

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pirfenidone axunio 267 mg comprimidos revestidos por película
Pirfenidone axunio 534 mg comprimidos revestidos por película
Pirfenidone axunio 801 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 267 mg de pirfenidona.
Cada comprimido revestido por película contém 534 mg de pirfenidona.
Cada comprimido revestido por película contém 801 mg de pirfenidona.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Os comprimidos revestidos por película de 267 mg de Pirfenidone axunio são amarelos, ovais, biconvexos, com a gravação “LP2” de um lado e lisos do outro lado e com dimensões de aproximadamente 13,2 x 6,4 mm.

Os comprimidos revestidos por película de 534 mg de Pirfenidone axunio são cor de laranja, ovais, biconvexos, com a gravação “LP5” de um lado e lisos do outro lado e com dimensões de aproximadamente 16,1 x 8,1 mm.

Os comprimidos revestidos por película de 801 mg de Pirfenidone axunio são castanhos, ovais, biconvexos, com a gravação “LP8” de um lado e lisos do outro lado e com dimensões de aproximadamente 20,1 x 9,4 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Pirfenidone axunio é indicado em adultos para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática (FPI).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Pirfenidone axunio deve ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento da FPI.

Posologia

Adultos

Após o início do tratamento, a dose deve ser ajustada até à dose diária recomendada de 2403 mg por dia ao longo de um período de 14 dias, conforme indicado abaixo:

- Dias 1 a 7: uma dose de 267 mg administrada três vezes por dia (801 mg/dia)
- Dias 8 a 14: uma dose de 534 mg administrada três vezes por dia (1602 mg/dia)
- A partir do dia 15: uma dose de 801 mg administrada três vezes por dia (2403 mg/dia)

A dose diária de manutenção recomendada de Pirfenidone axunio é de 801 mg, três vezes por dia, com alimentos, até perfazer um total de 2403 mg/dia.

As doses superiores a 2403 mg/dia não são recomendadas para nenhum doente (ver secção 4.9).

Os doentes que falhem 14 dias consecutivos ou mais do tratamento com pirfenidona devem reiniciar a terapêutica, submetendo-se ao regime de ajuste inicial de 2 semanas, até voltarem a atingir a dose diária recomendada.

Nos casos de interrupção do tratamento inferiores a 14 dias consecutivos, a dose pode ser retomada na dose diária recomendada anterior, sem ajuste.

Ajustes da dose e outras considerações para uma utilização segura

Reações gastrointestinais

Relativamente aos doentes com intolerância à terapêutica devido a efeitos gastrointestinais indesejáveis, estes devem ser recordados da necessidade de ingerirem o medicamento com alimentos. No caso de persistência dos sintomas, a dose de pirfenidona pode ser reduzida para 267 mg – 534 mg, duas a três vezes por dia com alimentos, com novo aumento até à dose diária recomendada, em função da tolerância. Se os sintomas continuarem, os doentes podem ser instruídos a interromperem o tratamento durante uma a duas semanas para permitir a resolução dos sintomas.

Reação de fotossensibilidade ou erupção cutânea

Os doentes com uma erupção cutânea ou reação de fotossensibilidade ligeira a moderada devem ser recordados para utilizarem diariamente um protetor solar e evitarem a exposição ao sol (ver secção 4.4). A dose de pirfenidona pode ser reduzida para 801 mg a cada dia (267 mg três vezes por dia). No caso de persistência da erupção cutânea depois de decorridos 7 dias, pirfenidona deve ser interrompido durante 15 dias, com novo aumento até à dose diária recomendada, da mesma maneira que no período de aumento da dose.

Os doentes com erupção cutânea ou reação de fotossensibilidade graves devem ser instruídos a interromper a toma e consultar um médico (ver secção 4.4). Após a resolução da erupção cutânea, pirfenidona pode ser reintroduzido e novamente ajustado até à dose diária recomendada, mediante critério do médico.

Função hepática

Na eventualidade de elevação significativa da alanina e/ou aspartato aminotransferases (ALT/AST), com ou sem elevação da bilirrubina, a dose de pirfenidona deve ser ajustada ou o tratamento interrompido de acordo com as orientações incluídas na secção 4.4.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste da dose nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste da dose nos doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ou seja, classe A e B de Child-Pugh). Contudo, dado que os níveis plasmáticos de pirfenidona podem sofrer um aumento em alguns indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado, pirfenidona deve ser utilizado com precaução no tratamento desta população. O tratamento com pirfenidona não deve ser utilizado em doentes com insuficiência hepática grave ou doença hepática terminal (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste da dose nos doentes com compromisso renal ligeiro. Pirfenidona deve ser utilizado com precaução nos doentes com compromisso renal moderado (Clcr 30-50 ml/min). A terapêutica com pirfenidona não deve ser utilizada em doentes com compromisso renal grave (Clcr <30 ml/min) ou doença renal em fase terminal que implique diálise (ver secções 4.3 e 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de pirfenidona na população pediátrica para a indicação de FPI.

Modo de administração

Pirfenidone axunio destina-se a utilização oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água e tomados com alimentos, para reduzir a possibilidade de náuseas e tonturas (ver secções 4.8 e 5.2).

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Historial de angioedema com pirfenidona (ver secção 4.4).
- Uso concomitante de fluvoxamina (ver secção 4.5).
- Compromisso hepático grave ou doença hepática em fase terminal (ver secções 4.2 e 4.4).
- Compromisso renal grave (Clcr <30 ml/min) ou doença renal em fase terminal que requiera diálise (ver secções 4.2 e 5.2).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Função hepática

Foi notificado, frequentemente, aumento das transaminases em doentes tratados com pirfenidona. Os testes de função hepática (ALT, AST e bilirrubina) devem ser realizados antes do início do tratamento com pirfenidona e, subsequentemente, a intervalos mensais durante os 6 primeiros meses e, posteriormente, a cada 3 meses (ver secção 4.8).

Se um doente apresentar uma elevação da aminotransferase > 3 e < 5 x LSN, sem elevação da bilirrubina e sem sintomas ou sinais de lesão hepática induzida por fármacos, após o início da terapêutica com pirfenidona, outras causas devem ser excluídas e o doente monitorizado de perto. Deve ser considerada a descontinuação de outros medicamentos associados a toxicidade hepática. Se for clinicamente adequado, a dose de pirfenidona deve ser reduzida ou a toma interrompida. Depois de os testes da função hepática regressarem aos limites normais, pirfenidona pode ser ajustado de novo para a dose diária recomendada, se tolerada.

Lesão hepática induzida por fármacos

Elevações de ALT e AST foram pouco frequentemente associadas a aumentos concomitantes de bilirrubina. Na fase de pós-comercialização foram notificados casos graves de lesão hepática induzida por fármacos, incluindo casos isolados com desfecho fatal (ver secção 4.8).

Adicionalmente à monitorização regular recomendada dos testes da função hepática, deve ser realizada imediatamente uma avaliação clínica e avaliação dos testes de função hepática em doentes que reportem sintomas que possam indicar lesão hepática, incluindo fadiga, anorexia, desconforto na região superior direita do abdómen, urina escura, ou icterícia.

Se um doente apresentar uma elevação da aminotransferase > 3 e < 5 x LSN, acompanhada de hiperbilirrubinemia ou sinais clínicos ou sintomas indicativos de lesão hepática, pirfenidona deve ser interrompido permanentemente e o doente não deve ser novamente submetido ao tratamento.

Se um doente apresentar uma elevação da aminotransferase para ≥ 5 x LSN, pirfenidona deve ser interrompido permanentemente e o doente não deve ser novamente submetido ao tratamento.

Compromisso hepático

Nos indivíduos com compromisso hepático moderado (ou seja, classe B de Child-Pugh), a exposição à pirfenidona aumentou 60 %. Pirfenidona deve ser utilizado com precaução nos doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado preexistente (ou seja, classe A e B de Child-Pugh), dado o potencial de aumento da exposição à pirfenidona. Os doentes devem ser cuidadosamente

monitorizados para deteção de sinais de toxicidade, em especial se estiverem a tomar concomitantemente um inibidor conhecido da CYP1A2 (ver secções 4.5 e 5.2). Pirfenidona não foi estudado em indivíduos com compromisso hepático grave e não pode ser administrado a esses doentes (ver secção 4.3).

