

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pirfenidone axunio 267 mg filmovertrukne tabletter
Pirfenidone axunio 534 mg filmovertrukne tabletter
Pirfenidone axunio 801 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En filmovertrukket tablet indeholder 267 mg pirfenidon.
En filmovertrukket tablet indeholder 534 mg pirfenidon.
En filmovertrukket tablet indeholder 801 mg pirfenidon.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Pirfenidone axunio 267 mg filmovertrukne tabletter er gule, ovale, bikonvekse filmovertrukne tabletter præget med "LP2" på den ene side og jævne på den anden side med dimensioner på ca. 13,2 x 6,4 mm.
Pirfenidone axunio 534 mg filmovertrukne tabletter er orangefarvede, ovale, bikonvekse filmovertrukne tabletter præget med "LP5" på den ene side og jævne på den anden side med dimensioner på ca. 16,1 x 8,1 mm.
Pirfenidone axunio 801 mg filmovertrukne tabletter er brune, ovale, bikonvekse filmovertrukne tabletter præget med "LP8" på den ene side og jævne på den anden side med dimensioner på ca. 20,1 x 9,4 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Pirfenidone axunio er indiceret til voksne til behandling af idiopatisk pulmonal fibrose (IPF).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Pirfenidone axunio bør iværksættes og overvåges af speciallæger med erfaring inden for diagnose og behandling af IPF.

Dosering

Voksne

Efter initiering af behandling bør dosis optitreres til den anbefalede daglige dosis på 2403 mg/dag over en 14-dages periode på følgende måde:

- Dag 1 to 7: en dosis på 267 mg administreret tre gange dagligt (801 mg/dag)
- Dag 8 to 14: en dosis på 534 mg administreret tre gange dagligt (1602 mg/dag)
- Dag 15 og fremefter: en dosis på 801 mg administreret tre gange dagligt (2403 mg/dag)

Den anbefalede daglige vedligeholdelsesdosis af Pirfenidone axunio er 801 mg tre gange dagligt med føde, i alt 2403 mg/dag.

Doser på over 2403 mg/dag anbefales ikke for nogen patienter (se pkt. 4.9).

Patienter, som glemmer eller af anden årsag afbryder behandlingen med pirfenidon i 14 eller flere fortløbende dage, bør reinitiere behandlingen med et indledende 2-ugers titreringsregime op til den anbefalede daglige dosis.

Ved behandlingsafbrydelser på under 14 fortløbende dage kan dosis genoptages ved den tidligere anbefalede daglige dosis uden titrering.

Dosisjusteringer og andre overvejelser vedrørende sikker brug

Bivirkninger i mave-tarm-kanalen

Patienter, som ikke tåler behandlingen på grund af uønskede hændelser i mave-tarm-kanalen, skal mindes om at indtage lægemidlet sammen med føde. Hvis symptomerne varer ved, kan dosis af pirfenidon reduceres til 267 mg-534 mg to til tre gange dagligt sammen med føde og derefter forhøjes til den anbefalede daglige dosis, som tåles. Hvis symptomerne fortsætter, kan patienten tilrådes at afbryde behandlingen i en til to uger, således at symptomerne kan forsvinde.

Lysfølsomhedsreaktion eller udslæt

Patienter, som oplever en mild til moderat lysfølsomhedsreaktion eller udslæt, skal mindes om, at de skal bruge solcreme med høj faktor dagligt og undgå udsættelse for sol (se pkt. 4.4). Dosis af pirfenidon kan sættes ned til 801 mg om dagen (267 mg tre gange dagligt). Hvis udslættet varer ved efter syv dage, bør pirfenidon afbrydes i 15 dage og derefter optitreres til den anbefalede daglige dosis på samme måde som den indledende dosistitrering.

Patienter, som oplever en alvorlig lysfølsomhedsreaktion eller udslæt, skal instrueres om, at de skal afbryde dosis og søge læge (se pkt. 4.4). Når udslættet er forsvundet, kan behandlingen med pirfenidon fortsætte og dosen forhøjes til den anbefalede daglige dosis efter lægens skøn.

Leverfunktion

I tilfælde af en signifikant forhøjelse af alanin- og/eller aspartat-aminotransferaser (ALAT/ASAT) med eller uden forhøjet bilirubin bør dosis af pirfenidon justeres, eller behandlingen afbrydes i overensstemmelse med retningslinjerne i pkt. 4.4.

Særlige populationer

Eldre

Det er ikke nødvendigt at foretage dosisjustering hos patienter på 65 år eller derover (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion (dvs. Child-Pugh Class A eller B). Da plasmakoncentrationen af pirfenidon kan være forhøjet hos nogle personer med mildt til moderat nedsat leverfunktion, bør der udvises forsigtighed ved behandling med pirfenidon i denne population. Pirfenidon-behandling bør ikke anvendes hos patienter med svært nedsat leverfunktion eller leversygdom i sidste stadie (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at tilpasse dosis hos patienter med mildt nedsat nyrefunktion. Pirfenidon skal anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat (CrCl 30-50 ml/min) nedsat nyrefunktion. Pirfenidon-behandling bør ikke anvendes hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance (CrCl) <30 ml/min) eller nyresygdom i sidste stadie, som kræver dialyse (se pkt. 4.3 og 5.2).

Pædiatrisk population

Der er ingen relevant anvendelse af pirfenidon i den pædiatriske population til indikationen IPF.

Administration

Pirfenidone axunio er til oral brug. Tabletterne skal sluges hele med vand og indtages med føde for at mindske muligheden for kvalme og svimmelhed (se pkt. 4.8 og 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

- Anamnese med angioødem i forbindelse med pirfenidon (se pkt. 4.4).
- Samtidig brug af fluvoxamin (se pkt. 4.5).
- Svært nedsat leverfunktion eller leversygdom i sidste stadie (se pkt. 4.2 og 4.4).
- Svært nedsat nyrefunktion (CrCl <30 ml/min) eller nyresygdom i sidste stadie, som kræver dialyse (se pkt. 4.2 og 5.2).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Leverfunktion

Forhøjede transaminaser har været almindeligt rapporteret hos patienter behandlet med pirfenidon. Der bør udføres leverfunktionstest (ALAT, ASAT og bilirubin) før initiering af behandling med pirfenidon, og derefter hver måned i de første seks måneder og derefter hver tredje måned (se pkt. 4.8).

Hvis en patient har en aminotransferaseforhøjelse på >3 til <5 x ULN, uden forhøjelse af bilirubin og uden symptomer eller tegn på lægemiddelinduceret leverskade, efter initiering af pirfenidon-behandling, bør andre årsager udelukkes, og patienten overvåges nøje. Seponering af andre lægemidler forbundet med levertoksicitet bør overvejes. Hvis det skønnes klinisk påkrævet, bør dosis af pirfenidon sættes ned eller afbrydes. Når leverfunktionstestene er inden for normalværdierne, kan pirfenidon optitreres til den anbefalede daglige dosis, hvis dette tolereres.

Lægemiddelinduceret leverskade

Ikke almindelige forhøjelser i ASAT og ALAT var forbundet med samtidig forhøjelse af bilirubin. Episoder med svær lægemiddelinduceret leverskade, herunder isolerede tilfælde med dødelig udgang, har været rapporteret efter markedsføring (se pkt. 4.8).

Ud over den anbefalede monitorering af leverfunktionstest, bør der straks udføres klinisk evaluering og leverfunktionstest, hos patienter, der rapporterer symptomer, der kan indikere leverskade, inklusiv træthed, anoreksi, ubehag i den øverste højre del af maven, mørkfarvet urin eller gulsot.

