

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pirfenidone axunio 267 mg comprimate filmate
Pirfenidone axunio 534 mg comprimate filmate
Pirfenidone axunio 801 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține pirfenidonă 267 mg.
Fiecare comprimat filmat conține pirfenidonă 534 mg.
Fiecare comprimat filmat conține pirfenidonă 801 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Pirfenidone axunio 267 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate de culoare galbenă, ovale, biconvexe, marcat cu „LP2” pe o parte și simplu pe cealaltă parte, având aproximativ 13,2 x 6,4 mm.
Pirfenidone axunio 534 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate de culoare portocalie, ovale, biconvexe, marcat cu „LP5” pe o parte și simplu pe cealaltă parte, având aproximativ 16,1 x 8,1 mm.
Pirfenidone axunio 801 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate de culoare maro, ovale, biconvexe, marcat cu „LP8” pe o parte și simplu pe cealaltă parte, având aproximativ 20,1 x 9,4 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pirfenidone axunio este indicat la adulți pentru tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice (FPI).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Pirfenidone axunio trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticul și tratamentul FPI.

Doze

Adulți

La inițierea tratamentului, doza trebuie crescută treptat până la doza zilnică recomandată de 2403 mg/zi în decursul unei perioade de 14 zile, după cum urmează:

- Zilele 1-7: o doză de 267 mg administrată de trei ori pe zi (801 mg/zi)
- Zilele 8-14: o doză de 534 mg administrată de trei ori pe zi (1602 mg/zi)
- Începând cu ziua 15: o doză de 801 mg administrată de trei ori pe zi (2403 mg/zi)

Doza zilnică recomandată de Pirfenidone axunio pentru tratamentul de întreținere este de 801 mg de trei ori pe zi împreună cu alimente, în total 2403 mg/zi.

Nu se recomandă doze de întreținere mai mari de 2403 mg/zi pentru niciun pacient (vezi pct. 4.9).

La pacienții care nu utilizează tratamentul cu pirfenidonă timp de 14 zile consecutive sau mai mult, acesta trebuie reinițiat utilizând schema inițială de creștere treptată a dozei de 2 săptămâni până la atingerea dozei zilnice recomandate.

Pentru o întrerupere a tratamentului mai mică de 14 zile consecutive, administrarea poate fi reluată la doza zilnică recomandată anterioară fără o creștere treptată.

Ajustări ale dozei și alte considerații privind siguranța în utilizare

Reacții gastro-intestinale

Pacienților care prezintă intoleranță la tratament ca urmare a reacțiilor adverse gastro-intestinale trebuie să li se reamintească să utilizeze medicamentul împreună cu alimente. Dacă simptomele persistă, doza de pirfenidonă poate fi redusă la 267 mg-534 mg de două sau trei ori pe zi împreună cu alimente, cu reluarea creșterii dozei până la doza zilnică recomandată în funcție de tolerabilitate. Dacă simptomele continuă, pacienții pot fi instruiți să întrerupă tratamentul timp de una până la două săptămâni pentru a permite dispariția simptomelor.

Reacție de fotosensibilitate sau erupție cutanată

Pacienților care prezintă o reacție de fotosensibilitate sau erupție cutanată ușoară până la moderată trebuie să li se reamintească să utilizeze o cremă de protecție solară în fiecare zi și să evite expunerea la soare (vezi pct. 4.4). Doza de pirfenidonă poate fi redusă la 801 mg în fiecare zi (267 mg de trei ori pe zi). Dacă erupția cutanată persistă peste 7 zile, tratamentul cu pirfenidonă trebuie întrerupt timp de 15 zile, cu reluarea creșterii dozei până la doza zilnică recomandată în același mod ca în perioada de creștere a dozei.

Pacienții care prezintă o reacție de fotosensibilitate sau erupție cutanată severă trebuie instruiți să întrerupă administrarea și să se adreseze medicului (vezi pct. 4.4). După dispariția erupției cutanate, pirfenidonă poate fi reintrodus, iar doza poate fi crescută din nou până la doza zilnică recomandată, în funcție de decizia medicului.

Funcția hepatică

În cazul unei creșteri semnificative a valorilor alanin- și/sau aspartat-aminotransferazelor (ALT/AST) cu sau fără o creștere a valorilor bilirubinei, doza de pirfenidonă trebuie ajustată sau tratamentul trebuie întrerupt în conformitate cu recomandările menționate la pct. 4.4.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (respectiv, clasele Child-Pugh A și B). Cu toate acestea, întrucât concentrațiile plasmatiche ale pirfenidonei pot fi mai mari la unele persoane cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, trebuie manifestată prudență în cazul tratamentului cu pirfenidonă la această populație. Tratamentul cu pirfenidonă nu trebuie administrat pacienților cu insuficiență hepatică severă sau cu boală hepatică în stadiu terminal (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară. Pirfenidonă trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală moderată (Cl_{Cr} 30-50 ml/minut). Tratamentul cu pirfenidonă nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă (Cl_{Cr} < 30 ml/minut) sau cu boală renală în stadiu terminal care necesită dializă (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Copii și adolescenți

Pirfenidonă nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți pentru indicația FPI.

Mod de administrare

Pirfenidone axunio este utilizat pentru administrare orală. Comprimatele se vor înghiți întregi, cu apă și se va administra împreună cu alimente pentru a reduce posibilitatea apariției unor reacții cum sunt greața și amețelile (vezi pct. 4.8 și 5.2).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Antecedente de angioedem la administrarea de pirfenidonă (vezi pct. 4.4).
- Utilizarea concomitentă cu fluvoxamină (vezi pct. 4.5).
- Insuficiență hepatică severă sau boală hepatică în stadiu terminal (vezi pct. 4.2 și 4.4).
- Insuficiență renală severă ($Cl_{Cr} < 30$ ml/minut) sau boală renală în stadiu terminal care necesită dializă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Funcția hepatică

La pacienții tratați cu pirfenidonă s-a raportat frecvent creșteri ale valorilor transaminazelor. Trebuie efectuate teste ale funcției hepatice (ALT, AST și bilirubină) înainte de inițierea tratamentului cu pirfenidonă și ulterior la intervale lunare în primele 6 luni, iar apoi la fiecare 3 luni (vezi pct. 4.8).

Dacă un pacient prezintă o creștere a valorilor aminotransferazelor > 3 și < 5 x LSVN fără creșterea valorilor bilirubinei și fără creșterea valorilor bilirubinei și fără semne clinice și simptome afectării hepatice după inițierea tratamentului cu pirfenidonă, alte cauze trebuie excluse, iar pacientul trebuie monitorizat îndeaproape. Trebuie luată în considerare întreruperea administrării altor medicamente asociate cu hepatotoxicitatea. Dacă acest lucru este indicat din punct de vedere clinic, doza de pirfenidonă trebuie redusă sau administrarea întreruptă. După ce rezultatele analizelor funcției hepatice reintră în limitele normale, se poate relua creșterea dozei de pirfenidonă până la doza zilnică recomandată, dacă este tolerată.

Afectare hepatică indusă de medicamente

Mai puțin frecvent, creșteri ale valorilor ALT și AST au fost asociate cu creșteri concomitente ale valorilor bilirubinemiei. Cazuri severe de afectare hepatică indusă de medicamente, inclusiv cazuri izolate de decese au fost raportate după punerea pe piață (vezi pct. 4.8).

În plus, testarea funcției hepatice trebuie măsurată și evaluată clinic cu promptitudine la pacienții care raportează simptome ce pot indica leziune hepatică, inclusiv oboseală, anorexie, disconfort abdominal în flancul superior drept, urină hipercromă sau icter.

Dacă un pacient prezintă o creștere a valorilor aminotransferazelor > 3 și < 5 x LSVN, însoțită de hiperbilirubinemie sau a semnelor clinice sau simptomelor afectării hepatice, tratamentul cu pirfenidonă trebuie întrerupt, iar pacientului nu trebuie să i se readministreze medicamentul.

Dacă un pacient prezintă o creștere a valorilor aminotransferazelor ≥ 5 x LSVN, tratamentul cu pirfenidonă trebuie întrerupt permanent, iar pacientului nu trebuie să i se readministreze medicamentul.