Reação de fotossensibilidade e erupção cutânea

A exposição à luz direta do sol (incluindo lâmpadas solares) deve ser evitada ou minimizada durante o tratamento com pirfenidona. Os doentes devem ser instruídos no sentido de utilizarem diariamente um protetor solar, vestirem roupa que confira proteção contra a exposição solar e evitarem outros medicamentos conhecidos por causarem fotossensibilidade. Os doentes devem ser instruídos a comunicar ao seu médico sintomas de reação de fotossensibilidade ou erupção cutânea. As reações de fotossensibilidade graves são pouco frequentes. Podem ser necessários ajustes da dose ou interrupção temporária do tratamento nos casos ligeiros a graves de reação de fotossensibilidade ou erupção cutânea (ver secção 4.2).

Reações cutâneas graves

No período pós-comercialização, foi notificada a ocorrência de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de necrólise epidérmica tóxica (NET) e de reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), que podem colocar a vida em risco ou ser fatais, associadas ao tratamento com pirfenidona. Caso surjam sinais e sintomas sugestivos destas reações, Pirfenidone axunio deve ser imediatamente suspenso. Se o doente tiver desenvolvido SSJ, NET ou DRESS com a utilização de pirfenidona, o tratamento com Pirfenidone axunio não pode ser reiniciado e deve ser permanentemente descontinuado.

Angioedema/Anafilaxia

Foram notificados casos de angioedema (alguns graves) tais como inchaço do rosto, lábios e/ou língua que podem estar associados a dificuldade em respirar ou pieira, relacionados com a utilização de pirfenidona pós-comercialização. Também foram notificadas reações anafiláticas. Por conseguinte, os doentes que desenvolvam sinais ou sintomas de angioedema ou de reações alérgicas graves após a administração de pirfenidona devem descontinuar imediatamente o tratamento. Os doentes com angioedema ou reações alérgicas graves devem ser tratados de acordo com o padrão de cuidados. Pirfenidona não pode ser utilizado em doentes com um historial de angioedema ou hipersensibilidade devido à pirfenidona (ver secção 4.3).

Tonturas

Foram notificadas tonturas nos doentes a tomar pirfenidona. Por conseguinte, os doentes devem saber como reagem a este medicamento antes de iniciarem atividades que requeiram alerta mental ou coordenação (ver secção 4.7). Em estudos clínicos, a maioria dos doentes que experienciaram tonturas descreveu um único episódio, sendo que, na sua maioria, estes episódios desapareceram após um período mediano de 22 dias. Caso as tonturas não melhorem ou sofram, inclusivamente, um agravamento, pode justificar-se um ajuste da dose ou até interrupção da toma de pirfenidona.

Fadiga

Foi notificada fadiga nos doentes a tomar pirfenidona. Por conseguinte, os doentes devem saber como reagem a este medicamento antes de iniciarem atividades que requeiram alerta mental ou coordenação (ver secção 4.7).

Perda de peso

Foi notificada perda de peso em doentes tratados com pirfenidona (ver secção 4.8). Os médicos devem monitorizar o peso dos doentes e, quando adequado, encorajá-los a aumentarem a ingestão calórica se a perda de peso for considerada clinicamente significativa.

Hiponatremia

Foi notificada hiponatremia em doentes tratados com pirfenidona (ver secção 4.8). Como os sintomas de hiponatremia podem ser subtis e camuflados pela presença de morbilidades concomitantes, recomenda-se monitorização regular dos parâmetros laboratoriais relevantes, especialmente na presença de sinais evocativos e sintomas, tais como náuseas, cefaleias ou tonturas.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Pirfenidone axunio 534 mg comprimidos revestidos por película

Este medicamento contém corantes azo que podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Cerca de 70-80 % da pirfenidona é metabolizada via CYP1A2, com menores contribuições de outras isoenzimas CYP, incluindo CYP2C9, 2C19, 2D6 e 2E1.

O consumo de sumo de toranja está associado a uma inibição da CYP1A2, devendo ser evitado durante o tratamento com pirfenidona.

Fluvoxamina e inibidores da CYP1A2

Num estudo de Fase 1, a administração concomitante de pirfenidona e fluvoxamina (um forte inibidor da CYP1A2 com efeitos inibidores noutras isoenzimas CYP [CYP2C9, 2C19 e 2D6]) resultou num aumento de 4 vezes da exposição à pirfenidona em não-fumadores.

Pirfenidona é contraindicado em doentes com o uso concomitante de fluvoxamina (ver secção 4.3). A fluvoxamina deve ser interrompida antes do início da terapêutica com pirfenidona e evitada durante a terapêutica com pirfenidona, devido a uma depuração reduzida da pirfenidona. Durante o tratamento com a pirfenidona, é aconselhável evitar outras terapêuticas que sejam inibidoras da CYP1A2 e de uma ou mais isoenzimas CYP diferentes, envolvidas no metabolismo da pirfenidona (por exemplo, CYP2C9, 2C19 e 2D6).

Extrapolações *in vitro* e *in vivo* indicam que os inibidores fortes e seletivos da CYP1A2 (por exemplo, enoxacina) têm o potencial de aumentar a exposição à pirfenidona em cerca de 2 a 4 vezes. Se o uso concomitante de pirfenidona com um inibidor forte e seletivo da CYP1A2 não puder ser evitado, a dose de pirfenidona deve ser reduzida para 801 mg por dia (267 mg, três vezes por dia). Os doentes devem ser monitorizados rigorosamente para o surgimento de reações adversas associadas à terapêutica com pirfenidona. Descontinuar pirfenidona se necessário (ver secções 4.2 e 4.4).

A administração concomitante de pirfenidona e de 750 mg de ciprofloxacina (um inibidor moderado da CYP1A2) aumentou a exposição à pirfenidona em 81 %. Se a administração de ciprofloxacina, na dose de 750 mg duas vezes ao dia, não puder ser evitada, a dose de pirfenidona deve ser reduzida para 1602 mg por dia (534 mg, três vezes ao dia). A pirfenidona deve ser utilizada com precaução quando a ciprofloxacina é utilizada na dose de 250 mg ou 500 mg uma ou duas vezes ao dia.

Pirfenidona deve ser utilizado com precaução em doentes a receber tratamento com outros inibidores moderados da CYP1A2 (por exemplo, amiodarona, propafenona).

Devem ser tomadas precauções especiais no caso da utilização concomitante de inibidores da CYP1A2 com inibidores potentes de uma ou mais isoenzimas CYP diferentes envolvidas no metabolismo da pirfenidona tais como a CYP2C9 (p.ex. amiodarona, fluconazol), 2C19 (p.ex. cloranfenicol) e 2D6 (p.ex. fluoxetina, paroxetina).

Consumo de tabaco e indutores da CYP1A2

Um estudo de interação de Fase 1 avaliou o efeito do consumo de tabaco (indutor da CYP1A2) na farmacocinética da pirfenidona. Nos fumadores, a exposição à pirfenidona correspondeu a 50 % da observada nos não-fumadores. O tabaco tem o potencial para induzir a produção enzimática hepática e, como tal, o aumento da depuração do medicamento e a diminuição da exposição. Com base na relação observada entre o consumo de tabaco e o potencial de indução da CYP1A2, a utilização concomitante de indutores fortes da CYP1A2, incluindo o tabaco, deve ser evitada durante a terapêutica com pirfenidona. Os doentes devem ser encorajados a interromperem a utilização de indutores fortes da CYP1A2 e a deixarem de fumar antes e durante o tratamento com a pirfenidona.

No caso dos indutores moderados da CYP1A2 (por exemplo, omeprazol), a utilização concomitante pode, teoricamente, resultar numa diminuição dos níveis plasmáticos da pirfenidona.