Hvis en patient har en aminotransferaseforhøjelse på >3 til <5 x ULN ledsaget af hyperbilirubinæmi eller kliniske tegn eller symptomer, der indikerer leverskade, bør pirfenidon seponeres permanent, og patienten bør ikke optitreres med lægemidlet igen.

Hvis en patients aminotransferaseværdier stiger til ≥ 5 x ULN, bør pirfenidon seponeres permanent, og patienten bør ikke få lægemidlet igen.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (dvs. Child-Pugh Class B) blev pirfenidon-eksponeringen øget med 60 %. Pirfenidon bør anvendes med forsigtighed til patienter med eksisterende mildt til moderat nedsat leverfunktion (dvs. Child-Pugh Class A og B) i betragtning af risikoen for øget pirfenidon-eksponering. Patienter skal overvåges nøje for tegn på toksicitet, især hvis de samtidig tager en kendt CYP1A2-inhibitor (se pkt. 4.5 og 5.2). Pirfenidon er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, og pirfenidon må ikke anvendes hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Lysfølsomhedsreaktion og udslæt

Eksponering for direkte sollys (herunder solarium) bør undgås eller minimeres under behandling med pirfenidon. Patienterne bør instrueres om at anvende solcreme med høj faktor dagligt, klæde sig i tøj, som beskytter mod solen, og undgå andre lægemidler, som vides at forårsage lysfølsomhed. Patienterne bør instrueres i at fortælle deres læge om symptomer på lysfølsomhed eller udslæt. Alvorlige lysfølsomhedsreaktioner er ikke almindelige. Dosisjusteringer eller midlertidig afbrydelse af behandlingen kan være nødvendig ved milde til svære tilfælde af lysfølsomhedsreaktioner eller udslæt (se pkt. 4.2).

Alvorlige hudreaktioner

Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige, har været indberettet efter markedsføring i forbindelse med behandling med pirfenidon. Hvis tegn og symptomer på disse reaktioner forekommer, skal Pirfenidone axunio straks seponeres. Hvis patienten har udviklet SJS, TEN eller DRESS ved brug af pirfenidon, må behandling med Pirfenidone axunio ikke genoptages og skal permanent seponeres.

Angioødem/Anafylaksi

Efter markedsføringen er der rapporteret om angioødem (herunder alvorlige tilfælde) såsom hævelse af ansigt, læber og/eller tunge, som kan være forbundet med åndedrætsbesvær eller hvæsende vejrtrækning, i forbindelse med brug af pirfenidon. Der er også modtaget rapporter om anafylaktiske reaktioner. Derfor skal patienter, der udvikler tegn eller symptomer på angioødem eller allergiske reaktioner af svær grad efter administration af pirfenidon, ophøre med behandlingen omgående. Patienter med angioødem eller allergiske reaktioner af svær grad skal behandles efter gældende standarder. Pirfenidon må ikke anvendes hos patienter med pirfenidon-forårsaget angioødem eller overfølsomhed i anamnesen (se pkt. 4.3).

Svimmelhed

Der er indberetninger om svimmelhed hos patienter, som tager pirfenidon. Derfor bør patienterne vide, hvordan de reagerer på dette lægemiddel, før de deltager i aktiviteter, som kræver mental opmærksomhed eller koordinering (se pkt. 4.7). I kliniske studier havde de fleste patienter, som oplevede svimmelhed, en enkelt bivirkning, og de fleste forsvandt inden for en medianvarighed af 22 dage. Hvis svimmelheden ikke forbedres, eller hvis den forværres, kan dosisjustering eller endog seponering af pirfenidon være påkrævet.

Træthed

Der er indberetninger om træthed hos patienter, som tager pirfenidon. Derfor bør patienterne vide, hvordan de reagerer på dette lægemiddel, før de deltager i aktiviteter, som kræver mental opmærksomhed eller koordinering (se pkt. 4.7).

Vægttab

Der er indberetninger om vægttab hos patienter, som er i behandling med pirfenidon (se pkt. 4.8). Læger bør overvåge patientens vægt, og når det er relevant opfordre til øget kalorieindtag, hvis vægttabet betragtes som klinisk signifikant.

Hyponatriæmi

Hyponatriæmi har været rapporteret hos patienter behandlet med pirfenidon (se pkt. 4.8). Idet symptomerne på hyponatriæmi kan være diskrete og maskerede af tilstedeværelsen af samtidige følgesygdomme, anbefales det jævnligt at monitorere relevante laboratorieparametre særligt ved tilstedeværelse af tegn og symptomer som kvalme, hovedpine eller svimmelhed.

Hjælpstoffer med kendt effekt

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, det vil sige i det væsentlige "natriumfrit".

Pirfenidone axunio 534 mg filmovertrukne tabletter

Dette lægemiddel indeholder azofarvestoffer, som kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Pirfenidon metaboliseres ca. 70-80% via CYP1A2 med mindre bidrag fra andre CYP-isoenzymer, herunder CYP2C9, 2C19, 2D6 og 2E1.

Indtagelse af grapefrugtjuice associeres med hæmning af CYP1A2 og bør undgås under behandling

med pirfenidon.

Fluvoxamin og CYP1A2-hæmmere

I et fase I-studie resulterede samtidig administration af pirfenidon og fluvoxamin (en stærk CYP1A2-hæmmer med hæmmende virkning på andre CYP-isoenzymmer [CYP2C9, 2C19 og 2D6]) i en 4-folds stigning i eksponeringen for pirfenidon hos ikke-rygere.

Pirfenidon er kontraindiceret til patienter ved samtidig brug af fluvoxamin (se pkt. 4.3). Fluvoxamin bør seponeres før initiering af pirfenidon-behandling og undgås under pirfenidon-behandling på grund af den nedsatte clearance af pirfenidon. Andre behandlinger, som hæmmer både CYP1A2 og et eller flere andre CYP-isoenzymmer, som er involveret i pirfenidons metabolisme (f.eks. CYP2C9, 2C19 og 2D6), bør undgås under behandling med pirfenidon.

In vitro- og *in vivo*-ekstrapolationer tyder på, at potente og selektive CYP1A2-hæmmere (f.eks. enoxacin) har potentiale til at øge eksponeringen for pirfenidon ca. 2 til 4 gange. Hvis samtidig brug af pirfenidon og en potent, selektiv CYP1A2-hæmmer ikke kan undgås, skal pirfenidon-dosis reduceres til 801 mg dagligt (267 mg tre gange dagligt). Patienterne skal overvåges nøje for bivirkninger, der er forbundet med pirfenidon-behandlingen. Om nødvendigt seponeres pirfenidon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Samtidig administration af pirfenidon og 750 mg ciprofloxacin (en moderat CYP1A2-hæmmer) øgede eksponeringen for pirfenidon med 81 %. Hvis det ikke kan undgås at anvende ciprofloxacin i doseringen 750 mg to gange om dagen, skal pirfenidon-dosis reduceres til 1602 mg dagligt (534 mg tre gange dagligt). Pirfenidon bør anvendes med forsigtighed, når der anvendes en ciprofloxacin-dosis på 250 eller 500 mg én eller to gange om dagen.

Pirfenidon bør anvendes med forsigtighed til patienter, som er i behandling med andre moderate CYP1A2-hæmmere (f.eks. amiodaron og propafenon).