Insuficiență hepatică

La subiecții cu insuficiență hepatică moderată (respectiv, clasa Child-Pugh B), expunerea la pirfenidonă a fost mai mare cu 60%. Pirfenidonă trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică preexistentă ușoară până la moderată (respectiv, clasele Child-Pugh A și B) având în vedere potențialul de expunere crescută la pirfenidonă. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a se depista eventuale semne de toxicitate, mai ales dacă aceștia utilizează

concomitent un inhibitor cunoscut al izoenzimei CYP1A2 (vezi pct. 4.5 și 5.2). Pirfenidonă nu a fost studiat la persoane cu insuficiență hepatică severă, iar pirfenidonă nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Reacție de fotosensibilitate și erupție cutanată

Expunerea la lumina directă a soarelui (inclusiv la lămpi solare) trebuie evitată sau redusă la minimum în timpul tratamentului cu pirfenidonă. Pacienții trebuie instruiți să utilizeze zilnic o cremă de protecție solară, să poarte îmbrăcăminte care să îi protejeze împotriva expunerii la soare și să evite orice medicamente cunoscute că determină fotosensibilitate. Pacienții trebuie instruiți să raporteze medicului simptomele asociate reacției de fotosensibilitate sau erupțiile cutanate. Reacțiile de fotosensibilitate severe sunt mai puțin frecvente. Poate fi necesară ajustarea dozei sau întreruperea temporară a tratamentului în cazurile ușoare până la severe de reacție de fotosensibilitate sau erupție cutanată (vezi pct. 4.2).

Reacții severe cutanate

În perioada de după punerea pe piață au fost raportate, în asocierea tratamentului cu pirfenidonă, sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET) și reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale. Dacă apar semne sau simptome sugestive ale acestor reacții, Pirfenidone axunio trebuie întrerupt imediat. Dacă un pacient a dezvoltat SSJ, TEN sau sindrom DRESS la administrarea de pirfenidonă, tratamentul cu Pirfenidone axunio nu trebuie reînceput și trebuie întrerupt permanent.

Angioedem/Anafilaxie

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate cazuri de angioedem (unele grave) asociate cu utilizarea de pirfenidonă, cum sunt umflarea feței, buzelor și/sau limbii, care pot fi asociate cu dificultăți de respirație sau respirație șuierătoare. De asemenea, au fost raportate reacții anafilactice. De aceea, pacienții care prezintă semne sau simptome de angioedem sau reacții alergice severe în urma administrării de pirfenidonă trebuie să întrerupă imediat tratamentul. Pacienții cu angioedem sau reacții alergice severe trebuie tratați în conformitate cu ghidurile specifice. Pirfenidonă nu trebuie utilizat la pacienții cu antecedente de angioedem sau hipersensibilitate cauzate de pirfenidonă (vezi pct. 4.3).

Amețeli

Au fost raportate amețeli la pacienții tratați cu pirfenidonă. Prin urmare, pacienții trebuie să știe cum reacționează la acest medicament înainte de a se angaja în activități care necesită vigilență mintală sau coordonare (vezi pct. 4.7). În studiile clinice, cei mai mulți pacienți care au prezentat amețeli au manifestat un singur eveniment, majoritatea reacțiilor dispărând, cu o durată medie de 22 de zile. Dacă amețelile nu se ameliorează sau dacă se agravează, poate fi justificată ajustarea dozei sau chiar întreruperea tratamentului cu pirfenidonă.

Fatigabilitate

A fost raportată fatigabilitate la pacienții tratați cu pirfenidonă. Prin urmare, pacienții trebuie să știe cum reacționează la acest medicament înainte de a se angaja în activități care necesită vigilență mintală sau coordonare (vezi pct. 4.7).

Scadere în greutate

S-a raportat scădere în greutate la pacienții tratați cu pirfenidonă (vezi pct. 4.8). Medicii trebuie să monitorizeze greutatea pacientului și, după caz, să încurajeze un consum caloric crescut, dacă scăderea în greutate este considerată clinic semnificativă.

Hiponatremia

La pacienții tratați cu pirfenidonă a fost raportată hiponatremie (vezi pct. 4.8). Întrucât simptomele hiponatremiei pot fi subtile și mascate de prezența unor comorbidități, este recomandată monitorizarea regulată a parametrilor de laborator relevanți, în special în prezența semnelor și simptomelor evidente, cum sunt greața, durerea de cap sau amețeala.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „fără sodiu”.

Pirfenidone axunio 534 mg comprimate filmate

Acest medicament conține agenți coloranți azoici care pot provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Aproximativ 70-80% din pirfenidonă se metabolizează prin izoenzima CYP1A2, cu contribuții minore de la alte izoenzime CYP, inclusiv CYP2C9, 2C19, 2D6 și 2E1.

Consumul de suc de grepfrut este asociat cu inhibarea izoenzimei CYP1A2 și trebuie evitat în timpul tratamentului cu pirfenidonă.

Fluvoxamina și inhibitori ai izoenzimei CYP1A2

Într-un studiu de fază 1, administrarea concomitentă de pirfenidonă și fluvoxamină (un inhibitor puternic al izoenzimei CYP1A2 cu efecte inhibitoare asupra altor izoenzime CYP [CYP2C9, 2C19 și 2D6]) a determinat o creștere de 4-ori a expunerii la pirfenidonă la nefumători.

Pirfenidonă este contraindicat la pacienții care utilizează concomitent fluvoxamină (vezi pct. 4.3). Administrarea fluvoxaminei trebuie întreruptă înainte de inițierea tratamentului cu pirfenidonă și evitată în timpul tratamentului cu pirfenidonă din cauza clearance-ului redus al pirfenidonei. Alte tratamente care includ atât inhibitori ai izoenzimei CYP1A2 cât și ai uneia sau mai multor altor izoenzime CYP implicate în metabolizarea pirfenidonei (de exemplu, CYP2C9, 2C19 și 2D6) trebuie evitate în timpul tratamentului cu pirfenidonă.

Extrapolările *in vitro* și *in vivo* indică faptul că inhibitorii puternici și selectivi ai izoenzimei CYP1A2 (de exemplu, enoxacină) au potențialul de a crește expunerea la pirfenidonă de aproximativ 2 până la 4 ori. Dacă utilizarea concomitentă a pirfenidonă împreună cu un inhibitor puternic și selectiv de izoenzima CYP1A2 nu poate fi evitată, doza de pirfenidonă trebuie scăzută până la 801 mg zilnic (267 mg, de trei ori pe zi). Pacienții trebuie să fie monitorizați îndeaproape privitor la apariția de reacții adverse asociate tratamentului cu pirfenidonă. Întrerupeți administrarea de pirfenidonă dacă este necesar (vezi punctele 4.2 și 4.4).

Administrarea concomitentă a pirfenidonă și a 750 mg ciprofloxacina (un inhibitor moderat al izoenzimei CYP1A2) a crescut expunerea la pirfenidonă până la 81%. Dacă administrarea ciprofloxacinei la doza de 750 mg de două ori pe zi nu poate fi evitată, doza de pirfenidonă trebuie scăzută la 1602 mg pe zi (534 mg, de trei ori pe zi). Pirfenidonă trebuie utilizat cu precauție când ciprofloxacina este administrată în doza de 250 mg sau 500 mg o dată sau de două ori pe zi.

Pirfenidonă trebuie să fie utilizat cu prudență la pacienții tratați cu alți inhibitori moderați de izoenzima CYP1A2 (de exemplu, amiodaronă, propafenonă).

De asemenea, trebuie dat dovadă de atenție specială dacă se utilizează inhibitori ai izoenzimei CYP1A2 concomitent cu inhibitori puternici ai uneia sau mai multor altor izoenzime CYP implicate în metabolizarea pirfenidonei, cum este izoenzima CYP2C9 (de exemplu, amiodaronă, fluconazol), 2C19 (de exemplu, cloramfenicol) și 2D6 (de exemplu, fluoxetină, paroxetină).

Fumatul și inductori ai izoenzimei CYP1A2

Un studiu de interacțiune de fază 1 a evaluat efectul fumatului (inductor al izoenzimei CYP1A2) asupra farmacocineticii pirfenidonei. Expunerea la pirfenidonă a fumătorilor a fost de 50% din cea observată la nefumători. Fumatul are potențialul de a induce producția de enzime hepatice și, astfel, de a mări clearance-ul medicamentului și de a scădea expunerea. Utilizarea concomitentă de inductori puternici ai izoenzimei CYP1A2, incluzând fumatul, trebuie evitată în timpul tratamentului cu pirfenidonă pe baza relației observate dintre fumat și potențialul acestuia de a induce CYP1A2. Pacienții trebuie încurajați să întrerupă utilizarea de inductori puternici ai izoenzimei CYP1A2 și să renunțe la fumat înaintea și în timpul tratamentului cu pirfenidonă.