A administração concomitante de medicamentos que funcionam como potentes indutores da CYP1A2 e das outras isoenzimas CYP envolvidas no metabolismo da pirfenidona (por exemplo, rifampicina) pode resultar numa redução significativa dos níveis plasmáticos da pirfenidona. Estes medicamentos devem, sempre que possível, ser evitados.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de pirfenidona em mulheres grávidas é inexistente.

Nos animais, a transferência placentária da pirfenidona e/ou respetivos metabolitos ocorre com potencial para a acumulação da pirfenidona e/ou respetivos metabolitos no líquido amniótico.

Em doses altas (≥ 1000 mg/kg/dia), os ratos exibiram um prolongamento da gestação e redução da viabilidade fetal.

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de pirfenidona durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se a pirfenidona ou respetivos metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais mostraram excreção de pirfenidona e/ou respetivos metabolitos no leite, com potencial para a acumulação da pirfenidona e/ou respetivos metabolitos no leite (ver secção 5.3). Não se pode excluir um risco para o lactente.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com pirfenidona tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com pirfenidona para a mãe.

Fertilidade

Não se observaram efeitos adversos a nível da fertilidade em estudos pré-clínicos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Pirfenidona pode causar tonturas e fadiga, que podem ter influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas, por isso os doentes devem agir com precaução ao conduzir ou utilizar máquinas se tiverem estes sintomas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Sumário do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes durante a experiência de estudos clínicos com pirfenidona numa

dose de 2403 mg/dia, em comparação com placebo foram, respectivamente, náuseas (32,4 % *versus* 12,2 %), erupção cutânea (26,2 % *versus* 7,7 %), diarreia (18,8 % *versus* 14,4 %), fadiga (18,5 % *versus* 10,4 %), dispepsia (16,1 % *versus* 5,0 %), apetite diminuído (20,7 % *versus* 8,0 %), dor de cabeça (10,1 % *versus* 7,7 %) e reação de fotossensibilidade (9,3 % *versus* 1,1 %).

Lista tabular de reações adversas

A segurança de pirfenidona foi avaliada em estudos clínicos que incluíram 1650 voluntários e doentes. Foram estudados mais de 170 doentes em estudos abertos durante mais de cinco anos e alguns até 10 anos.

A Tabela 1 mostra as reações adversas notificadas com uma frequência $\geq 2\%$ em 623 doentes a receber pirfenidona na dose recomendada de 2403 mg/dia, em três estudos principais de Fase 3 agrupados. As reações adversas obtidas da experiência pós-comercialização são também apresentadas na Tabela 1. As reações adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos (CSO) e, dentro de cada grupo de frequência [muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis)], as reações adversas são apresentadas por ordem de gravidade decrescente.

Tabela 1 Reações adversas por classes de sistemas de órgãos (CSO) e frequência da base de dados MedDRA	
Infeções e infestações	
Muito frequentes	Infeção do trato respiratório superior
Frequentes	Infeção do trato urinário
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Pouco frequentes	Agranulocitose ¹
Doenças do sistema imunitário	
Pouco frequentes	Angioedema ¹
Desconhecidas	Anafilaxia ¹
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes	Diminuição de peso; apetite reduzido
Pouco frequentes	Hiponatremia ¹
Perturbações do foro psiquiátrico	
Muito frequentes	Insónia
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Cefaleia; tonturas
Frequentes	Sonolência; disgeusia; letargia
Vasculopatias	
Frequentes	Afrontamentos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito frequentes	Dispneia; tosse
Frequentes	Tosse produtiva
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Dispepsia; náuseas; diarreia; doença de refluxo gastroesofágico; vômitos; obstipação
Frequentes	Distensão abdominal; desconforto abdominal; dor abdominal; dor abdominal superior; desconforto na zona do estômago; gastrite; flatulência
Afeções hepatobiliares	
Frequentes	Aumento da ALT; aumento da AST; aumento da gamaglutamiltransferase

Pouco frequentes	Aumento da bilirrubina total sérica em combinação com aumentos da ALT e da AST ¹ ; Lesão hepática induzida por fármacos ²
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes	Erupção cutânea
Frequentes	Reação de fotossensibilidade; prurido; eritema; pele seca; exantema eritematoso; exantema macular; exantema com prurido
Desconhecidas	Síndrome de Stevens-Johnson ¹ ; necrólise epidérmica tóxica ¹ , reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) ¹
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes	Artralgia
Frequentes	Mialgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	Fadiga
Frequentes	Astenia; dor torácica não-cardíaca
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Frequentes	Queimadura solar

1. Identificados através de vigilância pós-comercialização (ver secção 4.4)
2. Foram identificados, através da vigilância pós-comercialização, casos graves de lesão hepática induzida por fármacos, incluindo notificações com desfecho fatal (ver secções 4.3, 4.4).

A análise ajustada à exposição de ensaios clínicos agrupados em FPI confirmou que o perfil de segurança e tolerabilidade de pirfenidona em doentes com FPI com doença grave (n=366) é consistente com o estabelecido em doentes com FPI com doença não grave (n=942).

Descrição de reações adversas selecionadas

Apetite reduzido

No decurso dos ensaios clínicos principais, os casos de apetite reduzido foram facilmente geridos e, em geral, não estiveram associados a sequelas significativas. Pouco frequentemente, casos de apetite reduzido foram associados a perda de peso significativa e precisaram de intervenção médica.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

A experiência clínica de sobredosagem é limitada. Múltiplas doses de pirfenidona, até uma dose total de 4.806 mg/dia, foram administradas sob a forma de seis cápsulas de 267 mg, três vezes por dia, a voluntários adultos saudáveis, ao longo de um período de aumento da dose de 12 dias. As reações adversas foram ligeiras, transitórias e consistentes com as reações adversas notificadas com mais frequência para a pirfenidona.

Na eventualidade de suspeita de sobredosagem, devem ser fornecidos cuidados médicos de suporte, incluindo monitorização dos sinais vitais e observação cuidadosa do estado clínico do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, outros imunossuppressores, código ATC: L04AX05.

O mecanismo de ação da pirfenidona ainda não se encontra totalmente definido. Contudo, os dados existentes sugerem que a pirfenidona exerce propriedades antifibróticas e anti-inflamatórias, numa diversidade de sistemas *in vitro* e modelos animais de fibrose pulmonar (fibrose induzida por bleomicina e transplante).

A FPI é uma doença pulmonar fibrótica e inflamatória crônica, afetada pela síntese e liberação de citocinas pró-inflamatórias, incluindo o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-1-beta (IL-1 β). Foi demonstrado que a pirfenidona reduz a acumulação de células inflamatórias em resposta a estímulos variados.

A pirfenidona atenua a proliferação dos fibroblastos, a produção das proteínas e citocinas associadas à fibrose e o aumento da biossíntese e acumulação da matriz extracelular em resposta às citocinas fatores de crescimento, como o fator transformador de crescimento beta (TGF- β) e o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF).

Eficácia clínica

A eficácia clínica de pirfenidona foi estudada em quatro estudos de Fase 3, multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação e controlados por placebo, em doentes com FPI. Três dos estudos de Fase 3 (PIPF-004, PIPF-006 e PIPF-016) foram multinacionais e um (SP3) foi realizado no Japão.

