio kan duizeligheid en vermoeidheid veroorzaken. Wees voorzichtig als u taken moet uitvoeren waarvoor uw alertheid en coördinatievermogen belangrijk zijn.
- Pirfenidone axunio kan gewichtsverlies veroorzaken. Uw arts zal uw gewicht controleren zolang u dit geneesmiddel gebruikt.
- Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) zijn gemeld bij de behandeling met pirfenidon. Stop met het gebruik van Pirfenidone axunio en zoek onmiddellijk medische hulp als u één van de klachten opmerkt die horen bij deze ernstige huidreacties. Ze zijn beschreven in rubriek 4.

Pirfenidone axunio kan ernstige leverproblemen veroorzaken en een paar gevallen zijn fataal geweest. Er moet eerst bloedonderzoek worden uitgevoerd voordat u Pirfenidone axunio gaat gebruiken, vervolgens maandelijks gedurende de eerste 6 maanden en daarna elke 3 maanden, net zolang u dit geneesmiddel gebruikt, om te controleren of uw lever goed werkt. Het is belangrijk dat dit bloedonderzoek wordt uitgevoerd zolang u Pirfenidone axunio gebruikt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef Pirfenidone axunio niet aan kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Pirfenidone axunio nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Dit is vooral belangrijk als u de volgende geneesmiddelen gebruikt, aangezien deze het effect van Pirfenidone axunio kunnen beïnvloeden.

Geneesmiddelen die de bijwerkingen van Pirfenidone axunio kunnen verergeren:

- enoxacine (een type antibioticum);
- ciprofloxacine (een type antibioticum);
- amiodaron (voor de behandeling van sommige vormen van hartziekte);
- propafenon (voor de behandeling van sommige vormen van hartziekte);
- fluvoxamine (voor de behandeling van depressie en obsessieve-compulsieve stoornis (OCD)).

Geneesmiddelen die de werking van Pirfenidone axunio kunnen verminderen:

- omeprazol (voor de behandeling van aandoeningen als problemen met het verteren van eten (indigestie), terugvloeiing van maaginhoud naar de slokdarm (gastro-oesofageale refluxziekte));
- rifampicine (een type antibioticum).

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Drink geen grapefruitsap zolang u dit geneesmiddel gebruikt. Het is mogelijk dat Pirfenidone axunio door grapefruit minder goed werkt.

Zwangerschap en borstvoeding

Als voorzorgsmaatregel is het beter om Pirfenidone axunio niet te gebruiken als u zwanger bent, van plan bent zwanger te worden of denkt dat u misschien wel zwanger bent, omdat de mogelijke risico's voor het ongeboren kind niet bekend zijn.

Als u borstvoeding geeft, of van plan bent borstvoeding te geven, moet u dit bespreken met uw arts of apotheker voordat u Pirfenidone axunio inneemt. Omdat het niet bekend is of Pirfenidone axunio in de moedermelk terechtkomt, zal uw arts de risico's en voordelen van dit geneesmiddel tijdens het geven van borstvoeding met u bespreken, mocht u toch besluiten borstvoeding te geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines als u duizelig of moe bent na het innemen van Pirfenidone axunio.

Pirfenidone axunio bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Pirfenidone axunio 534 mg filmomhulde tabletten bevatten azokleurstoffen

Pirfenidon axunio kan allergische reacties veroorzaken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

De behandeling met Pirfenidone axunio moet worden gestart en gecontroleerd door een specialist met ervaring met de diagnosestelling en behandeling van IPF.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

U zult uw geneesmiddel doorgaans in de volgende toenemende doses moeten innemen:

- Neem de eerste 7 dagen een dosis van 267 mg (1 gele tablet) driemaal per dag met voedsel in (in totaal 801 mg per dag)
- Neem van dag 8 tot en met 14 een dosis van 534 mg (2 gele tabletten of 1 oranje tablet) driemaal per dag met voedsel in (in totaal 1.602 mg per dag)
- Neem vanaf dag 15 (onderhoud) een dosis van 801 mg (3 gele tabletten of 1 bruine tablet) driemaal per dag met voedsel in (in totaal 2.403 mg per dag).

De aanbevolen dagelijkse onderhoudsdosis Pirfenidone axunio bedraagt 801 mg (3 gele tabletten of 1 bruine tablet) driemaal per dag met voedsel voor een totale dagdosis van 2.403 mg.

Slik de tabletten in hun geheel door met wat water tijdens of na een maaltijd om de kans op bijwerkingen als misselijkheid en duizeligheid te verminderen. Neem contact op met uw arts als de verschijnselen aanhouden.

Dosisverlaging in verband met bijwerkingen

Uw arts zal uw dosis mogelijk verlagen als bij u sprake is van bepaalde bijwerkingen, zoals maagklachten, huidreacties op zonlicht of zonnelampen, of significante veranderingen van uw leverenzymen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of de afdeling spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u meer tabletten heeft ingenomen dan u zou mogen, en neem het geneesmiddel mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Wanneer u een dosis gemist heeft, neem deze dan alsnog in zodra u het zich herinnert. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Er moet ten minste 3 uur zitten tussen twee doses. Neem op één dag niet meer tabletten in dan de aan u voorgeschreven dagelijkse dosering.