Der bør også udvises særlig forsigtighed, hvis der anvendes CYP1A2-hæmmere samtidig med potente hæmmere af et eller flere andre CYP-isoenzymmer, som er involveret i pirfenidons metabolisme, såsom CYP2C9 (f.eks. amiodaron, fluconazol), 2C19 (f.eks. chloramphenicol) og 2D6 (f.eks. fluoxetin, paroxetin).

Rygning og CYP1A2-induktorer

Et fase I-interaktionsstudie evaluerede virkningen af rygning (CYP1A2-induktor) på pirfenidons farmakokinetik. Eksponeringen for pirfenidon hos rygere var 50 % af den, der observeredes hos ikke-rygere. Rygning kan potentielt inducere leverenzymproduktion og dermed øge lægemidlets clearance og mindske eksponeringen. Samtidig brug af stærke CYP1A2-induktorer, herunder rygning, bør ud fra det observerede forhold mellem rygning og dens potentielle CYP1A2-induktion undgås under behandling med pirfenidon. Patienterne bør opfordres til at ophøre med at bruge stærke CYP1A2-induktorer og til rygestop før og under behandling med pirfenidon.

Samtidig brug af moderate CYP1A2-induktorer (f.eks. omeprazol) kan teoretisk medføre nedsat plasmakoncentration af pirfenidon.

Samtidig administration af lægemidler, der fungerer som potente induktorer af både CYP1A2 og de øvrige CYP-isoenzymmer, som er involveret i pirfenidons metabolisme (f.eks. rifampicin), kan resultere i en signifikant sænkning af pirfenidons plasmakoncentration. Disse lægemidler bør så vidt muligt undgås.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af pirfenidon til gravide kvinder.

Hos dyr passerer pirfenidon og/eller dets metabolitter placenta, og der er potentiale for akkumulation af pirfenidon og/eller dets metabolitter i fostervandet.

Ved høje doser (≥ 1.000 mg/kg/dag) udviste rotter forlænget drægtighedsperiode og nedsat levedygtighed hos fostre.

For en sikkerheds skyld bør pirfenidon undgås under graviditet.

Amning

Det vides ikke, om pirfenidon eller dets metabolitter udskilles i human mælk. De foreliggende data for farmakokinetikken hos dyr har vist, at pirfenidon og/eller dets metabolitter udskilles i mælk, og der er potentiale for akkumulation af pirfenidon og/eller dets metabolitter i mælken (se pkt. 5.3). En risiko for det ammede spædbarn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med pirfenidon seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der blev ikke observeret nogen bivirkning på fertiliteten i de prækliniske studier (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Pirfenidon kan forårsage svimmelhed og træthed, som kan have en moderat påvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Derfor bør patienter udøve forsigtighed, når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner, hvis de oplever disse symptomer.

4.8 Bivirkninger

Resume af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger under kliniske studier af pirfenidon ved en dosis på 2.403 mg/dag sammenlignet med placebo var kvalme (32,4 % kontra 12,2 %), udslæt (26,2 % kontra 7,7 %), diarré (18,8 % kontra 14,4 %), træthed (18,5 % kontra 10,4 %), dyspepsi (16,1 % kontra 5,0 %), nedsat appetit (20,7 % kontra 8,0 %), hovedpine (10,1 % kontra 7,7 %) og lysfølsomhedsreaktion (9,3 % kontra 1,1 %).

Tabel over bivirkninger

Pirfenidons sikkerhed er blevet vurderet i kliniske studier med 1.650 frivillige forsøgspersoner og patienter. Mere end 170 patienter er undersøgt i åbne studier i mere end fem år og nogle i op til 10 år.

Tabel 1 viser de bivirkninger, der er indberettet med en hyppighed på ≥ 2 % hos 623 patienter, som fik pirfenidon i den anbefalede dosis på 2.403 mg/dag i tre sammenlagte pivotale fase 3-studier. Bivirkninger fra postmarketing-erfaringen er også angivet i tabel 1. Bivirkningerne er anført efter systemorganklasse og grupperet efter hyppighed [meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelig data), og de er anført med de alvorligste bivirkninger først.

Tabel 1 Bivirkninger efter systemorganklasse og hyppighed ifølge MedDRA	
Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig	Infektion i de øvre luftveje
Almindelig	Urinvejsinfektion
Blod og lymfesystem	
Ikke almindelig	Agranulocytose ¹
Immunsystemet	
Ikke almindelig	Angioødem ¹
Ikke kendt	Anafylaksi ¹
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig	Vægttab, nedsat appetit
Ikke almindelig	Hyponatriæmi ¹

Psykiske forstyrrelser	
Meget almindelig	Insomni
Nervesystemet	
Meget almindelig	Meget almindelig
Almindelig	Døsighed, dysgeusi, letargi
Vaskulære sygdomme	
Almindelig	Hedeture
Luftveje, thorax og mediastinum	
Meget almindelig	Dyspnø, hoste
Almindelig	Produktiv hoste
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Dyspepsi, kvalme, diarré, gastroøsofageal refluks sygdom, opkastning, obstipation
Almindelig	Udspiling af maven, abdominalt ubehag, abdominalsmerter, smerter i øverste del af abdomen, gastrisk ubehag, gastrit, flatulens
Lever og galdeveje	
Almindelig	ALAT forhøjet, ASAT forhøjet, gamma-glutamyltransferase forhøjet
Ikke almindelig	Serum total bilirubin forhøjet i kombination med stigninger i ALAT og ASAT ¹ ; lægemiddelinduceret leverskade ²
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig	Udslæt
Almindelig	Lysfølsomhedsreaktion, pruritus, erytem, tør hud, erytematøst udslæt, makulært udslæt, kløende udslæt.
Ikke kendt	Stevens-Johnsons syndrom ¹ (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) ¹ , lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ¹
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig	Artralgi
Almindelig	Myalgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig	Træthed
Almindelig	Asteni, ikke-kardielle brystmerter
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
Almindelig	Solskoldning

¹ Identificeret via overvågningen efter markedsføring (jf. pkt. 4.4)

² Episoder med svær klinisk lægemiddelinduceret leverskade, herunder tilfælde med dødelig udgang, har været identificeret via overvågning efter markedsføring (se pkt. 4.3, 4.4)

Justeret eksponeringsanalyse af de samlede kliniske studier med IPF bekræftede, at sikkerheden og tolerabiliteten af pirfenidon hos IPF patienter med fremskreden sygdom (n = 366) er konsistent med det, som er etableret hos IPF patienter med ikke-fremskreden sygdom (n = 942).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Nedsat appetit

Under de pivotale kliniske studier var episoder med nedsat appetit umiddelbart nemme at behandle og ikke forbundet med signifikante følgevirkninger. Episoder med nedsat appetit, der var forbundet med signifikant vægttab og krævede medicinsk intervention, var ”ikke almindelig” i hyppighed.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at

indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med overdosering. Der blev administreret flere doser af pirfenidon op til en samlet dosis på 4.806 mg/dag i form af seks kapsler 267 mg tre gange dagligt til raske frivillige forsøgspersoner over en 12-dages dosistitreringsperiode. Bivirkningerne var lette, forbigående og overensstemmende med de hyppigst indberettede bivirkninger for pirfenidon.

I tilfælde af mistanke om overdosering iværksættes understøttende behandling, herunder monitorering af vitale tegn og nøje observation af patientens kliniske status.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunosuppressive stoffer, andre immunosuppressive stoffer, ATC-kode: L04AX05

Pirfenidons virkningsmekanisme er endnu ikke fuldt ud klarlagt. Eksisterende data tyder dog på, at pirfenidon har både antifibrotiske og antiinflammatoriske egenskaber i forskellige in vitro-systemer og dyremodeller med lungefibrose (bleomycin- og transplantationsinduceret fibrose).