În cazul inductorilor moderați ai izoenzimei CYP1A2 (de exemplu, omeprazol), utilizarea concomitentă poate determina teoretic scăderea concentrațiilor plasmatice ale pirfenidonei.

Administrarea concomitentă de medicamente care acționează ca inductori puternici ai izoenzimei CYP1A2, precum și ai celorlalte izoenzime CYP implicate în metabolizarea pirfenidonei (de exemplu, rifampicină) poate determina scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale pirfenidonei. Aceste medicamente trebuie evitate ori de câte ori este posibil.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea pirfenidonei la femeile gravide.

La animale, se produce transferul placentar al pirfenidonei și/sau al metaboliților acesteia, cu potențialul de acumulare a pirfenidonei și/sau a metaboliților acesteia în lichidul amniotic.

La doze mari (≥ 1000 mg/kg și zi), șobolanii au prezentat prelungirea gestației și reducerea viabilității fetale.

Ca o măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea pirfenidonei în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă pirfenidona sau metaboliții acesteia se excretă în laptele matern la om. Datele farmacocinetice disponibile de la animale au indicat excreția în lapte a pirfenidonei și/sau a metaboliților acesteia, cu potențialul de acumulare a pirfenidonei și/sau a metaboliților acesteia în lapte (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus un risc pentru sugar.

Trebuie luată o decizie privind fie întreruperea alăptării, fie întreruperea terapiei cu pirfenidonă, ținând cont de beneficiile alăptării pentru copil și de beneficiile tratamentului cu pirfenidonă pentru mamă.

Fertilitatea

Nu s-au observat reacții adverse asupra fertilității în studiile preclinice (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pirfenidonă poate determina amețeli și oboseală, care ar putea avea o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, prin urmare, dacă prezintă aceste simptome, pacienții trebuie să fie precauți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în cadrul experienței din studiile clinice cu pirfenidonă la o doză de 2403 mg/zi, în comparație cu placebo, au fost greață (32,4% față de 12,2%), erupție cutanată (26,2% față de 7,7%), diaree (18,8% față de 14,4%), fatigabilitate (18,5% față de 10,4%), dispepsie

(16,1% față de 5,0%), scădere a apetitului alimentar (20,7% față de 8,0%), cefalee (10,1% față de 7,7%) și reacție de fotosensibilitate (9,3% față de 1,1%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Siguranța administrării pirfenidonă a fost evaluată în studii clinice la care au participat 1650 de voluntari și pacienți. Peste 170 de pacienți au fost investigați în studii clinice deschise, timp de peste cinci ani, iar unii dintre ei pentru o perioadă de până la zece ani.

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse raportate cu o frecvență $\geq 2\%$ la 623 de pacienți la care s-a administrat pirfenidonă la doza recomandată de 2403 mg/zi în trei studii clinice pivot de fază 3, a căror date au fost cumulate. Reacțiile adverse în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață sunt enumerate în Tabelul 1. Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de aparate, sisteme și organe, iar în cadrul fiecărei grupe de frecvență [foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)] și sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Reacții adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și după frecvența MedDRA	
Infecții și infestări	
Foarte frecvente	Infecție a căilor respiratorii superioare
Frecvente	Infecție a căilor urinare
Tulburări hematologice și limfatice	
Mai puțin frecvente	Agranulocitoză ¹
Tulburări ale sistemului imunitar	
Mai puțin frecvente	Angioedem ¹
Cu frecvență necunoscută	Anafilaxie ¹
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	Scădere în greutate; scădere a apetitului alimentar
Mai puțin frecvente	Hiponatremie ¹
Tulburări psihice	
Foarte frecvente	Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Cefalee; amețeli
Frecvente	Somnolență; disgeuzie; letargie
Tulburări vasculare	
Frecvente	Bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente	Dispnee; tuse
Frecvente	Tuse productivă
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Dispepsie; greață; diaree; boală de reflux gastroesofagian; vărsături; constipație
Frecvente	Distensie abdominală; disconfort abdominal; dureri abdominale; dureri în etajul abdominal superior; disconfort gastric; gastrită; flatulență
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	Creștere a valorii ALT; creștere a valorii AST; creștere a valorii gama-glutamil-transferazei
Mai puțin frecvente	Creștere a valorii concentrației bilirubinemiei totale în asociere cu creșteri ale valorilor ALT și AST ¹ ; afectare hepatică indusă de medicamente ²
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	Erupție cutanată
Frecvente	Reacție de fotosensibilitate; prurit; eritem; uscăciune a pielii; erupție cutanată eritematoasă; erupție cutanată maculară; erupție cutanată pruriginoasă
Cu frecvență necunoscută	Sindromul Stevens-Johnson ¹ ; necroliza epidermică toxică ¹ , reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) ¹
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	Artralgie
Frecvente	Mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Fatigabilitate
Frecvente	Astenie; durere toracică non-cardiacă
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Frecvente	Arsuri solare

1. Identificate în cadrul monitorizării ulterioare punerii pe piață (vezi pct. 4.4)

2. Cazuri severe de afectare hepatică indusă de medicamente, inclusiv cazuri izolate de deces au fost identificate în cadrul monitorizării ulterioare punerii pe piață (vezi pct. 4.3, 4.4).

În cadrul studiilor clinice cumulate adresate FPI, analizele expunerii ajustate au confirmat că profilul de siguranță și de tolerabilitate al pirfenidonei la pacienții cu FPI cu boală în stadiu avansat (n=366) este în concordanță cu cel stabilit la pacienții cu FPI a căror boală nu e în stadiu avansat (n=942).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Scădere a apetitului alimentar

În timpul studiilor clinice pivot, cazurile de scădere a apetitului alimentar au fost ușor de gestionat și, în general, nu au fost asociate cu sechele semnificative. Mai puțin frecvent, cazurile de scădere a apetitului alimentar au fost asociate cu o pierdere semnificativă în greutate și au necesitat intervenție medicală.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Există o experiență clinică limitată legată de supradozaj. Doze multiple de pirfenidonă până la o doză totală de 4806 mg/zi au fost administrate sub formă de șase capsule de 267 mg de trei ori pe zi unor voluntari adulți sănătoși în cursul unei perioade de creștere a dozei de 12 zile. Reacțiile adverse au fost ușoare, trecătoare și în concordanță cu reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la pirfenidonă.

În cazul unui supradozaj suspectat, trebuie asigurată asistență medicală de susținere a funcțiilor vitale, incluzând monitorizarea parametrilor vitali și observarea atentă a statusului clinic al pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, alte imunosupresoare, codul ATC: L04AX05.

Mecanismul de acțiune al pirfenidonei nu a fost pe deplin stabilit. Cu toate acestea, datele existente sugerează că pirfenidona exercită proprietăți atât antifibrotice, cât și antiinflamatoare într-o varietate de sisteme *in vitro* și modele animale de fibroză pulmonară (fibroză indusă de bleomicină și transplant).

FPI este o boală pulmonară fibrotică și inflamatoare cronică influențată de sinteza și eliberarea citokinelor proinflamatoare, incluzând factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α) și interleukina-1–beta (IL-1 β), și s-a demonstrat că pirfenidona reduce acumularea de celule inflamatoare ca răspuns la diferiți stimuli.

Pirfenidona atenuează proliferarea fibroblastică, producția de proteine și citokine asociate fibrozei și creșterea biosintezei și acumulării matricei extracelulare ca răspuns la factorii de creștere citokinici, precum factorul de creștere și transformare beta (TGF- β) și factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF).

Eficacitate clinică

Eficacitatea clinică a pirfenidonă a fost investigată în patru studii multicentrice, randomizate, de fază 3, de tip dublu-orb, controlate prin placebo, la pacienți cu FPI. Trei din studiile clinice de fază 3 (PIPF-004, PIPF-006 și PIPF-016) au fost multinaționale, iar unul (SP3) a fost realizat în Japonia.