Os estudos PIPF-004 e o PIPF-006 compararam o tratamento com pirfenidona 2403 mg/dia ao placebo. Os estudos foram praticamente idênticos em termos de desenho, com poucas exceções, incluindo um grupo de dose intermédia (1197 mg/dia) no PIPF-004. Em ambos os estudos, o tratamento foi administrado três vezes por dia, por um período mínimo de 72 semanas. O parâmetro primário de avaliação final nos dois estudos foi a alteração da Capacidade Vital Forçada (*Forced Vital Capacity*, FVC) percentual prevista, desde o nível inicial até à Semana 72. Na população combinada dos estudos PIPF-004 e PIPF-006 tratada com a dose de 2.403 mg/dia, abrangendo um total de 692 doentes, a mediana da FVC percentual prevista no início do estudo foi de 73,9% no grupo pirfenidona e de 72,0% no grupo placebo (intervalo: 50-123% e 48-138%, respetivamente), e a mediana da Capacidade de Difusão de Monóxido de Carbono (DL_{CO}) percentual prevista no início do estudo foi de 45,1% no grupo pirfenidona e 45,6% no grupo placebo (intervalo: 25-81% e 21-94%, respetivamente). No estudo PIPF-004, 2,4% no grupo pirfenidona e 2,1% no grupo placebo tinham uma FVC percentual prevista abaixo de 50% e/ou uma DL_{CO} percentual prevista abaixo de 35% no início do estudo. No estudo PIPF-006, 1,0% no grupo pirfenidona e 1,4% no grupo placebo tinham uma FVC percentual prevista abaixo de 50% e/ou uma DL_{CO} percentual prevista abaixo de 35% no início do estudo.

No estudo PIPF-004, a diminuição da FVC percentual prevista desde o nível inicial até à Semana 72 do tratamento sofreu uma redução significativa nos doentes a receber pirfenidona (N=174), em comparação com os doentes a receber placebo (N=174; p=0,001, ANCOVA). O tratamento com pirfenidona também reduziu significativamente a diminuição da FVC percentual prevista, desde o nível inicial até às Semanas 24 (p=0,014), 36 (p<0,001), 48 (p<0,001) e 60 (p<0,001). Na Semana 72, observou-se uma diminuição da FVC percentual prevista relativamente ao nível inicial $\geq 10\%$ (um limiar indicativo do risco de mortalidade na FPI) em 20 % dos doentes a receber pirfenidona, em comparação com 35 % a receber placebo (Tabela 2).

Tabela 2 Avaliação da alteração por categoria desde o nível inicial até à semana 72, da FVC percentual prevista, no estudo PIPF-004		
	Pirfenidona 2.403 mg/dia (N = 174)	Placebo (N = 174)
Redução $\geq 10\%$ ou morte ou transplante de pulmão	35 (20 %)	60 (34 %)
Redução inferior a 10 %	97 (56 %)	90 (52 %)
Sem redução (alteração da FVC $> 0\%$)	42 (24 %)	24 (14 %)

Apesar de não se ter constatado qualquer diferença entre os doentes a receber pirfenidona e os que receberam placebo, em termos de alteração da distância percorrida durante o teste da marcha de seis minutos (6MWT), entre o nível inicial e a Semana 72, pelo modelo de ANCOVA pré-especificado, numa análise *ad hoc*, 37 % dos doentes a receber pirfenidona mostraram uma diminuição ≥ 50 m da distância no 6MWT, em comparação com 47 % dos doentes a receber placebo no PIPF-004.

No estudo PIPF-006, o tratamento com pirfenidona (N=171) não reduziu a diminuição da FVC percentual prevista, desde o nível inicial até à Semana 72, em comparação com placebo (N=173; $p=0,501$).

Contudo, o tratamento com pirfenidona reduziu a diminuição da FVC percentual prevista, desde o nível inicial até às Semanas 24 ($p<0,001$), 36 ($p=0,011$) e 48 ($p=0,005$). Na Semana 72, observou-se uma diminuição da FVC ≥ 10 % em 23 % dos doentes a receber pirfenidona e em 27 % dos que receberam placebo (Tabela 3).

Tabela 3 Avaliação da alteração por categoria desde o nível inicial até à semana 72, da FVC percentual prevista, no estudo PIPF-006		
	Pirfenidona 2403 mg/dia (N = 171)	Placebo (N = 173)
Redução ≥ 10 % ou morte ou transplante de pulmão	39 (23 %)	46 (27 %)
Redução inferior a 10 %	88 (52 %)	89 (51 %)
Sem redução (alteração da FVC >0 %)	44 (26 %)	38 (22 %)

A diminuição da distância no 6MWT, desde o nível inicial até à Semana 72, sofreu uma redução significativa em comparação com placebo no estudo PIPF-006 ($p<0,001$, ANCOVA). Além disso, numa análise *ad hoc*, 33 % dos doentes a receber pirfenidona mostraram uma diminuição ≥ 50 m da distância no 6MWT, em comparação com 47 % dos doentes a receber placebo no PIPF-006.

Numa análise agregada da sobrevida no PIPF-004 e PIPF-006, a taxa de mortalidade no grupo de pirfenidona 2.403 mg/dia foi de 7,8 %, em comparação com 9,8 % com placebo (HR de 0,77 [IC 95 %, 0,47 a 1,28]).

O PIPF-016 comparou o tratamento com pirfenidona 2403 mg/dia com placebo. O tratamento foi administrado três vezes por dia durante 52 semanas. O parâmetro primário de avaliação final foi a alteração da FVC percentual prevista, desde o nível inicial até à Semana 52. Num total de 555 doentes, a FVC e a DLCO percentuais previstas médias no nível inicial foram de 68 % (gama: 48–91 %) e 42 % (gama: 27–170 %), respetivamente. Dois por cento dos doentes tiveram uma FVC percentual prevista inferior a 50 % e 21 % dos doentes tiveram uma DLCO percentual prevista inferior a 35 % no nível inicial.

No estudo PIPF-016, a diminuição da FVC percentual prevista desde o nível inicial até à Semana 52 do tratamento sofreu uma redução significativa nos doentes a receber pirfenidona (N=278), em comparação com os doentes a receber placebo (N=277; $p<0,000001$, ANCOVA). O tratamento com pirfenidona também reduziu significativamente a diminuição da FVC percentual prevista, desde o nível inicial até às Semanas 13 ($p<0,000001$), 26 ($p<0,000001$) e 39 ($p=0,000002$). Na Semana 52, observou-se uma diminuição da FVC percentual prevista relativamente ao nível inicial ≥ 10 % ou morte em 17 % dos doentes a receber pirfenidona, em comparação com 32 % a receber placebo (Tabela 4).

Tabela 4 Avaliação da alteração por categoria desde o nível inicial até à Semana 52, da FVC percentual prevista, no estudo PIPF-016		
	Pirfenidona 2403 mg/dia (N = 278)	Placebo (N = 277)

Redução ≥ 10 % ou morte	46 (17 %)	88 (32 %)
Redução inferior a 10 %	169 (61 %)	162 (58 %)
Sem redução (alteração da FVC > 0 %)	63 (23 %)	27 (10 %)

A diminuição da distância percorrida durante o 6MWT, entre o nível inicial e a Semana 52, sofreu uma redução significativa nos doentes a receber pirfenidona em comparação com os doentes a receber placebo no PIPF-016 ($p=0,036$, ANCOVA); 26 % dos doentes a receber pirfenidona mostraram uma diminuição ≥ 50 m da distância no 6MWT em comparação com 36 % dos doentes a receber placebo.

Numa análise agregada pré-especificada dos estudos PIPF-016, PIPF-004 e PIPF-006 no Mês 12, a mortalidade por todas as causas foi significativamente inferior no grupo de pirfenidona 2.403 mg/dia (3,5 %, 22 de 623 doentes) em comparação com o placebo (6,7 %, 42 de 624 doentes), resultando numa redução de 48 % do risco de mortalidade por todas as causas nos primeiros 12 meses (HR de 0,52 [IC de 95 %, 0,31-0,87], $p=0,0107$, teste log-rank).

O estudo (SP3) nos doentes japoneses comparou pirfenidona 1.800 mg/dia (comparável com 2403 mg/dia nas populações norte-americana e europeia do PIPF-004/006, numa base ponderal normalizada) com placebo (N=110, N=109, respetivamente). O tratamento com a pirfenidona reduziu significativamente a diminuição média da capacidade vital (CV) na Semana 52 (o parâmetro primário de avaliação final), em comparação com placebo ($-0,09 \pm 0,02$ versus $-0,16 \pm 0,02$, respetivamente, $p=0,042$).