IPF er en kronisk fibrotisk og inflammatorisk lungesygdom, som påvirkes af syntese og frigivelse af proinflammatoriske cytokiner, herunder tumornekrosefaktor alfa (TNF- α) og interleukin-1-beta (IL-1 β), og pirfenidon er vist at reducere akkumulation af inflammatoriske celler som reaktion på forskellige stimuli.

Pirfenidon svækker fibroblastproliferation, produktion af fibroseassocierede proteiner og cytokiner og øget biosyntese og akkumulation af ekstracellulær matrix som er en reaktion på cytokinvækstfaktor som f.eks. transformerende vækstfaktor beta (TGF- β) og trombocytdriveret vækstfaktor (PDGF).

Klinisk virkning

Den kliniske virkning af pirfenidon er undersøgt i fire randomiserede, dobbeltblindede placebokontrollerede fase 3-multicenterstudier med IPF-patienter. Tre af disse fase 3-studier (PIPF-004, PIPF-006 og PIPF-016) var multinationale, mens et (SP3) blev udført i Japan.

PIPF-004 og PIPF-006 sammenlignede behandling med pirfenidon 2.403 mg/dag med placebo. Studiernes design var næsten identiske. Der var dog nogle få undtagelser, herunder en mellemdosisgruppe (1.197 mg/dag) i PIPF-004. I begge studier blev behandlingen administreret tre gange dagligt i minimum 72 uger. Det primære effektmål i begge studier var ændringen fra udgangspunktet til uge 72 i procent forventet forceret vitalkapacitet (FVC). I den kombinerede PIPF-004 og PIPF-006 population omfattende 692 patienter behandlet med en dosis på 2 403 mg/dag var den forventede FVC mediane *baseline* procentsværdi 73,9 % i pirfenidon gruppen og 72,0 % i placebogruppen (interval: 50 – 123 % og 48 - 138 % hhv.), og den forventede carbonmonooxid diffusionskapacitet (DL_{CO}) mediane *baseline* procentsværdi var 45,1 % i pirfenidon gruppen og 45,6 % i placebogruppen (interval: 25 - 81 % og 21 - 94 %, hhv.). Hos PIPF-004 havde 2,4 % i pirfenidon gruppen og 2,1 % i placebogruppen en forventet FVC procent under 50 % og/eller en forventet DL_{CO} procent under 35 % ved *baseline*. Hos PIPF-006 havde 1,0 % i pirfenidon gruppen og 1,4 % i placebogruppen en forventet FVC procent under 50 % og/eller en forventede DL_{CO} procent under 35 % ved *baseline*.

I studie PIPF-004 var faldet i procent forventet FVC fra udgangspunktet til uge 72 med behandling signifikant nedsat hos patienter, som fik pirfenidon (N=174), sammenlignet med patienter, som fik placebo (N=174, p=0,001, rank ANCOVA). Behandling med pirfenidon reducerede også signifikant faldet i procent forventet FVC fra udgangspunktet til uge 24 (P=0,014), 36 (p<0,001), 48 (p<0,001) og 60 (p<0,001). I uge 72 sås der et fald fra udgangspunktet i procent forventet FVC på ≥ 10 % (en tærskel, der indikerer risiko for mortalitet ved IPF) hos 20 % af patienterne, som fik pirfenidon, sammenlignet

med 35 % af dem, som fik placebo (tabel 2).

Tabel 2 Kategorisk vurdering af ændring fra udgangspunktet til uge 72 i procent forventet FVC i studie PIPF-004		
	Pirfenidon 2,403 mg/dag (N = 174)	Placebo (N = 174)
Fald på ≥ 10 % eller død eller lungetransplantation	35 (20%)	60 (34%)
Fald på mindre end 10 %	97 (56%)	90 (52%)
Intet fald (FVC-ændring > 0 %)	42 (24%)	24 (14%)

Der var ingen forskel på de patienter, som fik pirfenidon, sammenlignet med de patienter, som fik placebo, med hensyn til ændring fra udgangspunktet til uge 72 i den distance, patienterne kunne gå under en seks minutters gangtest (6MWT) i den præspecificerede rank ANCOVA. I en ad hoc-analyse, viste 37 % af de patienter, som fik pirfenidon, dog et fald på ≥ 50 m i 6MWT-distancen, sammenlignet med 47 % af de patienter, som fik placebo i PIPF-004.

I studie PIPF-006 reducerede behandling med pirfenidon (N=171) ikke faldet i procent forventet FVC fra udgangspunktet til uge 72 sammenlignet med placebo (N=173, $p=0,501$). Behandling med pirfenidon reducerede dog faldet i procent forventet FVC fra udgangspunktet til uge 24 ($P<0,001$), 36 ($p=0,011$) og 48 ($p=0,005$). I uge 72 sås der et fald i FVC på ≥ 10 % hos 23 % af de patienter, som fik pirfenidon, og 27 % af de patienter, som fik placebo (tabel 3).

Tabel 3 Kategorisk vurdering af ændring fra udgangspunktet til uge 72 i procent forventet FVC i studie PIPF-006		
	Pirfenidon 2,403 mg/dag (N = 171)	Placebo (N = 173)
Fald på ≥ 10 % eller død eller lungetransplantation	39 (23%)	46 (27%)
Fald på mindre end 10 %	88 (52%)	89 (51%)
Intet fald (FVC-ændring > 0 %)	44 (26%)	38 (22%)

Faldet i 6MWT-distance fra udgangspunktet til uge 72 var signifikant reduceret i forhold til placebo i studiet PIPF-006 ($p<0,001$, rank ANCOVA). I en ad hoc-analyse viste 33 % af de patienter, som fik pirfenidon, et fald på ≥ 50 m i 6MWT-distancen, sammenlignet med 47 % af de patienter, som fik placebo i PIPF-006.

I en poollet analyse af overlevelsen i PIPF-004 og PIPF-006 var mortalitetsraten i gruppen med pirfenidon 2403 mg/dag 7,8 % sammenlignet med 9,8 % med placebo (HR 0,77 [95 % CI, 0,47–1,28]).

PIPF-016 sammenlignede behandling med pirfenidon 2.403 mg/dag og placebo. Behandlingen blev givet tre gange dagligt i 52 uger. Det primære effektmål var ændring i procent forventet FVC fra udgangspunktet til uge 52. Hos i alt 555 patienter var medianprocenten i forventet FVC og % DLCO ved udgangspunktet henholdsvis 68 % (48-91 %) og 42 % (27-170 %). To procent af patienterne havde procent forventet FVC under 50 %, og 21 % af patienterne havde procent forventet DLCO under 35 % ved udgangspunktet.

I studiet PIPF-016 var faldet i procent forventet FVC fra udgangspunktet til behandlingsuge 52 signifikant reduceret hos patienter, som fik pirfenidon (N=278), sammenlignet med patienter, som fik placebo (N=277, $p<0,000001$, rank ANCOVA). Behandling med pirfenidon reducerede også faldet i procent forventet FVC fra udgangspunktet til uge 13 ($p<0,000001$), 26 ($p<0,000001$) og 39 ($p=0,000002$) signifikant. Ved uge 52 blev der observeret et fald i forhold til udgangspunktet i procent forventet FVC på ≥ 10 % eller død hos 17 % af de patienter, som fik pirfenidon, sammenlignet med hos 32% af dem, som fik placebo (tabel 4).