PIPF-004 și PIPF-006 au comparat tratamentul cu pirfenidonă 2403 mg/zi cu placebo. Studiile au fost aproape identice ca proiect, cu câteva excepții, între care un grup cu doză intermediară (1197 mg/zi) în studiul PIPF-004. În ambele studii, tratamentul a fost administrat de trei ori pe zi timp de minim 72 de săptămâni. Criteriul final principal de evaluare în ambele studii a fost modificarea capacității vitale forțate (CVF) procentuale prognozate la săptămâna 72 față de valoarea inițială. În studiile combinate PIPF-004 și PIPF-006, populația tratată cu doza de 2403 mg/zi cuprinzând în total 692 de pacienți, la momentul inițial, procentajul median prognozat al valorilor CVF a fost de 73,9% în grupul de tratament cu pirfenidonă și de 72,0% în grupul cu administrare de placebo (interval: 50-123% și, respectiv 48-138%), iar la momentul inițial procentajul median prognozat al capacității de difuziune pulmonară a monoxidului de carbon (DP_{CO}) a fost de 45,1% în grupul de tratament cu pirfenidonă și de 45,6% în grupul cu administrare de placebo (interval: 25-81% și, respectiv 21-94%). În studiul PIPF-004, la momentul inițial 2,4% dintre pacienții din grupul de tratament cu pirfenidonă și 2,1% din grupul cu administrare de placebo au avut procentajul prognozat al valorilor CVF sub 50% și/sau procentajul prognozat al DP_{CO} sub 35%. În studiul PIPF-006, la momentul inițial, 1,0% dintre pacienții din grupul de tratament cu pirfenidonă și 1,4% din grupul cu administrarea de placebo au avut procentajul prognozat al valorilor CVF sub 50% și/sau procentajul prognozat al DP_{CO} sub 35%.

În studiul PIPF-004, scăderea CVF procentuale prognozate față de valoarea inițială în săptămâna 72 de tratament a fost semnificativ redusă la pacienții tratați cu pirfenidonă (N=174) în comparație cu pacienții la care s-a administrat placebo (N=174; p=0,001, analiza ANCOVA a rangurilor). De asemenea, tratamentul cu pirfenidonă a redus în mod semnificativ scăderea CVF procentuale prognozate față de valoarea inițială în săptămânile 24 (p=0,014), 36 (p<0,001), 48 (p<0,001) și 60 (p<0,001). În săptămâna 72, a fost observată o scădere față de valoarea inițială a CVF procentuale prognozate $\geq 10\%$ (un prag care indică riscul de mortalitate în FPI) la 20% dintre pacienții tratați cu pirfenidonă în comparație cu 35% dintre cei la care s-a administrat placebo (Tabelul 2).

Tabelul 2 Evaluare categorică a modificării în săptămâna 72 față de valorile inițiale a CVF procentuale prognozate în studiul PIPF-004		
	Pirfenidonă 2403 mg/zi (N = 174)	Placebo (N = 174)
Scădere $\geq 10\%$ sau deces sau transplant pulmonar	35 (20%)	60 (34%)
Scădere mai mică de 10%	97 (56%)	90 (52%)
Nicio scădere (modificare a CVF > 0%)	42 (24%)	24 (14%)

Deși nu au existat diferențe între pacienții tratați cu pirfenidonă și cei la care s-a administrat placebo în ceea ce privește modificarea în săptămâna 72 față de valoarea inițială a distanței parcurse în timpul unui test de mers pe jos de șase minute (6MWT) măsurată prin intermediul analizei ANCOVA prespecificate a rangurilor, într-o analiză *ad-hoc*, 37% dintre pacienții tratați cu pirfenidonă au prezentat o scădere ≥ 50 m a distanței 6MWT în comparație cu 47% dintre pacienții la care s-a administrat placebo în PIPF-004.

În studiul PIPF-006, tratamentul cu pirfenidonă (N=171) nu a redus scăderea CVF procentuale prognozate în săptămâna 72 față de nivelul inițial în comparație cu placebo (N=173; p=0,501). Cu toate acestea, tratamentul cu pirfenidonă a redus scăderea CVF procentuale prognozate față de valoarea inițială în săptămânile 24 (p<0,001), 36 (p=0,011) și 48 (p=0,005). În săptămâna 72, a fost observată o scădere a CVF $\geq 10\%$ la 23% dintre pacienții tratați cu pirfenidonă și la 27% dintre cei la care s-a administrat placebo (Tabelul 3).

Tabelul 3 Evaluare categorică a modificării în săptămâna 72 față de valorile inițiale a CVF procentuale prognozate în studiul PIPF-006		
	Pirfenidonă 2403 mg/zi	Placebo (N = 173)

	(N = 171)	
Scădere $\geq 10\%$ sau deces sau transplant pulmonar	39 (23%)	46 (27%)
Scădere mai mică de 10%	88 (52%)	89 (51%)
Nicio scădere (modificare a CVF $> 0\%$)	44 (26%)	38 (22%)

Scăderea distanței 6MWT în săptămâna 72 față de nivelul inițial a fost redusă semnificativ în comparație cu placebo în studiul PIPF-006 ($p < 0,001$, analiza ANCOVA a rangurilor). În plus, într-o analiză *ad-hoc*, 33% din pacienții tratați cu pirfenidonă au prezentat o scădere ≥ 50 m a distanței 6MWT în comparație cu 47% dintre pacienții la care s-a administrat placebo în PIPF-006.

Într-o analiză comună a supraviețuirii în PIPF-004 și PIPF-006, rata mortalității în grupul cu pirfenidonă 2403 mg/zi a fost de 7,8% în comparație cu 9,8% în grupul cu placebo (raport de risc (RR) 0,77 [Î 95%, 0,47-1,28]).

PIPF-016 a comparat tratamentul cu pirfenidonă 2403 mg/zi față de placebo. Tratamentul a fost administrat de trei ori pe zi timp de 52 de săptămâni. Criteriul final principal de evaluare a fost modificarea în Săptămâna 52 față de valorile inițiale a CVF procentuale prognozate. La un total de 555 de pacienți, valorile medii inițiale ale CVF procentuale prognozate și DL_{CO} procentuale au fost de 68% (interval: 48-91%) și, respectiv, 42% (interval: 27-170%). Două procente dintre pacienți au avut valori inițiale ale CVF procentuale prognozate sub 50%, iar 21% dintre pacienți au avut valori inițiale ale DL_{CO} procentuale prognozate sub 35%.

În studiul PIPF-016, scăderea față de valorile inițiale a CVF procentuale prognozate în Săptămâna 52 de tratament a fost scăzută semnificativ la pacienții tratați cu pirfenidonă (N=278), comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo (N=277, $p < 0,000001$, analiza ANCOVA a rangurilor). De asemenea, tratamentul cu pirfenidonă a redus semnificativ scăderea față de valorile inițiale a CVF procentuale prognozate în Săptămânile 13 ($p < 0,000001$), 26 ($p < 0,000001$) și 39 ($p = 0,000002$). În Săptămâna 52 a fost observată o scădere de $\geq 10\%$ față de valorile inițiale a CVF procentuale prognozate sau decesul la 17% dintre pacienții tratați cu pirfenidonă, comparativ cu 32% dintre cei la care s-a administrat placebo (Tabelul 4).

Tabelul 4 Evaluare categorică a modificării în Săptămâna 52 față de valorile inițiale a CVF procentuale prognozate în studiul PIPF-016		
	Pirfenidonă 2403 mg/zi (N = 278)	Placebo (N = 277)
Scădere $\geq 10\%$ sau deces	46 (17%)	88 (32%)
Scădere mai mică de 10%	169 (61%)	162 (58%)
Nicio scădere (modificare a CVF $> 0\%$)	63 (23%)	27 (10%)

Scăderea distanței parcurse în timpul unui test de mers pe jos de șase minute (6MWT) în Săptămâna 52 față de valorile inițiale a fost semnificativ mai scăzută la pacienții tratați cu pirfenidonă comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo în PIPF-016 ($p = 0,036$, analiza ANCOVA a rangurilor); 26% din pacienții tratați cu pirfenidonă au prezentat o scădere de ≥ 50 m a distanței parcurse în 6MWT, comparativ cu 36% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Într-o analiză prespecificată comună a studiilor PIPF-016, PIPF-004, și PIPF-006 în Luna 12, mortalitatea din toate cauzele a fost semnificativ mai mică în grupul cu pirfenidonă 2403 mg/zi (3,5%, 22 de pacienți din 623), în comparație cu placebo (6,7%, 42 de pacienți din 624), rezultând o reducere de 48% a riscului de mortalitate din toate cauzele în primele 12 luni (RR 0,52 [Î 95%, 0,31-0,87], $p = 0,0107$, testul log-rank).