Doentes com FPI com insuficiência respiratória grave

Na análise conjunta post-hoc dos estudos PIPF-004, PIPF-006 e PIPF-016, na população com FPI grave ($n=170$) com FVC $< 50\%$ no início do estudo e/ou DLco $< 35\%$ no início do estudo, o declínio anual da FVC em doentes a receber pirfenidona ($n=90$) comparado com doentes a receber placebo ($n=80$) foi de -150,9 ml e -277,6 ml, respetivamente.

No estudo MA29957, um ensaio clínico com 52 semanas de Fase IIb de suporte, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo em doentes com FPI com insuficiência respiratória grave (DLco $< 40\%$ do previsto) e com alto risco de hipertensão pulmonar de grau 3, 89 doentes tratados com pirfenidona em monoterapia tiveram um declínio na FVC semelhante ao dos doentes tratados com pirfenidona na análise post-hoc dos ensaios de fase 3 combinados PIPF-004, PIPF-006, e PF-016.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com pirfenidona em todos os subgrupos da população pediátrica na FPI (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A administração de pirfenidona cápsulas com alimentos resulta numa redução substancial da Cmax (de 50 %) e num efeito mais pequeno na AUC, em comparação com o estado de jejum. Após a administração oral de uma dose única de 801 mg a voluntários adultos saudáveis mais velhos (50 a 66 anos de idade) na presença de alimentos, a taxa de absorção da pirfenidona sofreu um abrandamento, ao passo que a AUC com alimentos correspondeu aproximadamente a 80-85 % da AUC observada no estado de jejum. Foi demonstrada bioequivalência no estado de jejum quando se comparou o comprimido de 801 mg com três cápsulas de 267 mg. Na presença de alimentos, o comprimido de 801 mg cumpriu os critérios de bioequivalência com base nas medições da AUC comparativamente às cápsulas, enquanto os intervalos de confiança a 90 % para a Cmax (108,26 % - 125,60 %) excederam ligeiramente os valores superiores do limite de bioequivalência padrão (IC a 90 %: 80,00 % - 125,00 %). O efeito dos alimentos na AUC oral da

pirfenidona foi consistente entre a formulação em comprimido e em cápsula. Comparativamente com o estado de jejum, a administração com alimentos de qualquer uma das formulações reduziu a C_{max} de pirfenidona, tendo pirfenidona comprimidos reduzido a C_{max} ligeiramente menos (em 40 %) do que pirfenidona cápsulas (em 50 %). Observou-se uma incidência reduzida das reações adversas (náuseas e tonturas) nos indivíduos alimentados, em comparação com o grupo em jejum. Por conseguinte, recomenda-se a administração de pirfenidona com alimentos, para reduzir a incidência de náuseas e tonturas.

A biodisponibilidade absoluta da pirfenidona não foi determinada nos seres humanos.

Distribuição

A pirfenidona liga-se às proteínas plasmáticas humanas, sobretudo à albumina sérica. A ligação média global variou entre 50 % e 58 % nas concentrações observadas nos estudos clínicos (1 a 100 µg/ml). O volume de distribuição médio oral aparente em estado estacionário é de cerca de 70 L, o que aponta para uma distribuição modesta da pirfenidona nos tecidos.

Biotransformação

Aproximadamente 70-80 % da pirfenidona é metabolizada via CYP1A2, com menores contribuições de outras isoenzimas CYP, incluindo CYP2C9, 2C19, 2D6 e 2E1. Dados *in vitro* indicam alguma atividade clinicamente relevante do principal metabolito (5-carboxi-pirfenidona), em concentrações acima do pico de concentrações plasmáticas em doentes com FPI. Este facto pode tornar-se clinicamente relevante em doentes com compromisso renal moderado, nos quais a exposição plasmática à 5-carboxi-pirfenidona está aumentada.

Eliminação

A depuração oral da pirfenidona parece ser modestamente saturável. Num estudo de doses múltiplas e determinação da dose em adultos saudáveis mais velhos que receberam doses que variaram de 267 mg a 1335 mg, três vezes por dia, a depuração média diminuiu cerca de 25 %, acima de uma dose de 801 mg três vezes por dia. Após a administração de uma dose única de pirfenidona a adultos saudáveis mais velhos, a semivida de eliminação terminal aparente média foi de cerca de 2,4 horas. Cerca de 80 % de uma dose de pirfenidona administrada por via oral é depurada na urina no espaço de 24 horas da administração. A maioria da pirfenidona é excretada sob a forma do metabolito 5-carboxi-pirfenidona (>95 % recuperado), sendo que menos de 1 % da pirfenidona é excretado inalterado na urina.

Populações especiais

Compromisso hepático

As farmacocinéticas da pirfenidona e do metabolito 5-carboxi-pirfenidona foram comparadas em doentes com compromisso hepático moderado (classe B de Child-Pugh) e em indivíduos com função hepática normal. Os resultados mostraram que ocorreu um aumento médio de 60 % da exposição à pirfenidona, após uma dose única de 801 mg de pirfenidona (3 cápsulas de 267 mg), nos doentes com compromisso hepático moderado. A pirfenidona deve ser utilizada com precaução nos doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, devendo os doentes ser cuidadosamente monitorizados quanto aos sinais de toxicidade, em especial se estiverem a tomar concomitantemente um inibidor conhecido da CYP1A2 (ver secções 4.2 e 4.4). Pirfenidona é contraindicado no compromisso hepático grave e doença hepática em fase terminal (ver secções 4.2 e 4.3).

Compromisso renal

Em comparação com os indivíduos com função renal normal, não se observaram diferenças clinicamente relevantes a nível da farmacocinética da pirfenidona em doentes com compromisso renal ligeiro a grave. A substância original é predominantemente metabolizada em 5-carboxi-pirfenidona. A média (DP) da AUC_{0-∞} da 5-carboxi-pirfenidona foi significativamente maior no grupo com compromisso renal moderado (p = 0,009) e grave (p < 0,0001) em relação ao grupo com função renal normal; 100 (26,3) mg•h/L e 168 (67,4) mg•h/L em comparação com 28,7 (4,99) mg•h/L

respetivamente.

Grupo com Compromisso Renal	Valores estatísticos	AUC _{0-∞} (mg•h/L)	
		Pirfenidona	5-Carboxi-Pirfenidona
Normal n = 6	Média (DP)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Mediana (25°–75°)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Ligeiro n = 6	Média (DP)	59,1 (21,5)	49,3 (14,6)
	Mediana (25°–75°)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Moderado n = 6	Média (DP)	63,5 (19,5)	100 (26,3)
	Mediana (25°–75°)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Grave n = 6	Média (DP)	46,7 (10,9)	168 (67,4)
	Mediana (25°–75°)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

AUC_{0-∞} = área sob a curva de concentração-tempo de zero a infinito.

^a Valor de p *versus* Normal = 1,00 (comparação de pares de Bonferroni)

^b Valor de p *versus* Normal = 0,009 (comparação de pares de Bonferroni)

^c Valor de p *versus* Normal < 0,0001 (comparação de pares de Bonferroni)

A exposição à 5-carboxi-pirfenidona aumenta 3,5 vezes ou mais em doentes com compromisso renal moderado. Não pode ser excluída atividade farmacodinâmica clinicamente relevante do metabolito em doentes com compromisso renal moderado. Não é necessário qualquer ajuste da dose nos doentes com compromisso renal ligeiro que estão a receber pirfenidona. A pirfenidona deve ser utilizada com precaução nos doentes com compromisso renal moderado. A utilização de pirfenidona é contraindicada em doentes com compromisso renal grave (Clcr <30 ml/min) ou doença renal em fase terminal que implique diálise (ver secções 4.2 e 4.3).