Tabel 4 Ændring i procent forventet FVC fra udgangspunktet til uge 52 i studie PIPF-016		
	Pirfenidon 2,403 mg/dag (N = 278)	Placebo (N = 277)
Fald på ≥10 % eller død	46 (17%)	88 (32%)
Fald på mindre end 10 %	169 (61%)	162 (58%)
Intet fald (FVC-ændring >0 %)	63 (23%)	27 (10%)

I PIPF-016 var faldet i den distance, patienterne kunne gå i en seks minutters gangtest (6MWT) fra udgangspunktet til uge 52, signifikant reduceret hos patienter, som fik pirfenidon, sammenlignet med patienter, som fik placebo (p=0,036, rank ANCOVA). 26 % af de patienter, som fik pirfenidon, viste et fald på ≥50 m i 6MWT-distancen sammenlignet med 36% af de patienter, som fik placebo.

I en forudspecificeret poollet analyse af studierne PIPF-016, PIPF-004 og PIPF-006 ved måned 12 var dødeligheden, uanset årsag, signifikant lavere hos gruppen, der fik pirfenidon 2403 mg/dag (3,5 %, 22 ud af 623 patienter), sammenlignet med den gruppe, der fik placebo (6,7 %, 42 ud af 624 patienter), hvilket resulterede i en reduktion på 48 % i risikoen for død uanset årsag inden for de første 12 måneder (HR 0,52 [95 % CI 0,31–0,87]; p=0,0107, log-rank-test).

Studiet med japanske patienter (SP3) sammenlignede pirfenidon 1800 mg/dag (sammenligneligt med 2403 mg/dag i amerikanske og europæiske populationer i PIPF-004/006 med vægtnormalisering) med placebo (henholdsvis N=110, N=109). Behandling med pirfenidon reducerede signifikant det gennemsnitlige fald i vital kapacitet (VC) ved uge 52 (det primære effektmål) sammenlignet med placebo (henholdsvis -0,09±0,02 l kontra -0,16±0,02 l, p=0,042).

IPF patienter med fremskreden nedsat lungefunktion

I en samlet post-hoc analyse af studierne PIPF-004, PIPF-006 og PIPF-016, hos populationen for fremskreden IPF (n = 170) med FVC < 50 % ved *baseline* og/eller DLco < 35 % ved *baseline*, var den årlige reduktion af FVC hos patienter, som modtog pirfenidon (n = 90) sammenlignet med patienter, som modtog placebo (n = 80) -150,9 ml og -277,6 ml, hhv.

I MA29957, et understøttende uge 52 fase IIb, multicenter, randomiserede, dobbeltblindede, placebo-kontrollerede klinisk studie hos IPF patienter med fremskreden nedsat lungefunktion (DLco < 40 % af det forventede) og høj risiko af grad 3 pulmonal hypertension, havde 89 patienter behandlet med pirfenidon monoterapi en lignende reduktion i FVC som hos pirfenidon-behandlede patienter i post-hoc analysen af de samlede fase 3 studier PIPF-004, PIPF-006 og PIPF-016.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med pirfenidon i alle undergrupper af den pædiatriske population med IPF (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Administration af pirfenidon kapsler med føde resulterer i en stor reduktion i Cmax (50 %) og en mindre virkning på AUC sammenlignet med fastende tilstand. Efter oral administration af en enkelt dosis på 801 mg til raske frivillige ældre (50-66 år) i ikke-fastende tilstand faldt pirfenidons absorptionshastighed, mens AUC i ikke-fastende tilstand var omkring 80-85 % af det AUC, der blev observeret i fastende tilstand. Der blev demonstreret bioækvivalens i den fastende tilstand, når 801 mg tabletten sammenlignes med tre 267 mg kapsler. I den ikke-fastende tilstand opfyldte 801 mg tabletten kriterier for bioækvivalens sammenlignet med kapslerne, baseret på AUC målinger, mens 90 % konfidensintervallerne for Cmax (108,26 % - 125,60 %) overskred den øvre grænse af standard bioækvivalens grænsen en smule (90 % konfidensinterval: 80,00 % - 125,00 %). Effekten af føde på pirfenidon oral AUC var konsistent mellem tablet- og kapselformuleringerne. Sammenlignet med

fastende tilstand, reduceres pirfenidon C_{max} ved administrering af de to formuleringer med føde, med pirfenidon tablet reduceres C_{max} en anelse mindre (med 40 %) end med pirfenidon kapsler (med 50 %). Der blev observeret lavere incidens af bivirkninger (kvalme og svimmelhed) hos ikke-fastende forsøgspersoner sammenlignet med den fastende gruppe. Derfor anbefales det, at pirfenidon administreres med føde for at mindske incidensen af kvalme og svimmelhed.

Pirfenidons absolutte biotilgængelighed er endnu ikke klarlagt hos mennesker.

Fordeling

Pirfenidon binder sig til humane plasmaproteiner, primært til serumalbumin. Den samlede gennemsnitlige binding lå på 50 % til 58 % ved koncentrationer, som blev observeret i kliniske studier (1-100 µg/ml). Det tilsyneladende orale gennemsnitlige steady-state-fordelingsvolumen er omkring 70 l, hvilket tyder på, at pirfenidons fordeling i vævene er beskedent.

Biotransformation

Pirfenidon metaboliseres ca. 70-80 % via CYP1A2 med mindre bidrag fra andre CYP-isoenzymer, herunder CYP2C9, 2C19, 2D6 og 2E1. In vitro-data indikerer relevant farmakologisk aktivitet med hensyn til den primære metabolit (5-carboxy-pirfenidon) ved koncentrationer, som overstiger maksimale plasmakoncentrationer hos IPF patienter. Dette kan blive klinisk relevant hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, hvor plasmaeksposering for 5-carboxy-pirfenidon er øget.

Elimination

Den orale clearance af pirfenidon synes moderat mætbar. I et multidosisdoseringsstudie hos raske ældre blev der administreret doser fra 267 mg til 1.335 mg tre gange dagligt, og gennemsnitlig clearance faldt med omkring 25 % over en dosis på 801 mg tre gange dagligt. Efter administration af en enkelt dosis pirfenidon hos raske ældre var den tilsyneladende terminale eliminationshalveringstid omkring 2,4 timer. Omkring 80 % af en oralt administreret dosis pirfenidon udskilles i urinen senest 24 timer efter dosering. Størstedelen af pirfenidon udskilles som 5-carboxy-pirfenidon-metabolit (>95% af den genfundne dosis), og mindre end 1 % pirfenidon udskilles uændret i urinen.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken for pirfenidon og 5-carboxy-pirfenidon-metabolitten blev sammenlignet hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh Class B) og hos patienter med normal leverfunktion. Resultaterne viste, at der var en gennemsnitlig stigning på 60 % i pirfenidoneksposeringen efter en enkelt dosis på 801 mg pirfenidon (3 x 267 mg kapsel) hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Pirfenidon bør anvendes med forsigtighed hos patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion, og patienter bør overvåges nøje for tegn på toksicitet, især hvis de samtidig tager en kendt CYP1A2-hæmmer (se pkt. 4.2 og 4.4). Pirfenidon er kontraindiceret ved svært nedsat leverfunktion og leversygdom i sidste stadie (se pkt. 4.2 og 4.3).