Studiul (SP3) efectuat la pacienți niponi a comparat pirfenidona 1800 mg/zi (comparabilă cu 2403 mg/zi la populațiile din SUA și Europa în studiul PIPF-004/006 în regim de normalizare a greutății) cu placebo (N=110, respectiv, N=109). Tratamentul cu pirfenidonă a redus semnificativ scăderea medie a capacității vitale (CV) în săptămâna 52 (criteriul final principal de evaluare) în comparație cu placebo ($-0,09 \pm 0,02$ l față de $-0,16 \pm 0,02$ l, respectiv, $p=0,042$).

Pacienți cu FPI cu afectare avansată a funcției pulmonare

În cadrul analizelor cumulate post-hoc din studiile PIPF-004, PIPF-006 și PIPF-016, la populația cu FPI în stadiu avansat ($n = 170$), cu CVF $< 50\%$ la momentul inițial și/sau DPco $< 35\%$ la momentul inițial, scăderea anuală a CVF la pacienții cărora li se administrează pirfenidonă ($n = 90$) comparativ cu pacienții cărora li se administrează placebo ($n = 80$) a fost de $-150,9$ ml și, respectiv, $-277,6$ ml.

În MA29957, un studiu clinic de susținere, de fază IIb, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 52 de săptămâni, la pacienți cu FPI cu afectare avansată a funcției pulmonare (DPco $< 40\%$ din cea prognozată) și cu risc crescut de hipertensiune pulmonară de grad 3, 89 de pacienți tratați cu pirfenidonă în monoterapie au prezentat o scădere similară a CVF ca și pacienții tratați cu pirfenidonă în analiza post-hoc a studiilor grupate de fază 3, PIPF-004, PIPF-006 și PIPF-016.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu pirfenidonă la toate subgrupurile de copii și adolescenți în FPI (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Administrarea capsulelor de pirfenidonă împreună cu alimente determină o reducere considerabilă a C_{max} (cu 50%) și un efect mai scăzut asupra ASC, în comparație cu administrarea în condiții de repaus alimentar. În urma administrării orale a unei singure doze de 801 mg la voluntari adulți sănătoși vârstnici (50-66 ani) postprandial, rata de absorbție a pirfenidonei a fost încetinită, în timp ce ASC postprandial a fost de aproximativ 80-85% din ASC observată în condiții de repaus alimentar. Bioechivalența a fost demonstrată în condiții de repaus alimentar, prin comparația comprimatului de 801 mg cu 3 capsule a câte 267 mg. În condiții postprandiale, comprimatul de 801 mg a îndeplinit criteriile de bioechivalență pe baza valorilor ASC, comparativ cu capsulele, în timp ce intervalele de încredere de 90% pentru C_{max} (108,26% - 125,60%) au depășit ușor limita superioară standard de bioechivalență (ÎI 90%: 80,00% - 125,00%). Efectul alimentelor asupra valorilor ASC a pirfenidonei administrate oral a fost același în ceea ce privește comprimatele și capsulele. În comparație cu starea postprandială, administrarea oricăreia dintre cele două forme farmaceutice împreună cu alimente a scăzut C_{max} a pirfenidonei; C_{max} în cazul comprimatelor de pirfenidonă a avut o scădere mai mică (cu 40%) decât în cazul capsulelor (cu 50%). O incidență redusă a reacțiilor adverse (greață și amețeli) a fost observată la subiecții care au utilizat medicamentul împreună cu alimente, comparativ cu grupul la care s-a administrat în condiții de repaus alimentar. Prin urmare, se recomandă ca pirfenidonă să se administreze împreună cu alimente pentru a reduce incidența reacțiilor adverse cum sunt greața și amețelile.

Biodisponibilitatea absolută a pirfenidonei nu a fost stabilită la om.

Distribuție

Pirfenidona se leagă de proteinele plasmatică la om, în principal de albumina serică. Nivelul mediu total de legare a variat între 50% și 58% la concentrațiile observate în cadrul studiilor clinice (1-100 $\mu\text{g/ml}$). Volumul mediu aparent de distribuție în urma administrării orale la starea de echilibru este de aproximativ 70 l, indicând că distribuția pirfenidonei în țesuturi este modestă.

Metabolizare

Aproximativ 70-80% din pirfenidonă se metabolizează prin izoenzima CYP1A2, cu contribuții minore ale altor izoenzime CYP, inclusiv CYP2C9, 2C19, 2D6 și 2E1. Datele din studiile *in vitro* indică o activitate relevantă din punct de vedere farmacologic a metabolitului principal (5-carboxi-pirfenidonă), la concentrații mai mari decât concentrațiile plasmatice maxime la pacienții cu FPI. Acest lucru poate deveni relevant din punct de vedere clinic la pacienții cu insuficiență renală moderată, atunci când expunerea plasmatică la 5-carboxi-pirfenidonă este crescută.

Eliminare

Clearance-ul oral al pirfenidonei pare să fie modest saturabil. Într-un studiu cu doze multiple și doză variabilă la adulți vârstnici sănătoși, cu doze administrate variind între 267 mg și 1335 mg de trei ori pe zi, clearance-ul mediu a scăzut cu aproximativ 25% la doze mai mari de 801 mg de trei ori pe zi. În urma administrării în doză unică a pirfenidonei la adulți vârstnici sănătoși, timpul mediu aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de aproximativ 2,4 ore. Aproximativ 80% dintr-o doză de pirfenidonă administrată pe cale orală se elimină prin urină în decurs de 24 de ore de la dozare. Cea mai mare parte a pirfenidonei se excretă sub forma metabolitului 5-carboxi-pirfenidonă (> 95% din substanța recuperată), mai puțin de 1% din pirfenidonă excretându-se fără modificări în urină.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica pirfenidonei și a metabolitului 5-carboxi-pirfenidonă a fost comparată la subiecți cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) și la subiecți cu funcție hepatică normală. Rezultatele au indicat că a existat o creștere medie de 60% a expunerii la pirfenidonă în urma unei doze unice de 801 mg pirfenidonă (3 x capsule de 267 mg) la pacienți cu insuficiență hepatică moderată.

Pirfenidonă trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată și pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a se depista eventuale semne de toxicitate, mai ales dacă aceștia utilizează concomitent un inhibitor cunoscut al izoenzimei CYP1A2 (vezi pct. 4.2 și 4.4). Pirfenidonă este contraindicat în insuficiența hepatică severă și boala hepatică în stadiu terminal (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Insuficiență renală

Nu s-au observat diferențe clinic relevante în farmacocinetica pirfenidonei la subiecții cu insuficiență renală ușoară până la severă în comparație cu subiecții cu funcție renală normală. Substanța de bază este metabolizată preponderent în 5-carboxi-pirfenidonă. Media (Deviația standard - DS) ASC_{∞} a 5-carboxi-pirfenidonă a fost semnificativ mai crescută în grupurile de pacienți cu insuficiență renală moderată ($p = 0,009$) și severă ($p < 0,0001$) decât în grupurile cu funcția renală normală; 100 (26,3) mg•h/l și 168 (67,4) mg•h/l, comparativ cu 28,7 (4,99) mg•h/l, respectiv.

Grup de pacienți cu insuficiență	Date statistice	ASC _{0-∞} (mg•hr/l)	
		Pirfenidonă	5-carboxi-pirfenidonă
Normal n = 6	Media (DS)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Valoarea mediană (25 th –75 th)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Ușor n = 6	Media (DS)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	Valoarea mediană (25 th –75 th)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Moderat n = 6	Media (DS)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	Valoarea mediană (25 th –75 th)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Sever n = 6	Media (DS)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	Valoarea mediană (25 th –75 th)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

ASC_{0-∞} = aria de sub curba concentrației în funcție de timp de la 0 la infinit.