Als u stopt met het innemen van dit middel

In bepaalde gevallen kan uw arts u adviseren om te stoppen met het innemen van Pirfenidone axunio. Als u om welke reden dan ook langer dan 14 achtereenvolgende dagen moet stoppen met het innemen van Pirfenidone axunio, zal uw arts uw behandeling weer starten met een dosis van 267 mg driemaal per dag, en dit geleidelijk ophogen naar een dosis van 801 mg driemaal per dag.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

U moet stoppen met het innemen van dit medicijn en onmiddellijk medische hulp inroepen als u een van de volgende symptomen of tekenen opmerkt:

- zwelling van het gezicht, de lippen en/of de tong, jeuk, netelroos (uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk), ademhalingsproblemen of piepende ademhaling, of een flauw gevoel. Dit zijn klachten van angio-oedeem, een ernstige allergische reactie of anafylaxie (een heftige reactie van uw lichaam door een erge allergie);
- gele verkleuring van de ogen of de huid, donkere urine, mogelijk in combinatie met jeukende huid, buikpijn rechtsboven, verlies van eetlust, het sneller dan normaal krijgen van bloedingen of blauwe plekken, of vermoeidheid. Dit kunnen klachten zijn van een niet normaal werkende lever die kunnen wijzen op leverschade, een bijwerking die soms voorkomt met Pirfenidone axunio;
- rode, niet-verhoogde of ronde plekken op het bovenlichaam, vaak met blaren in het midden, vervelling van de huid, zweren in/op de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen. Mogelijk krijgt u koorts en griepachtige verschijnselen voordat u deze ernstige huiduitslag krijgt (Stevens-Johnson-syndroom of toxische epidermale necrolyse);
- wijdverspreide uitslag, hoge lichaamstemperatuur en vergrote lymfeklieren (DRESS-syndroom of geneesmiddel-overgevoeligheidssyndroom).

Andere bijwerkingen kunnen zijn:

Neem contact op met uw arts als u last krijgt van bijwerkingen.

Zeer vaak optredende (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- infecties van keel of luchtwegen die zich uitbreiden naar de longen en/of bijholten
- misselijkheid
- maagklachten als zure oprispingen, overgeven en verstopping (obstipatie)
- diarree
- problemen met het verteren van eten in uw lichaam, last van uw maag
- gewichtsverlies
- verminderde eetlust
- slaapproblemen
- vermoeidheid
- duizeligheid
- hoofdpijn
- kortademigheid
- hoesten
- gewrichtspijn

Vaak optredende (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- blaasinfecties
- slaperigheid
- smaakveranderingen
- opvliegers
- maagklachten als opgeblazen gevoel, buikpijn en onaangenaam gevoel, brandend maagzuur en winderigheid
- uit bloedonderzoek kan blijken dat uw leverenzymen verhoogd zijn
- huidreacties na blootstelling aan zonlicht of een zonnelamp
- huidproblemen als jeukende huid, rode huid, droge huid, huiduitslag
- spierpijn

- gevoel van zwakte of gebrek aan energie
- pijn op de borst
- zonnebrand

Soms optredende (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- weinig natrium in uw bloed. Dit kan hoofdpijn, duizeligheid, verwardheid, een gevoel van zwakte, spierkrampen, misselijkheid en overgeven veroorzaken.
- bloedonderzoek kan een afname van het aantal witte bloedcellen aantonen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de fles, de blisterverpakking en de doos, na de aanduiding EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

267 mg tablet

De werkzame stof in dit middel is pirfenidon. Elke filmomhulde tablet bevat 267 mg pirfenidon.

De andere stoffen in dit middel zijn: mannitol, crosscarmellosenatrium, povidon, microkristallijne cellulose, waterrij colloïdaal siliciumdioxide, natriumstearylfumaraat.

De filmomhulling bevat: polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd (E1203), titaandioxide (E171), macrogol (E1521), talk (E553b) en ijzeroxide geel (E172).

534 mg tablet

De werkzame stof in dit middel is pirfenidon. Elke filmomhulde tablet bevat 534 mg pirfenidon.

De andere stoffen in dit middel zijn: mannitol, crosscarmellosenatrium, povidon, microkristallijne cellulose, waterrij colloïdaal siliciumdioxide, natriumstearylfumaraat.

De filmomhulling bevat: polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd (E1203), titaandioxide (E171), macrogol (E1521), talk (E553b) en zonnegeel FCF aluminiumlak (E110).

801 mg tablet

De werkzame stof in dit middel is pirfenidon. Elke filmomhulde tablet bevat 801 mg pirfenidon.

De andere stoffen in dit middel zijn: mannitol, crosscarmellosenatrium, povidon, microkristallijne cellulose, waterrij colloïdaal siliciumdioxide, natriumstearylfumaraat.

De filmomhulling bevat: polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd (E1203), titaandioxide (E171), macrogol (E1521), talk (E553b), ijzeroxide rood (E172) en ijzeroxide zwart (E172).

Hoe ziet Pirfenidone axunio eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

267 mg tablet

Pirfenidone axunio 267 mg filmomhulde tabletten zijn gele, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie "LP2" aan de ene kant en effen aan de andere kant.

Pirfenidone axunio 267 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in een flesverpakking met één fles van 90 filmomhulde tabletten, in blisterverpakkingen met 63 of 252 filmomhulde tabletten en in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen met 63 x 1 of 252 x 1 filmomhulde tablet.

534 mg tablet

Pirfenidone axunio 534 mg filmomhulde tabletten zijn oranje, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie "LP5" aan de ene kant en effen aan de andere kant.

Pirfenidone axunio 534 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen met 252 filmomhulde tabletten en in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen met 252 x 1 filmomhulde tablet.

801 mg tablet

Pirfenidone axunio 801 mg filmomhulde tabletten zijn bruine, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie "LP8" aan de ene kant en effen aan de andere kant.

Pirfenidone axunio 801 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in een flesverpakking met één fles van 90 filmomhulde tabletten, in blisterverpakkingen met 63, 84 of 252 filmomhulde tabletten en in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen met 63 x 1, 84 x 1 of 252 x 1 filmomhulde tablet.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.