Nedsat nyrefunktion

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i pirfenidons farmakokinetik hos forsøgspersoner med mildt til svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Moderstoffet metaboliseres hovedsageligt til 5-carboxy-pirfenidon. Det gennemsnitlige (standardafvigelse) AUC_{0-∞} for 5-carboxy-pirfenidon var signifikant højere i grupperne med moderat (p = 0,009) og svært (p < 0,0001) nedsat nyrefunktion end i gruppen med normal nyrefunktion, henholdsvis 100 (26,3) mg•time/l og 168 (67,4) mg•time/l sammenlignet med 28,7 (4,99) mg•time/l.

Gruppe med nedsat nyrefunktion	Statistik	AUC _{0-∞} (mg•time/L)	
		Pirfenidon	5-carboxy-pirfenidon
Normal n = 6	Gennemsnit (standardafvigelse)	42.6 (17.9)	28.7 (4.99)
	Median (25.-75.)	42.0 (33.1-55.6)	30.8 (24.1-32.1)

Mildt n = 6	Gennemsnit (standardafvigelse) Median (25.–75.)	59.1 (21.5) 51.6 (43.7–80.3)	49.3 ^a (14.6) 43.0 (38.8–56.8)
Moderat n = 6	Gennemsnit (standardafvigelse) Median (25.–75.)	63.5 (19.5) 66.7 (47.7–76.7)	100 ^b (26.3) 96.3 (75.2–123)
Svært n = 6	Gennemsnit (standardafvigelse) Median (25.–75.)	46.7 (10.9) 49.4 (40.7–55.8)	168 ^c (67.4) 150 (123–248)

AUC_{0-∞} = arealet under koncentration-tid-kurven fra tid nul til uendelighed.

^a p- værdi versus Normal = 1.00 (parvis sammenligning med Bonferroni)

^b p- værdi versus Normal = 0.009 (parvis sammenligning med Bonferroni)

^c p- værdi versus Normal < 0.0001 (parvis sammenligning med Bonferroni)

Eksponering for 5-carboxy-pirfenidon øges 3,5 gange eller mere hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Klinisk relevant farmakodynamisk aktivitet af metabolitten kan ikke udelukkes hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med mildt nedsat nyrefunktion, som får pirfenidon. Pirfenidon skal anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Pirfenidon er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCl <30 ml/min.) eller nyresygdom i sidste stadie, som kræver dialyse (se pkt. 4.2 og 4.3).

Farmakokinetiske populationsanalyser fra fire studier af raske forsøgspersoner eller forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion og et studie med patienter med IPF viste ingen klinisk relevant indvirkning af alder, køn eller kropsstørrelse på pirfenidons farmakokinetik.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet.

I studier af toksicitet efter gentagne doser blev der observeret stigninger i levervægten hos mus, rotter og hunde. Dette var ofte ledsaget af hepatisk centrilobulær hypertrofi. Der sås reversibilitet efter ophør af behandling. Der blev observeret en stigning i incidensen af levertumorer i karcinogenicitetsstudier på rotter og mus. Disse leverfund er overensstemmende med en induktion af mikrosomale leverenzymmer. Denne virkning er ikke observeret hos patienter, som får pirfenidon. Disse resultater betragtes ikke som relevante for mennesker.

Der blev observeret en statistisk signifikant stigning i uterine tumorer hos hunrotter, som fik 1.500 mg/kg/dag, hvilket er 37 gange den humane dosis på 2.403 mg/dag. Resultaterne af mekanistiske studier tyder på, at forekomsten af uterine tumorer sandsynligvis er relateret til en kronisk dopaminmedieret ubalance i kønshormonerne, som involverer en artsspecifik endokrin mekanisme hos rotter, der ikke er til stede hos mennesker.

Reproduktionstoksicitetsstudier viste ingen skadelige virkninger på hanners og hunners fertilitet og postnatale udvikling hos afkommet hos rotter, og der var ingen evidens for teratogenicitet hos rotter (1.000 mg/kg/dag) eller kaniner (300 mg/kg/dag). Hos dyr passerer pirfenidon og/eller dets metabolitter placenta, og der er potentiale for akkumulation af pirfenidon og/eller dets metabolitter i fostervandet. Ved høje doser (≥450 mg/kg/dag) udviste rotter en forlænget østralperiode og høj forekomst af irregulære perioder. Ved høje doser (≥1.000 mg/kg/dag) udviste rotter forlænget drægtighedsperiode og nedsat levedygtighed hos fostre. Studier af diegivende rotter tyder på, at pirfenidon og/eller dets metabolitter udskilles i mælken med potentiale for akkumulation af pirfenidon og/eller dets metabolitter i mælken.

Pirfenidon viste ingen indikation af mutagen eller genotoksisk aktivitet i en række standardforsøg, og når det blev testet under UV-eksponering, var det ikke mutagent. Når pirfenidon blev testet under UV-eksponering, var det positivt i en fotoklastogen analyse på kinesiske hamster-lungeceller.

Der blev observeret fototoksicitet og irritation hos marsvin efter oral administration af pirfenidon og

med eksponering for UVA/UVB-lys. Graden af fototoksiske læsioner blev minimeret ved anvendelse af solcreme med høj faktor.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Mannitol (E421)
Croscarmellosematrik
Povidon
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Kolloid vandfri silica
Natriumstearylfumarat

Filmovertræk

Polyvinylalkohol delvist hydrolyseret (E1203)
Titandioxid (E171)
Makrogol (E1521)
Talkum (E553b)

267 mg tablet

Gul jernoxid (E172)

534 mg tablet

Sunset yellow FCF aluminium lake (E110)

801 mg tablet

Rød jernoxid (E172)
Sort jernoxid (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ikke specielle opbevaringsbetingelser.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvid uigennemsigtig højdensitetspolyethylen (HDPE)-flaske med et børnesikkert og brudsikkert polypropylen skrue låg eller hvid uigennemsigtig PVC/PE/PCTFE blisterpakninger.

Pakningsstørrelser

267 mg filmovertrukne tabletter

Flaske

1 flaske indeholdende 90 filmovertrukne tabletter

Blister

63 filmovertrukne tabletter (3 blisterkort, der hver indeholder 21 filmovertrukne tabletter)

252 filmovertrukne tabletter (12 blisterkort, der hver indeholder 21 filmovertrukne tabletter)
63x1 filmovertrukne tablet (3 perforeret enkeltdosisblisterkort, der hver indeholder 21 filmovertrukne tabletter)
252x1 filmovertrukne tablet (12 perforeret enkeltdosisblisterkort, der hver indeholder 21 filmovertrukne tabletter)

534 mg filmovertrukne tabletter

252 filmovertrukne tabletter (12 blisterkort, der hver indeholder 21 filmovertrukne tabletter)
252x1 filmovertrukne tablet (12 perforeret enkeltdosisblisterkort, der hver indeholder 21 filmovertrukne tabletter)

801 mg filmovertrukne tabletter

Flaske

1 flaske indeholdende 90 filmovertrukne tabletter

Blister

63 filmovertrukne tabletter (3 blisterkort, der hver indeholder 21 filmovertrukne tabletter)
84 filmovertrukne tabletter (4 blisterkort, der hver indeholder 21 filmovertrukne tabletter)
252 filmovertrukne tabletter (12 blisterkort, der hver indeholder 21 filmovertrukne tabletter)
63x1 filmovertrukne tablet (3 perforeret enkeltdosisblisterkort, der hver indeholder 21 filmovertrukne tabletter)
84x1 filmovertrukne tablet (4 perforeret enkeltdosisblisterkort, der hver indeholder 21 filmovertrukne tabletter)
252x1 filmovertrukne tablet (12 perforeret enkeltdosisblisterkort, der hver indeholder 21 filmovertrukne tabletter)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE: 20 juni 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside, <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2. i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur.
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal ved lanceringen sikre, at alle læger, der forventes at ordinere pifafenidon, får udleveret en informationspakke til læger med følgende indhold:

- Produktoplysninger (produktresumé)
- Lægeinformation (sikkerhedstjeklister)
- Patientinformation (indlægsseddel)

Sikkerhedstjeklisten om pirfenidon skal indeholde følgende nøgleelementer med hensyn til leverfunktion, lægemiddelinduceret leverskade og lysfølsomhed:

Leverfunktion, lægemiddelinduceret leverskade

- pirfenidon er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion eller leversygdom i sidste stadie.
- Der kan forekomme forhøjelser af serumtransaminaser under behandling med pirfenidon.
- Det er nødvendigt at overvåge leverfunktionstest inden initiering af behandling med pirfenidon og med regelmæssige mellemrum derefter.
- Nøje overvågning er påkrævet af enhver patient, som udvikler leverenzymforhøjelse, med passende dosisjustering eller seponering.
- Der bør omgående udføres klinisk evaluering og leverfunktionstest hos patienter, der udvikler tegn eller symptomer på leverskade

Lysfølsomhed

- Patienter skal oplyses om, at pirfenidon er forbundet med lysfølsomhedsreaktioner, og at der skal træffes forebyggende foranstaltninger.
- Patienter anbefales at undgå eller nedsætte eksponering for direkte sol (også solarier).
- Patienter skal informeres om at anvende solcreme hver dag, at bruge tøj, der beskytter mod soleksponering, og at undgå andre lægemidler, som forårsager lysfølsomhed.

Lægeinformationen skal opfordre de ordinerende læger til at rapportere alvorlige bivirkninger og klinisk signifikante uønskede bivirkninger af særlig interesse, herunder:

- Lysfølsomhedsreaktioner og hududslæt
- Unormale leverfunktionstest
- Lægemiddelinduceret leverskade
- Evt. andre klinisk signifikante uønskede bivirkninger baseret på den ordinerende læges skøn

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pirfenidone axunio 267 mg filmovertrukne tabletter
pirfenidon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En tablet indeholder 267 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

Blister

63 filmovertrukne tabletter

252 filmovertrukne tabletter

63x1 filmovertrukne tablet

252x1 filmovertrukne tablet

Flaske

90 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1655/002 63 filmovertrukne tabletter
EU/1/22/1655/003 63 x 1 filmovertrukne tablet
EU/1/22/1655/004 252 filmovertrukne tabletter
EU/1/22/1655/011 252 x 1 filmovertrukne tablet
EU/1/22/1655/001 90 filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Pirfenidone axunio 267 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pirfenidone axunio 267 mg filmovertrukne tabletter

pirfenidon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

axunio Pharma GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET - FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pirfenidone axunio 267 mg filmovertrukne tabletter
pirfenidon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En tablet indeholder 267 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet
90 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1655/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pirfenidone axunio 534 mg filmovertrukne tabletter
pirfenidon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En tablet indeholder 534 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder azofarvestoffer
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

252 filmovertrukne tabletter
252x1 filmovertrukne tablet

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1655/005 252 filmovertrukne tabletter
EU/1/22/1655/006 252 x 1 filmovertrukne tablet

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Pirfenidone axunio 534 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pirfenidone axunio 534 mg filmovertrukne tabletter

pirfenidon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

axunio Pharma GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pirfenidone axunio 801 mg filmovertrukne tabletter

pirfenidon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER STANCE

En tablet indeholder 801 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

Blister

63 filmovertrukne tabletter

84 filmovertrukne tabletter

252 filmovertrukne tabletter

63x1 filmovertrukne tablet

84x1 filmovertrukne tablet

252x1 filmovertrukne tablet

Flaske

90 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Pirfenidone axunio 801 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pirfenidone axunio 801 mg filmovertrukne tabletter

pirfenidon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

axunio Pharma GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. BATCHNUMMER

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET - FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pirfenidone axunio 801 mg filmovertrukne tabletter

pirfenidon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER STANCE

En tablet indeholder 801 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

90 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1655/007

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Pirfenidone axunio 267 mg filmovertrukne tabletter

Pirfenidone axunio 534 mg filmovertrukne tabletter

Pirfenidone axunio 801 mg filmovertrukne tabletter

pirfenidon

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Pirfenidone axunio til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Pirfenidone axunio
3. Sådan skal du tage Pirfenidone axunio
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Pirfenidone axunio indeholder det aktive stof pirfenidon og bruges til behandling af idiopatisk pulmonal fibrose (IPF) hos voksne.

IPF er en sygdom, hvor vævet i lungerne hæver og bliver arret over tid, og det gør det svært at trække vejret dybt. Dette gør, at det bliver svært for lungerne at fungere rigtigt. Pirfenidone axunio hjælper med at mindske ardannelsen og hævelsen i lungerne og hjælper dig med at trække vejret bedre.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Pirfenidone axunio

Tag ikke Pirfenidone axunio

- hvis du er allergisk over for pirfenidon eller et af de øvrige indholdsstoffer i Pirfenidone axunio (angivet i punkt 6)
- hvis du tidligere har fået angioødem i forbindelse med brug af pirfenidon. Symptomerne omfatter hævelse af ansigtet, læberne og/eller tungen og kan være forbundet med vejrtrækningsbesvær eller hvæsende vejrtrækning
- hvis du tager et lægemiddel ved navn fluvoxamin (som bruges til at behandle depression og tvangssyndrom (OCD))
- hvis du har svær leversygdom eller leversygdom i sidste stadie
- hvis du har svær nyresygdom eller nyresygdom i sidste stadie, som kræver dialyse.

Hvis noget af ovennævnte gælder for dig, må du ikke tage Pirfenidone axunio. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Pirfenidone axunio

- Du kan blive mere følsom over for sollys (lysfølsomhedsreaktion), når du tager Pirfenidone axunio. Undgå solen (også solarier), mens du tager Pirfenidone axunio. Brug solcreme med

høj faktor hver dag, og tildæk arme, ben og hoved for at mindske udsættelsen for sollys (se pkt. 4: Bivirkninger).

- Du må ikke tage anden medicin som antibiotika af tetracyclintypen (f.eks. doxycyclin), som kan gøre dig mere følsom over for sollys.
- Fortæl det til lægen, hvis du lider af nyreproblemer.
- Fortæl det til lægen, hvis du lider af milde til moderate leverproblemer.
- Hold op med at ryge før og under behandlingen med Pirfenidone axunio. Rygning kan mindske Pirfenidone axunios virkning.
- Pirfenidone axunio kan give svimmelhed og træthed. Vær forsigtig, hvis du deltager i aktiviteter, hvor du skal være vågen og koordineret.
- Pirfenidone axunio kan give vægttab. Din læge skal holde øje med din vægt, mens du tager lægemidlet.
- Der er blevet indberettet tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og lægemiddelreaktion med øget antal eosinofile blodceller (eosinofili) og systemiske symptomer (DRESS) i forbindelse med behandling med pirfenidon. Stop med at tage Pirfenidone axunio, og kontakt straks lægen, hvis du oplever symptomer på de alvorlige hudreaktioner beskrevet i afsnit 4..

Pirfenidone axunio kan forårsage alvorlige leverproblemer og visse tilfælde har været dødelige. Du skal have taget en blodprøve, før du begynder at tage Pirfenidone axunio og hver måned i de første seks måneder og derefter hver tredje måned, mens du tager dette lægemiddel, for at kontrollere om leveren fungerer, som den skal. Det er vigtigt, at du får taget blodprøver jævnlige, så længe du tager Pirfenidone axunio.