^a valoarea-p versus normal = 1,00 (comparație pair-wise utilizând metoda Bonferroni)

^b valoarea-p versus normal = 0.009 (comparație pair-wise utilizând metoda Bonferroni)

^c valoarea-p versus normal < 0.0001 (comparație pair-wise utilizând metoda Bonferroni)

Expunerea la 5- carboxi-pirfenidonă crește de 3,5 ori sau mai mult la pacienții cu insuficiență renală moderată. Activitatea clinică relevantă farmacodinamic a metabolitului la pacienții cu insuficiență renală moderată nu poate fi exclusă. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară tratați cu pirfenidonă. Pirfenidona trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență renală moderată. Utilizarea pirfenidonei este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală severă (Cl_{Cr} < 30 ml/minut) sau cu boală renală în stadiu terminal care necesită dializă (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Analizele farmacocinetice populaționale din 4 studii la subiecți sănătoși sau subiecți cu insuficiență renală și dintr-un studiu la pacienți cu FPI nu au indicat niciun efect clinic relevant al vârstei, sexului sau mărimii corporale asupra farmacocineticii pirfenidonei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul cancerigen.

În studiile de toxicitate după doze repetate, au fost observate creșteri ale greutateii ficatului la șoarece, șobolan și câine; acest efect a fost adesea însoțit de hipertrofie centrolobulară hepatică. A fost observată reversibilitatea după încetarea tratamentului. O incidență crescută a tumorilor hepatice a fost observată în studiile de carcinogenitate realizate la șobolani și șoareci. Aceste rezultate hepatice corespund unei induceri a enzimelor microzomale hepatice, un efect care nu a fost observat la pacienții tratați cu pirfenidonă. Aceste rezultate nu sunt considerate relevante pentru om.

O creștere semnificativă statistic a tumorilor uterine a fost observată la femelele de șobolan cărora li s-a administrat o doză de 1500 mg/kg și zi, de 37 de ori doza umană de 2403 mg/zi. Rezultatele unor studii mecaniciste indică faptul că apariția tumorilor uterine este probabil asociată cu un dezechilibru cronic al hormonilor sexuali mediat de dopamină ce implică un mecanism endocrin specific speciei la șobolan care nu este prezent la om.

Studiile de toxicologie reproductivă nu au demonstrat reacții adverse asupra fertilității masculine și feminine sau asupra dezvoltării post-natale a puilor la șobolani și nu au existat dovezi de teratogenitate la șobolani (1000 mg/kg și zi) sau iepuri (300 mg/kg și zi). La animale, se produce transferul placentar

al pirfenidonei și/sau al metaboliților acesteia, cu potențialul de acumulare a pirfenidonei și/sau a metaboliților acesteia în lichidul amniotic. La doze mari (≥ 450 mg/kg și zi), șobolanii au prezentat prelungirea estrului și o incidență crescută de cicluri neregulate. La doze mari (≥ 1000 mg/kg și zi), șobolanii au prezentat prelungirea gestației și reducerea viabilității fetale. Studiile la femelele de șobolan aflate în perioada de lactație indică faptul că pirfenidona și/sau metaboliții acesteia se excretă în lapte, cu potențialul de acumulare a pirfenidonei și/sau a metaboliților acesteia în lapte.

Pirfenidona nu a prezentat semne de activitate mutagenă sau genotoxică într-o serie de teste standard și nu a fost mutagenă la testarea prin expunere la raze UV. La testarea prin expunere la raze UV, pirfenidona a înregistrat un rezultat pozitiv într-o analiză fotoclastogenă pe celule pulmonare de la hamsteri chinezești.

S-au observat fototoxicitate și iritație la porcușorii de Guineea în urma administrării orale a pirfenidonei și cu expunere la radiații UVA/UVB. Severitatea leziunilor fototoxice a fost redusă la minimum prin aplicarea unei creme de protecție solară.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul comprimatului

Manitol (E421)
Croscarmeloză sodică
Povidonă
Celuloză microcristalină (E460)
Siliciu coloidal anhidru
Stearil fumarat de sodiu

Învelișul filmat

Alcool polivinilic parțial hidrolizat (E1203)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol (E1521)
Talc (E553b)

Comprimat 267 mg

Oxid galben de fer (E172)

Comprimat 534 mg

Lac de aluminiu FCF galben apus de soare (E110)

Comprimat 801 mg

Oxid roșu de fer (E172)
Oxid negru de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon alb opac din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu închidere de siguranță pentru copii și capac cu șurub din polipropilenă sigilat sau blister alb opac din PVC-PE-PCTFE/Al.

Mărimi de ambalaj

267 mg comprimate filmate

Flacon

1 flacon conținând 90 comprimate filmate

Blister

63 comprimate filmate (3 blistere, fiecare conținând 21 comprimate filmate)

252 comprimate filmate (12 blistere, fiecare conținând 21 comprimate filmate)

63x1 comprimat filmat (3 blistere perforat cu doze unitare, fiecare conținând 21 comprimate filmate)

252x1 comprimat filmat (12 blistere perforat cu doze unitare, fiecare conținând 21 comprimate filmate)

534 mg comprimate filmate

252 comprimate filmate (12 blistere, fiecare conținând 21 comprimate filmate)

252x1 comprimat filmat (12 blistere perforat cu doze unitare, fiecare conținând 21 comprimate filmate)

801 mg comprimate filmate

Flacon

1 flacon conținând 90 comprimate filmate

Blister

63 comprimate filmate (3 blistere, fiecare conținând 21 comprimate filmate)

84 comprimate filmate (4 blistere, fiecare conținând 21 comprimate filmate)

252 comprimate filmate (12 blistere, fiecare conținând 21 comprimate filmate)

63x1 comprimat filmat (3 blistere perforat cu doze unitare, fiecare conținând 21 comprimate filmate)

84x1 comprimat filmat (4 blistere perforat cu doze unitare, fiecare conținând 21 comprimate filmate)

252x1 comprimat filmat (12 blistere perforat cu doze unitare, fiecare conținând 21 comprimate filmate)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 iunie 2022

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(ȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(ȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscului

DAPP trebuie să se asigure că, la lansare, toți medicii care urmează să prescrie pirfenidonă primesc un pachet de informații pentru medici care conține următoarele:

- Informații despre produs (RCP)
- Informații pentru medic (liste de verificare pentru administrarea în siguranță)
- Informații pentru pacient (prospect)

Lista de verificare pentru administrarea în siguranță a pirfenidonă trebuie să conțină următoarele elemente esențiale referitoare la funcția hepatică, afectarea hepatică indusă de medicamente și la fotosensibilitate:

Funcția hepatică, afectarea hepatică indusă de medicamente

- pirfenidonă este contraindicat la pacienți cu insuficiență hepatică severă sau boală hepatică în stadiu terminal.
- În timpul tratamentului cu pirfenidonă se pot produce creșteri ale valorilor transaminazelor serice.
- Este necesară monitorizarea analizelor funcției hepatice înainte de inițierea tratamentului cu pirfenidonă și la intervale regulate după aceea.
- Este necesară monitorizarea atentă a oricărui pacient la care apar creșteri ale valorilor enzimelor hepatice, cu o ajustare adecvată a dozei sau întreruperea tratamentului.
- Evaluarea clinică cu promptitudine și testarea funcției hepatice la pacienții care raportează semne sau simptome ce pot indica leziune hepatică.

Fotosensibilitate

- Pacienții trebuie informați că pirfenidonă este cunoscut a fi asociat cu reacții de fotosensibilitate și că trebuie luate măsuri preventive.
- Pacienții sunt sfătuiți să evite sau să reducă expunerea la lumina directă a soarelui (inclusiv la lămpi solare).
- Pacienții trebuie instruiți să utilizeze o cremă de protecție solară în fiecare zi, să poarte îmbrăcăminte care să îi protejeze împotriva expunerii la soare și să evite orice medicații cunoscute că determină fotosensibilitate.