As análises farmacocinéticas da população de 4 estudos em indivíduos saudáveis ou doentes com compromisso renal e de um estudo em doentes com FPI não mostraram qualquer efeito clinicamente relevante da idade, sexo ou tamanho corporal na farmacocinética da pirfenidona.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Em estudos de toxicidade de dose repetida, observaram-se aumentos do peso do fígado em ratinhos, ratos e cães. Esses aumentos foram muitas vezes acompanhados por uma hipertrofia centrolobular hepática. Observou-se reversibilidade após a interrupção do tratamento. Verificou-se ainda um aumento da incidência de tumores hepáticos nos estudos de carcinogenicidade realizados em ratos e ratinhos. Estes resultados hepáticos são consistentes com uma indução das enzimas microssómicas hepáticas, um efeito que não foi observado nos doentes a receber pirfenidona. Estes resultados não são considerados relevantes para os seres humanos.

Observou-se um aumento estatisticamente significativo dos tumores uterinos em ratos do sexo feminino que receberam 1500 mg/kg/dia, 37 vezes a dose humana de 2403 mg/dia. Os resultados de estudos mecanísticos indicam que a ocorrência de tumores uterinos está provavelmente relacionada com um desequilíbrio crónico da hormona sexual mediado pela dopamina, que envolve um mecanismo endócrino específico da espécie no rato que não está presente nos seres humanos.

Os estudos de toxicologia reprodutiva não demonstraram a ocorrência de efeitos adversos a nível da

fertilidade masculina ou feminina ou do desenvolvimento pós-natal das crias em ratos, nem se obtiveram provas de teratogenicidade nos ratos (1000 mg/kg/dia) ou coelhos (300 mg/kg/dia). Nos animais, a transferência placentária da pirfenidona e/ou respectivos metabolitos ocorre com potencial para a acumulação da pirfenidona e/ou respectivos metabolitos no líquido amniótico. Em doses altas (≥ 450 mg/kg/dia), os ratos exibiram um prolongamento do ciclo do estro e uma incidência elevada de ciclos irregulares. Em doses altas (≥ 1000 mg/kg/dia), os ratos exibiram um prolongamento da gestação e redução da viabilidade fetal. Estudos em ratos durante a lactação indicam que a pirfenidona e/ou respectivos metabolitos são excretados no leite com potencial para acumulação da pirfenidona e/ou respectivos metabolitos no leite.

A pirfenidona não revelou qualquer indicação de atividade mutagénica ou genotóxica numa bateria padrão de testes e, quando testada sob exposição aos raios UV, não foi mutagénica. Quando testada sob exposição aos raios UV, a pirfenidona foi positiva num ensaio fotoclastogénico nas células pulmonares do hamster chinês.

Observou-se fototoxicidade e irritação em cobaias após a administração oral da pirfenidona e com exposição a luz UVA/UVB. A gravidade das lesões fototóxicas foi minimizada através da aplicação de um protetor solar.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Manitol (E421)
Croscarmellose sódica
Povidona
Celulose microcristalina (E460)
Sílica coloidal anidra
Fumarato sódico de estearilo

Revestimento por película

Álcool polivinílico parcialmente hidrolisado (E1203)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol (E1521)
Talco (E553b)

Comprimido de 267 mg

Óxido de ferro amarelo (E172)

Comprimido de 534 mg

Laca de alumínio de amarelo-sol FCF (E110)

Comprimido de 801 mg

Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco branco opaco em polietileno de alta densidade (PEAD) com fecho de rosca inviolável de polipropileno e resistente à abertura por crianças ou embalagens de blister branco opaco de PVC/PE/PCTFE.

Apresentações

Comprimidos revestidos por película de 267 mg

Frasco

1 frasco contendo 90 comprimidos revestidos por película

Blister

63 comprimidos revestidos por película (3 blisters contendo cada um 21 comprimidos revestidos por película)

252 comprimidos revestidos por película (12 blisters contendo cada um 21 comprimidos revestidos por película)

63x1 comprimido revestido por película (3 blisters destacáveis para dose unitária contendo cada um 21 comprimidos revestidos por película)

252x1 comprimido revestido por película (12 blisters destacáveis para dose unitária contendo cada um 21 comprimidos revestidos por película)

Comprimidos revestidos por película de 534 mg

252 comprimidos revestidos por película (12 blisters contendo cada um 21 comprimidos revestidos por película)

252x1 comprimido revestido por película (12 blisters destacáveis para dose unitária contendo cada um 21 comprimidos revestidos por película)

Comprimidos revestidos por película de 801 mg

Frasco

1 frasco contendo 90 comprimidos revestidos por película

Blister

63 comprimidos revestidos por película (3 blisters contendo cada um 21 comprimidos revestidos por película)

84 comprimidos revestidos por película (4 blisters contendo cada um 21 comprimidos revestidos por película)

252 comprimidos revestidos por película (12 blisters contendo cada um 21 comprimidos revestidos por película)

63x1 comprimido revestido por película (3 blisters destacáveis para dose unitária contendo cada um 21 comprimidos revestidos por película)

84x1 comprimido revestido por película (4 blisters destacáveis para dose unitária contendo cada um 21 comprimidos revestidos por película)

252x1 comprimido revestido por película (12 blisters destacáveis para dose unitária contendo cada um 21 comprimidos revestidos por película)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências

locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de junho de 2022

Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.
17 Athinon Street
Ergates Industrial Area
2643 Ergates, Lefkosia
Chipre

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e em quaisquer alterações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O titular da AIM deverá assegurar que, na altura do lançamento, todos os médicos que se preveja que venham a prescrever pirfenidona tenham recebido um conjunto de informação para os médicos contendo o seguinte:

- Informação sobre o Medicamento (RCM)
- Informação para o médico (listas de verificação de segurança)
- Informação para o doente (FI)

A lista de verificação de segurança para pirfenidona deverá conter os seguintes elementos-chave relacionados com a função hepática, lesão hepática induzida por fármacos e fotossensibilidade:

Função hepática, lesão hepática induzida por fármacos

- pirfenidona é contraindicado em doentes com insuficiência hepática grave ou doença hepática em fase terminal.
- Durante o tratamento com pirfenidona poderão verificar-se aumentos das transaminases séricas.
- É necessário monitorizar testes de função hepática antes do início do tratamento com pirfenidona e a intervalos regulares subsequentemente.
- É necessária uma monitorização cuidadosa de quaisquer doentes que desenvolvam o aumento das enzimas hepáticas, com o ajuste apropriado da dose ou a interrupção do tratamento.
- Avaliação clínica imediata e testes da função hepática em doentes que desenvolvam sinais ou sintomas de lesão hepática.

Fotossensibilidade

- Os doentes deverão ser informados que pirfenidona está associado a reações de fotossensibilidade, devendo ser tomadas medidas preventivas.
- Aconselha-se que os doentes evitem ou reduzam a exposição à luz solar direta (incluindo lâmpadas solares).
- Os doentes devem ser instruídos no sentido de utilizarem diariamente um protetor solar, vestirem roupa que confira proteção contra a exposição solar e evitarem outras medicações conhecidas por causarem fotossensibilidade.