Informațiile pentru medic trebuie să încurajeze medicii care prescriu medicamentul să raporteze reacțiile adverse grave și reacțiile adverse la medicament (RAM) clinic semnificative de interes special, incluzând:

- Reacții de fotosensibilitate și erupții cutanate
- Rezultate anormale ale testelor funcției hepatice
- Afectare hepatică indusă de medicamente
- Orice alte RA clinic semnificative pe baza opiniei medicului care prescrie medicamentul

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pirfenidone axunio 267 mg comprimate filmate

pirfenidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pirfenidonă 267 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

Blister

63 comprimate filmate

252 comprimate filmate

63x1 comprimat filmat

252x1 comprimat filmat

Flacon

90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1655/002 63 comprimate filmate
EU/1/22/1655/003 63 x 1 comprimat filmat
EU/1/22/1655/004 252 comprimate filmate
EU/1/22/1655/011 252 x 1 comprimat filmat
EU/1/22/1655/001 90 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Pirfenidone axunio 267 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII MINIME CARE SĂ APARĂ PE FOLIILE BLISTER

FOLII BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pirfenidone axunio 267 mg comprimate filmate

pirfenidonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ
--

axunio Pharma GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ – FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pirfenidone axunio 267 mg comprimate filmate

pirfenidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pirfenidonă 267 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1655/001 – 90 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOR****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pirfenidone axunio 534 mg comprimate filmate

pirfenidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pirfenidonă 534 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține colorant azoic

Consultați prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

252 comprimate filmate

252x1 comprimat filmat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1655/005 252 comprimate filmate
EU/1/22/1655/006 252 x 1 comprimat filmat

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Pirfenidone axunio 534 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII MINIME CARE SĂ APARĂ PE FOLIILE BLISTER

FOLII BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pirfenidone axunio 534 mg comprimate filmate

pirfenidonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ
--

axunio Pharma GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOR****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pirfenidone axunio 801 mg comprimate filmate

pirfenidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pirfenidonă 801 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

Blister

63 comprimate filmate

84 comprimate filmate

252 comprimate filmate

63x1 comprimat filmat

84x1 comprimat filmat

252x1 comprimat filmat

Flacon

90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1655/008 63 comprimate filmate
EU/1/22/1655/009 84 comprimate filmate
EU/1/22/1655/010 252 comprimate filmate
EU/1/22/1655/012 63x1 comprimat filmat
EU/1/22/1655/013 84x1 comprimat filmat
EU/1/22/1655/014 252x1 comprimat filmat
EU/1/22/1655/007 90 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Pirfenidone axunio 801 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN
NN

INFORMAȚII MINIME CARE SĂ APARĂ PE FOLIILE BLISTER

FOLII BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pirfenidone axunio 801 mg comprimate filmate

pirfenidonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ
--

axunio Pharma GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ – FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pirfenidone axunio 801 mg comprimate filmate

pirfenidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pirfenidonă 801 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1655/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Pirfenidone axunio 267 mg comprimate filmate
Pirfenidone axunio 534 mg comprimate filmate
Pirfenidone axunio 801 mg comprimate filmate
pirfenidonă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Pirfenidone axunio și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Pirfenidone axunio
3. Cum să luați Pirfenidone axunio
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Pirfenidone axunio
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Pirfenidone axunio și pentru ce se utilizează

Pirfenidone axunio conține substanța activă pirfenidonă și se utilizează pentru tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice (FPI) la adulți.

FPI este o afecțiune în care țesuturile din plămâni se inflamează și se cicatrizează în timp și, din această cauză, respirația profundă devine dificilă. Acest lucru îngreunează funcționarea corectă a plămânilor dumneavoastră. Pirfenidone axunio contribuie la reducerea cicatrizării și inflamării de la nivelul plămânilor și vă ajută să respirați mai bine.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Pirfenidone axunio

Nu luați Pirfenidone axunio

- dacă sunteți alergic la pirfenidonă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă ați dezvoltat în trecut angioedem la administrarea de pirfenidonă, inclusiv simptome cum sunt umflare a feței, buzelor și/sau limbii, care pot fi asociate cu dificultăți de respirație sau respirație șuierătoare
- dacă luați un medicament numit fluvoxamină (utilizat pentru tratamentul depresiei și al tulburării obsesiv-compulsive [TOC])
- dacă aveți boală severă sau în stadiu terminal a ficatului
- dacă aveți boală severă sau în stadiu terminal a rinichilor, care necesită dializă.

Dacă vă încadrați în oricare dintre situațiile de mai sus, nu luați Pirfenidone axunio. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Pirfenidone axunio, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

- Puteți deveni mai sensibil la lumina soarelui (reacție de fotosensibilitate) atunci când luați Pirfenidone axunio. Evitați soarele (inclusiv lămpile solare) în timp ce luați Pirfenidone axunio. Utilizați cremă de protecție solară în fiecare zi și acoperiți-vă brațele, picioarele și capul pentru a reduce expunerea la lumina soarelui (vezi pct. 4: Reacții adverse posibile).
- Nu trebuie să luați alte medicamente, cum sunt antibiotice din grupa tetraciclinelor (cum este doxiciclina), care vă pot face mai sensibil la lumina soarelui.
- Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți probleme cu rinichii.
- Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți probleme ușoare până la moderate la nivelul ficatului.
- Trebuie să opriți fumatul înaintea și în timpul tratamentului cu Pirfenidone axunio. Fumatul poate reduce efectul Pirfenidone axunio.
- Pirfenidone axunio poate determina amețeli și oboseală. Aveți grijă dacă trebuie să luați parte la activități în care trebuie să dați dovadă de vigilență și coordonare.
- Pirfenidone axunio poate determina pierdere în greutate. Medicul vă va monitoriza greutatea în timp ce veți lua acest medicament.
- Sindromul Stevens-Johnson, necroliza epidermică toxică și reacție la medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) au fost raportate în asociere cu tratamentul cu pirfenidonă. Opriți administrarea de Pirfenidone axunio și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre simptomele legate de aceste reacții grave la nivelul pielii, descrise la pct. 4.

Pirfenidone axunio poate determina probleme grave ale ficatului și unele cazuri pot fi letale. Va trebui să vi se efectueze o analiză de sânge înainte de a începe să luați Pirfenidone axunio și la intervale lunare în primele 6 luni, iar apoi la fiecare 3 luni în timp ce luați acest medicament, pentru a verifica dacă ficatul dumneavoastră funcționează corespunzător. Este important să vi se efectueze cu regularitate aceste analize de sânge atât timp cât luați Pirfenidone axunio.

Copii și adolescenți

Nu administrați Pirfenidone axunio copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani.

Pirfenidone axunio împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Acest lucru este important în special dacă luați următoarele medicamente, întrucât acestea pot modifica efectul Pirfenidone axunio.

Medicamente care pot accentua reacțiile adverse la Pirfenidone axunio:

- enoxacină (un tip de antibiotic)
- ciprofloxacina (un tip de antibiotic)
- amiodaronă (utilizată în tratamentul anumitor tipuri de boală a inimii)
- propafenonă (utilizată în tratamentul anumitor tipuri de boală a inimii)
- fluvoxamină (utilizată în tratamentul depresiei și al tulburării obsesiv-compulsive (TOC)).

Medicamente care pot reduce eficacitatea Pirfenidone axunio:

- omeprazol (utilizat în tratamentul unor afecțiuni cum sunt indigestie, boală de reflux gastroesofagian)
- rifampicină (un tip de antibiotic).

Pirfenidone axunio împreună cu alimente și băuturi

Nu beți suc de grepfrut în timpul administrării acestui medicament. Grepfrutul poate împiedica Pirfenidone axunio să acționeze în mod corespunzător.

Sarcina și alăptarea

Ca măsură de precauție, este de preferat să evitați să utilizați Pirfenidone axunio dacă sunteți gravidă, intenționați să rămâneți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, deoarece riscurile posibile pentru făt nu sunt cunoscute.

Dacă alăptați sau planificați să alăptați, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua Pirfenidone axunio. Deoarece nu se cunoaște dacă Pirfenidone axunio trece în laptele matern la om, medicul dumneavoastră va discuta despre riscurile și beneficiile administrării acestui medicament în timpul alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă resimțiți amețeli sau oboseală după ce ați luat Pirfenidone axunio.

Pirfenidone axunio conține sodiu

Pirfenidone axunio conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic “nu conține sodiu”.

Pirfenidone axunio 534 mg comprimate filmate conține coloranți azoici

Pirfenidone axunio poate provoca reacții alergice.

3. Cum să luați Pirfenidone axunio

Tratamentul cu Pirfenidone axunio trebuie inițiat și supravegheat de către un medic specialist cu experiență în diagnosticarea și tratamentul FPI.

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicamentul dumneavoastră vă va fi administrat în doze crescătoare, după cum urmează:

- în primele 7 zile, luați o doză de 267 mg (1 comprimat de culoare galbenă), de 3 ori pe zi împreună cu alimente (în total 801 mg/zi)
- între ziua 8 și ziua 14, luați o doză de 534 mg (2 comprimate de culoare galbenă sau 1 comprimat de culoare portocalie), de 3 ori pe zi împreună cu alimente (în total 1602 mg/zi)
- începând cu ziua 15 (întreținere), luați o doză de 801 mg (3 comprimate de culoare galbenă sau 1 comprimat de culoare maro), de 3 ori pe zi împreună cu alimente (în total 2403 mg/zi).

Doza zilnică recomandată de Pirfenidone axunio pentru tratamentul de întreținere este 801 mg (3 comprimate de culoare galbenă sau 1 comprimat de culoare maro) de trei ori pe zi, administrată împreună cu alimente, în total 2403 mg/zi.

Înghițiți comprimatele întregi cu un pahar cu apă, în timpul mesei sau după masă, pentru a reduce riscul de reacții adverse cum sunt greață (senzație de rău) și amețeli. Dacă simptomele continuă, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Reducerea dozei ca urmare a apariției reacțiilor adverse

Medicul dumneavoastră vă poate reduce doza dacă manifestați reacții adverse, cum sunt probleme la nivelul stomacului, orice reacții la nivelul pielii apărute în urma expunerii la lumina soarelui sau lămpile solare sau modificări semnificative ale valorilor enzimelor ficatului.

Dacă luați mai mult Pirfenidone axunio decât trebuie

Contactați imediat medicul dumneavoastră, farmacistul sau serviciul de urgență al celui mai apropiat spital dacă ați luat mai multe comprimate decât trebuie și luați medicamentul cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Pirfenidone axunio

Dacă uitați o doză, luați-o imediat ce vă aduceți aminte. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Fiecare doză trebuie administrată la interval de cel puțin 3 ore. Nu luați mai multe comprimate într-o zi decât doza zilnică prescrisă.

Dacă încetați să luați Pirfenidone axunio

În unele situații, medicul dumneavoastră vă va sfătui să încetați să luați Pirfenidone axunio. Dacă, indiferent de motiv, trebuie să încetați să luați Pirfenidone axunio mai mult de 14 zile consecutive, medicul dumneavoastră vă va reiniția tratamentul cu o doză de 267 mg de 3 ori pe zi, crescând treptat doza la 801 mg de 3 ori pe zi.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Opriti administrarea Pirfenidone axunio și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre următoarele simptome sau semne

- Umflare a feței, a buzelor și/sau a limbii, mâncărimi, urticarie, dificultăți de respirație sau respirație șuierătoare, sau senzație de leșin, care sunt semne ale angioedemului, o reacție alergică gravă sau anafilaxie.
- Îngălbenesc ochii sau pielea, sau urina este închisă la culoare, manifestări care pot fi însoțite de mâncărimi la nivelul pielii, durere în partea dreaptă superioară a stomacului (abdomen), pierderea poftei de mâncare, sângerare sau formarea de vânătăi mai ușor decât este normal sau stare de oboseală. Acestea pot fi semne ale unei funcționări anormale a ficatului și pot indica leziune a ficatului, care este o reacție adversă mai puțin frecventă a Pirfenidone axunio.
- Pete roșiatice neproeminente sau circulare pe trunchi, adesea cu vezicule în centru, exfolierea pielii, ulceratii la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Aceste erupții grave pe piele pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei (sindromul Stevens-Johnson sau necroliza epidermică toxică).
- Erupție extinsă pe piele, temperatură mare a corpului și noduli limfatici măriți (sindrom DRESS sau sindrom de hipersensibilitate la medicament).

Alte reacții adverse pot include

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă prezentați orice reacții adverse.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- infecții ale gâtului sau ale căilor respiratorii care duc la plămâni și/sau sinuzită
- greață (senzație de rău)
- probleme la nivelul stomacului, cum sunt reflux de acid, vărsături și senzație de constipație
- diaree
- indigestie sau disconfort la nivelul stomacului
- pierdere în greutate
- scăderea poftei de mâncare
- dificultăți de somn
- oboseală
- amețeli
- dureri de cap
- scurtare a respirației
- tuse
- articulații dureroase/dureri articulare.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- infecții ale vezicii urinare
- senzație de somnolență

- modificări ale gustului
- bufeuri
- probleme la nivelul stomacului, cum sunt senzație de balonare, disconfort și dureri abdominale, senzație de arsură în capul pieptului și flatulență
- analize de sânge care pot indica valori crescute ale enzimelor ficatului
- reacții pe piele după expunerea la soare sau utilizarea lămpilor solare
- probleme la nivelul pielii, cum sunt mâncărime a pielii, înroșire a pielii sau piele de culoare roșiatică, uscăciune a pielii, erupție trecătoare pe piele
- dureri musculare
- senzație de slăbiciune sau de lipsă de energie
- dureri în piept
- arsuri solare.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Valori scăzute ale sodiului în sânge. Acestea pot cauza dureri de cap, amețeli, stare de confuzie, slăbiciune, crampe musculare sau greață și vărsături.
- analize de sânge care pot indica scăderea numărului globulelor albe din sânge.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct **prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Pirfenidone axunio

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare care este menționată pe eticheta flaconului, pe blister și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Pirfenidone axunio

Comprimat a 267 mg

Substanța activă este pirfenidonă. Fiecare comprimat filmat conține pirfenidonă 267 mg.

Celelalte componente sunt: manitol, croscarmeloză sodică, povidonă, celuloză microcristalină, siliciu coloidal anhidru, stearil fumarat de sodiu.

Învelișul filmat este alcătuit din: alcool polivinilic parțial hidrolizat (E1203), dioxid de titan (E171), macrogol 3350 (E1521), talc (E553b) și oxid galben de fer (E172).

Comprimat a 534 mg

Substanța activă este pirfenidonă. Fiecare comprimat filmat conține pirfenidonă 534 mg.

Celelalte componente sunt: manitol, croscarmeloză sodică, povidonă, celuloză microcristalină, siliciu coloidal anhidru, stearil fumarat de sodiu.

Învelișul filmat este alcătuit din: alcool polivinilic parțial hidrolizat (E1203), dioxid de titan (E171), macrogol 3350 (E1521), talc (E553b) și lac de aluminiu FCF galben apus de soare (E110).

Comprimat a 801 mg

Substanța activă este pirfenidonă. Fiecare comprimat filmat conține pirfenidonă 801 mg.

Celelalte componente sunt: manitol, croscarmeloză sodică, povidonă, celuloză microcristalină, siliciu coloidal anhidru, stearil fumarat de sodiu.

Învelișul filmat este alcătuit din: alcool polivinilic parțial hidrolizat (E1203), dioxid de titan (E171), macrogol 3350 (E1521), talc (E553b), oxid roșu de fer (E172) și oxid negru de fer (E172).

Cum arată Pirfenidone axunio și conținutul ambalajului

Comprimat a 267 mg

Pirfenidone axunio 267 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate de culoare galbenă, ovale, biconvexe, gravat cu „LP2” pe o parte și simplu pe cealaltă parte.

Pirfenidona axunio 267 mg comprimate filmate sunt disponibile în ambalaj cu flacon care conține un flacon cu 90 de comprimate filmate, în blistere care conțin 63 sau 252 de comprimate filmate și în blistere perforate cu doze unitare care conțin 63 x 1 sau 252 x 1 comprimat filmat.

Comprimat a 534 mg

Pirfenidone axunio 534 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate de culoare portocalie, ovale, biconvexe, gravat cu „LP5” pe o parte și simplu pe cealaltă parte.

Pirfenidona axunio 534 mg comprimate filmate sunt disponibile în blistere care conțin 252 de comprimate filmate și în blistere perforate cu doze unitare care conțin 252 x 1 comprimat filmat.

Comprimat a 801 mg

Pirfenidone axunio 801 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate de culoare maro, ovale, biconvexe, gravat cu „LP8” pe o parte și simplu pe cealaltă parte.

Pirfenidona axunio 801 mg comprimate filmate sunt disponibile în ambalaj cu flacon care conține un flacon cu 90 de comprimate filmate, în blistere care conțin 63, 84 sau 252 de comprimate filmate și în blistere perforate cu doze unitare care conțin 63 x 1, 84 x 1 sau 252 x 1 comprimat filmat.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.