A informação ao médico deverá encorajar os médicos a notificar as reações adversas graves e RAMs clinicamente significativas de interesse especial, incluindo:

- Reações de fotossensibilidade e erupções cutâneas
- Testes de função hepática anormais
- Lesão hepática induzida por fármacos
- Quaisquer outras RAMs clinicamente significativas com base no julgamento do prescriptor

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA EXTERNA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pirfenidone axunio 267 mg comprimidos revestidos por película
pirfenidona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 267 mg de pirfenidona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

Blister

63 comprimidos revestidos por película
252 comprimidos revestidos por película
63x1 comprimido revestido por película
252x1 comprimido revestido por película

Frasco

90 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1655/002 63 comprimidos revestidos por película
EU/1/22/1655/003 63 x 1 comprimido revestido por película
EU/1/22/1655/004 252 comprimidos revestidos por película
EU/1/22/1655/011 252 x 1 comprimido revestido por película
EU/1/22/1655/001 90 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Pirfenidone axunio 267 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

FITAS CONTENTORAS BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pirfenidone axunio 267 mg comprimidos revestidos por película
pirfenidona

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

axunio Pharma GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO – FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pirfenidone axunio 267 mg comprimidos revestidos por película
pirfenidona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 267 mg de pirfenidona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
90 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1655/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA EXTERNA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pirfenidone axunio 534 mg comprimidos revestidos por película
pirfenidona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 534 mg de pirfenidona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém corante Azo
Consulte o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
252 comprimidos revestidos por película
252x1 comprimido revestido por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1655/005 252 comprimidos revestidos por película
EU/1/22/1655/006 252 x 1 comprimido revestido por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Pirfenidone axunio 534 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

FITAS CONTENTORAS BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pirfenidone axunio 534 mg comprimidos revestidos por película
pirfenidona

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

axunio Pharma GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA EXTERNA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pirfenidone axunio 801 mg comprimidos revestidos por película
pirfenidona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 801 mg de pirfenidona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

Blister

63 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
252 comprimidos revestidos por película
63x1 comprimido revestido por película
84x1 comprimido revestido por película
252x1 comprimido revestido por película

Frasco

90 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1655/008 63 comprimidos revestidos por película
EU/1/22/1655/009 84 comprimidos revestidos por película
EU/1/22/1655/010 252 comprimidos revestidos por película
EU/1/22/1655/012 63 x 1 comprimido revestido por película
EU/1/22/1655/013 84 x 1 comprimido revestido por película
EU/1/22/1655/014 252 x 1 comprimido revestido por película
EU/1/22/1655/007 90 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Pirfenidone axunio 801 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

FITAS CONTENTORAS BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pirfenidone axunio 801 mg comprimidos revestidos por película
pirfenidona

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

axunio Pharma GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO – FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pirfenidone axunio 801 mg comprimidos revestidos por película
pirfenidona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 801 mg de pirfenidona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
90 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1655/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Pirfenidone axunio 267 mg comprimidos revestidos por película
Pirfenidone axunio 534 mg comprimidos revestidos por película
Pirfenidone axunio 801 mg comprimidos revestidos por película
pirfenidona

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Pirfenidone axunio e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Pirfenidone axunio
3. Como tomar Pirfenidone axunio
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Pirfenidone axunio
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Pirfenidone axunio e para que é utilizado

Pirfenidone axunio contém a substância ativa pirfenidona e é utilizado para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática (FPI) em adultos.

A FPI é uma patologia na qual os tecidos nos seus pulmões incham e ficam com cicatrizes ao longo do tempo, o que dificulta respirar profundamente. Os pulmões têm, assim, dificuldade em funcionar de forma adequada. Pirfenidone axunio ajuda a reduzir as cicatrizes e o inchaço nos pulmões e ajuda-o a respirar melhor.

2. O que precisa de saber antes de tomar Pirfenidone axunio

Não tome Pirfenidone axunio

- se tem alergia à pirfenidona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se teve anteriormente angioedema com a pirfenidona, incluindo sintomas como inchaço do rosto, lábios e/ou língua que podem estar associados a dificuldade em respirar ou pieira
- se está a tomar um medicamento chamado fluvoxamina (utilizado para o tratamento da depressão e da perturbação obsessivo-compulsiva [POC])
- se sofre de doença no fígado (hepática) grave ou em fase terminal
- se sofre de doença nos rins (renal) grave ou em fase terminal que requeira diálise.

Se alguma das situações acima referidas o afetar, não tome Pirfenidone axunio. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Pirfenidone axunio

- Pode ficar mais sensível à luz do sol (reação de fotossensibilidade) quando tomar Pirfenidone axunio. Evite o sol (incluindo lâmpadas solares) enquanto toma Pirfenidone axunio. Use

protetor solar diariamente e tape os braços, pernas e cabeça para reduzir a exposição à luz do sol (ver secção 4. Efeitos indesejáveis possíveis).

- Não deve tomar outros medicamentos, como os antibióticos da classe das tetraciclina (como a doxiciclina), que o podem tornar mais sensível à luz do sol.
- Deve informar o seu médico se sofre de problemas de rins.
- Deve informar o seu médico se sofre de problemas no fígado (hepáticos) ligeiros a moderados.
- Deve deixar de fumar antes e durante o tratamento com Pirfenidone axunio. O consumo de tabaco pode reduzir o efeito de Pirfenidone axunio.
- Pirfenidone axunio pode causar tonturas e cansaço. Certifique-se de que não participa em atividades onde tem de estar alerta e ter coordenação.
- Pirfenidone axunio pode causar perda de peso. O seu médico vigiará o seu peso enquanto tomar este medicamento.
- Foi notificada a ocorrência de síndrome de Stevens-Johnson, de necrólise epidérmica tóxica e de reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), associadas ao tratamento com pirfenidona. Pare de utilizar Pirfenidone axunio e procure assistência médica imediatamente se tiver qualquer um dos sintomas associados a estas reações cutâneas graves, descritos na secção 4.

Pirfenidone axunio pode causar problemas graves de fígado e alguns casos têm sido fatais. Terá de realizar uma análise ao sangue antes de começar a tomar Pirfenidone axunio e mensalmente durante os 6 primeiros meses e, posteriormente, a cada 3 meses enquanto toma este medicamento, para confirmar que o fígado está a funcionar corretamente. Estas análises regulares ao sangue são importantes e devem ser realizadas enquanto estiver a tomar Pirfenidone axunio.

Crianças e adolescentes

Não administre Pirfenidone axunio a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Pirfenidone axunio

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Isto é especialmente importante se estiver a tomar os medicamentos indicados de seguida, dado que podem alterar o efeito de Pirfenidone axunio.

Medicamentos que podem aumentar os efeitos indesejáveis de Pirfenidone axunio:

- enoxacina (um tipo de antibiótico)
- ciprofloxacina (um tipo de antibiótico)
- amiodarona (utilizada para o tratamento de alguns tipos de doença cardíaca)
- propafenona (utilizada para o tratamento de alguns tipos de doença cardíaca)
- fluvoxamina [utilizada para o tratamento da depressão e da perturbação obsessivo-compulsiva (POC)]

Medicamentos que podem reduzir o funcionamento correto de Pirfenidone axunio:

- omeprazol (utilizado no tratamento de estados como indigestão, doença de refluxo gastroesofágico)
- rifampicina (um tipo de antibiótico).

Pirfenidone axunio com alimentos e bebidas

Não beba sumo de toranja enquanto tomar este medicamento. A toranja pode impedir Pirfenidone axunio de funcionar corretamente.

Gravidez e amamentação

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Pirfenidone axunio se está grávida, se planeia engravidar ou se pensa que pode estar grávida, pois os potenciais riscos para o feto são desconhecidos.

Se está a amamentar ou planeia amamentar, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar

Pirfenidone axunio. Como não se sabe se Pirfenidone axunio passa para o leite materno, o seu médico discutirá consigo os riscos e benefícios inerentes à toma deste medicamento durante o período de amamentação, se o decidir fazer.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize máquinas caso se sinta tonto ou cansado depois de tomar Pirfenidone axunio.

Pirfenidone axunio contém sódio

Pirfenidone axunio contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Pirfenidone axunio 534 mg comprimidos revestidos por película contém corantes azo

Pirfenidone axunio pode causar reações alérgicas.

3. Como tomar Pirfenidone axunio

O tratamento com Pirfenidone axunio deve ser iniciado e supervisionado por um médico especialista com experiência no diagnóstico e tratamento da FPI.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O medicamento é habitualmente administrado em doses crescentes, conforme indicado de seguida:

- nos 7 primeiros dias, tome uma dose de 267 mg (1 comprimido amarelo), 3 vezes por dia com alimentos (um total de 801 mg/dia)
- do dia 8 ao 14, tome uma dose de 534 mg (2 comprimidos amarelos ou 1 comprimido cor de laranja), 3 vezes por dia com alimentos (um total de 1602 mg/dia)
- a partir do dia 15 (manutenção), tome uma dose de 801 mg (3 comprimidos amarelos ou 1 comprimido castanho), 3 vezes por dia com alimentos (um total de 2403 mg/dia)

A dose diária de manutenção recomendada de Pirfenidone axunio é de 801 mg (3 comprimidos amarelos ou 1 comprimido castanho), três vezes por dia, com alimentos, perfazendo um total de 2403 mg/dia.

Engula os comprimidos inteiros com um copo de água, durante ou depois de uma refeição, para diminuir o risco de efeitos indesejáveis, como náuseas (sensação de enjoo) e tonturas. Se os sintomas continuarem, consulte o seu médico.

Redução da dose devido a efeitos indesejáveis

O seu médico poderá reduzir a dose se ocorrerem determinados efeitos indesejáveis, tais como problemas do estômago, quaisquer reações na pele (cutâneas) à luz solar ou lâmpadas solares, ou alterações significativas nos níveis das enzimas do fígado.

Se tomar mais Pirfenidone axunio do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou o serviço de urgências do hospital mais próximo se tomou mais comprimidos do que deveria e leve o medicamento consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar Pirfenidone axunio

Caso se tenha esquecido de uma dose, tome-a logo que se lembre. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Cada dose deve ser separada por, pelo menos, 3 horas. Não tome mais comprimidos por dia do que a dose diária prescrita.

Se parar de tomar Pirfenidone axunio

Em algumas situações, o seu médico pode aconselhá-lo a parar de tomar Pirfenidone axunio. Se, por algum motivo, tiver de deixar de tomar Pirfenidone axunio durante mais de 14 dias consecutivos, o seu médico reiniciará o seu tratamento com uma dose de 267 mg 3 vezes por dia, aumentando gradualmente esta dose para uma dose de 801 mg 3 vezes por dia.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Deixe de tomar Pirfenidone axunio e procure assistência médica imediatamente se notar qualquer um dos seguintes sintomas ou sinais

- Inchaço do rosto, lábios e/ou língua, comichão, urticária, dificuldade em respirar ou pieira, ou sensação de desmaio, que são sinais de angioedema, reação alérgica grave ou anafilaxia.
- Olhos ou a pele amarelados, ou a urina escura, potencialmente acompanhados por prurido na pele, dor na região superior direita da sua barriga (abdômen), perda de apetite, hemorragias ou nódos negros mais frequentemente que o normal, ou se sentir cansaço. Estes podem ser sinais de função hepática anormal e podem indicar lesão hepática, que é um efeito indesejável pouco frequente de Pirfenidone axunio.
- Manchas avermelhadas planas ou circulares no tronco, geralmente com bolhas centrais, descamação da pele, úlceras na boca, na garganta, no nariz, nos genitais e nos olhos. Estas reações na pele graves podem ser antecedidas de febre e sintomas gripais (síndrome de Stevens-Johnson ou de necrólise epidérmica tóxica).
- Erupção na pele generalizada, temperatura corporal elevada e gânglios linfáticos aumentados (síndrome de DRESS ou síndrome de hipersensibilidade a medicamentos).

Outros efeitos indesejáveis podem incluir

Informe o seu médico se tiver quaisquer efeitos indesejáveis.

Muito frequente (podem afetar mais de 1 pessoa em cada 10 pessoas)

- infeções da garganta ou das vias respiratórias passando para os pulmões e/ou sinusite
- sensação de enjoo (náuseas)
- problemas de estômago, como refluxo ácido, vômitos e sensação de prisão de ventre
- diarreia
- indigestão ou indisposição do estômago
- perda de peso
- apetite diminuído
- dificuldade em dormir
- cansaço
- tonturas
- dores de cabeça
- falta de ar
- tosse
- articulações doridas/dores articulares.

Frequente (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- infeções da bexiga
- sonolência
- mudanças do paladar
- afrontamentos
- problemas de estômago, como sensação de inchaço, dor e desconforto abdominais, azia e gases
- as análises ao sangue podem mostrar níveis aumentados das enzimas do fígado
- reações na pele depois de ter estado ao sol ou de ter utilizado lâmpadas solares
- problemas da pele, como comichão, vermelhidão, secura e erupção da pele
- dor muscular
- sensação de fraqueza ou falta de energia
- dores no peito
- queimadura solar.

Pouco frequente (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- níveis baixos de sódio no sangue. Estes podem causar dor de cabeça, tonturas, confusão, fraqueza, câibras musculares ou náuseas e vômitos.
- as análises ao sangue podem mostrar uma diminuição dos glóbulos brancos.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Pirfenidone axunio

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco, blister e embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Pirfenidone axunio

Comprimido de 267 mg

A substância ativa é a pirfenidona. Cada comprimido revestido por película contém 267 mg de pirfenidona.

Os outros componentes são: Manitol, croscarmelose sódica, povidona, celulose microcristalina, sílica coloidal anidra, fumarato sódico de estearilo.

O revestimento por película consiste em: Álcool polivinílico parcialmente hidrolisado (E1203), dióxido de titânio (E171), macrogol 3350 (E1521), talco (E553b) e óxido de ferro amarelo (E172).

Comprimido de 534 mg

A substância ativa é a pirfenidona. Cada comprimido revestido por película contém 534 mg de pirfenidona.

Os outros componentes são: Manitol, croscarmelose sódica, povidona, celulose microcristalina, sílica coloidal anidra, fumarato sódico de estearilo.

O revestimento por película consiste em: Álcool polivinílico parcialmente hidrolisado (E1203), dióxido de titânio (E171), macrogol 3350 (E1521), talco (E553b) e laca de alumínio de amarelo-sol FCF (E110).

Comprimido de 801 mg

A substância ativa é a pirfenidona. Cada comprimido revestido por película contém 801 mg de pirfenidona.

Os outros componentes são: Manitol, croscarmelose sódica, povidona, celulose microcristalina, sílica coloidal anidra, fumarato sódico de estearilo.

O revestimento por película consiste em: Álcool polivinílico parcialmente hidrolisado (E1203), dióxido de titânio (E171), macrogol 3350 (E1521), talco (E553b), óxido de ferro vermelho (E172) e óxido de ferro negro (E172).

Qual o aspeto de Pirfenidone axunio e conteúdo da embalagem

Comprimido de 267 mg

Os comprimidos revestidos por película de 267 mg de Pirfenidone axunio são amarelos, ovais, biconvexos, com a gravação “LP2” de um lado e liso do outro lado.

Pirfenidona axunio 267 mg comprimidos revestidos por película está disponível em embalagens contendo um frasco de 90 comprimidos revestidos por película, em embalagens contendo blisters 63 ou 252 comprimidos revestidos por película e em embalagens contendo blisters destacáveis para dose unitária contendo 63x1 ou 252x1 comprimido revestido por película .

Comprimido de 534 mg

Os comprimidos revestidos por película de 534 mg de Pirfenidone axunio são cor de laranja, ovais, biconvexos, a gravação “LP5” de um lado e liso do outro lado.

Pirfenidone axunio 534 mg comprimidos revestidos por película está disponível em embalagens contendo blisters com 252 comprimidos revestidos por película e em embalagens contendo blisters destacáveis para dose unitária contendo 252x1 comprimido revestido por película.

Comprimido de 801 mg

Os comprimidos revestidos por película de 801 mg de Pirfenidone axunio são castanhos, ovais, biconvexos a gravação “LP8” de um lado e liso do outro lado.

Pirfenidone axunio 801 mg comprimidos revestidos por película está disponível em embalagens contendo um frasco de 90 comprimidos revestidos por película, em embalagens contendo blisters 63 ou 252 comprimidos revestidos por película e em embalagens contendo blisters destacáveis para dose unitária contendo 63x1, 84x1 ou 252x1 comprimido revestido por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.
17 Athinon Street
Ergates Industrial Area
2643 Ergates, Lefkosia
Chipre

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**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

NL

ROWA Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +353 27 50077

Prolepha Research B.V.
Tel: +31 (0)76 596 4009

NL
Prolepha Research B.V.
Tel: +31 (0)76 596 4009

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.