Børn og unge

Giv ikke Pirfenidone axunio til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Pirfenidone axunio

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, har gjort det for nylig eller vil tage anden medicin.

Det er især vigtigt, hvis du tager følgende lægemidler, da de kan påvirke Pirfenidone axunios virkning.

Lægemidler, som kan øge Pirfenidone axunios bivirkninger:

- enoxacin (et antibiotikum)
- ciprofloxacin (et antibiotikum)
- amiodaron (bruges til at behandle visse former for hjertesygdom)
- propafenon (bruges til at behandle visse former for hjertesygdom)
- fluvoxamin (bruges til at behandle depression og tvangssyndrom (OCD)).

Lægemidler, som kan gøre Pirfenidone axunios virkning dårligere:

- omeprazol (bruges til at behandle lidelser som fordøjelsesbesvær, opstød)
- rifampicin (et antibiotikum).

Brug af Pirfenidone axunio sammen med mad og drikke

Du må ikke drikke grapefrugtjuice, når du tager dette lægemiddel. Grapefrugt kan forhindre, at Pirfenidone axunio virker rigtigt.

Graviditet og amning

Som en sikkerhedsforanstaltning, foretrækkes det at undgå brugen af Pirfenidone axunio, hvis du er gravid, har planer om at blive gravid eller tror, at du kan være gravid, da de potentielle risici for det ufødte barn ikke er kendte.

Hvis du ammer eller har planer om at amme, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, før du begynder at tage Pirfenidone axunio. Da det ikke vides, om Pirfenidone axunio udskilles i human mælk, vil lægen tale med dig om risici og fordele ved at tage medicinen, mens du ammer, hvis du beslutter dig for det.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du må ikke køre bil eller betjene maskiner, hvis du føler dig svimmel eller træt efter at have taget Pirfenidone axunio.

Pirfenidone axunio indeholder natrium

Pirfenidone axunio indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. det er stort set natriumfrit.

Pirfenidone axunio 534 mg filmoverttrukne tabletter indeholder azofarvestoffer

Pirfenidone axunio kan forårsage allergiske reaktioner.

3. Sådan skal du tage Pirfenidone axunio

Behandling med Pirfenidone axunio bør opstartes og overvåges af en speciallæge med erfaring inden for diagnosen og behandling af IPF.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisninger. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Du får normalt medicinen i stigende doser, nemlig følgende:

- i de første syv dage tager du en dosis på 267 mg (1 gul tablet) tre gange om dagen sammen med mad (i alt 801 mg/dag)
- fra dag 8 til 14 tager du en dosis på 534 mg (2 gule tabletter eller 1 orange tablet) tre gange om dagen sammen med mad (i alt 1.602 mg/dag)
- fra dag 15 og fremefter (vedligeholdelse) tager du en dosis på 801 mg (3 gule tabletter eller 1 brun tablet) tre gange om dagen sammen med mad (i alt 2.403 mg/dag).

Den anbefalede daglige vedligeholdelsesdosis af Pirfenidone axunio er 801 mg (3 gule tabletter eller 1 brun tablet) tre gange om dagen med mad, i alt 2.403 mg/dag.

Tabletterne sluges hele med et glas vand under eller efter et måltid for at mindske risikoen for bivirkninger som kvalme og svimmelhed. Kontakt din læge, hvis symptomerne varer ved.

Nedsættelse af dosis på grund af bivirkninger

Din læge kan beslutte at sætte dosen ned, hvis du får bivirkninger såsom maveproblemer, hudreaktioner på sollys eller solarium eller betydelige leverenzymændringer.

Hvis du har taget for mange Pirfenidone axunio-tabletter

Kontakt straks din læge, apotekspersonalet eller nærmeste skadestue, hvis du har taget flere tabletter, end du skal. Tag medicinen med dig.

Hvis du har glemt at tage Pirfenidone axunio

Hvis du har glemt en dosis, skal du tage den, så snart du husker det. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Der skal være mindst 3 timer mellem hver dosis. Tag ikke flere tabletter per dag end lægen har ordineret til dig.

Hvis du holder op med at tage Pirfenidone axunio

I nogle situationer, kan din læge råde dig til at stoppe med at tage Pirfenidone axunio. Hvis du af en eller anden grund er nødt til at holde op med at tage Pirfenidone axunio i mere end 14 dage efter hinanden, skal din læge starte behandlingen igen med en dosis på 267 mg tre gange dagligt og gradvist øge dosen til 801 mg tre gange dagligt.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Stop med at tage Pirfenidone axunio og søg straks lægehjælp, hvis du bemærker et eller flere af følgende symptomer eller tegn

- Hævelse af ansigtet, læberne og/eller tungen, kløe, nældefeber, vejrtrækningsbesvær eller hvæsende vejrtrækning eller følelse af mathed, hvilket er tegn på angioødem, som er en alvorlig form for allergisk reaktion eller anafylaksi.
- Gulfarvning af øjne eller hud eller mørk urin, eventuelt ledsaget af hudkløe, smerter i øverste højre side af maveområdet (abdomen), tab af appetit, tendens til at bløde eller få blå mærker mere end normalt eller følelse af træthed. Disse bivirkninger kan være tegn på unormal leverfunktion og kan indikere leverskade, som er en ikke almindelig bivirkning ved Pirfenidone axunio.
- Rødlige, ikke-forhøjede eller cirkulære pletter på overkroppen, ofte med centrale vabler, hudafskalning, sår i mund, svælg, næse, kønsorganer og øjne. Disse alvorlige hududslæt kan komme efter feber og influenzalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse).
- Udbredt udslæt, høj legemstemperatur og forstørrede lymfeknuder (lægemiddelfremkaldt overfølsomhed (DRESS-syndrom)).

Andre bivirkninger kan være

Tal med lægen, hvis du får bivirkninger.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- infektioner i hals eller luftveje, som går ned i lungerne, og/eller bihulebetændelse
- kvalme
- maveproblemer som sure opstød, opkastning og følelse af forstoppelse
- diarré
- fordøjelsesbesvær eller dårlig mave
- vægttab
- nedsat appetit
- søvnbesvær
- træthed
- svimmelhed
- hovedpine
- kortåndethed
- hoste
- ømme led/ledsmerter

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- blæreinfektioner
- søvnighed
- smagsændringer
- hedeture
- maveproblemer som oppustethed, mavesmerter og ubehag i maven, halsbrand og luft i maven
- blodprøver kan vise forhøjede leverenzzymer
- hudreaktioner efter at have været ude i solen eller efter brug af solarium
- hudproblemer som kløe i huden, rødme af huden, tør hud, hududslæt
- muskelsmerter
- følelse af svaghed eller mangel på energi
- brystmerter
- solskoldning

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- lave niveauer af natrium i blodet. Dette kan medføre hovedpine, svimmelhed, forvirring, svaghed, muskelkramper eller kvalme og opkast.
- blodprøver kan vise nedsat antal hvide blodlegemer.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på flaskens etiket, blister og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Pirfenidone axunio indeholder:

267 mg tablet

Aktivt stof: pirfenidon. En filmovertrukket tablet indeholder 267 mg pirfenidon.

Øvrige indholdsstoffer: Mannitol, croscarmellosenatrium, povidon, mikrokrystallinsk cellulose, kolloid vandfri silica, natriumstearylfumarat

Filmovertrækket består af: Polyvinylalkohol delvist hydrolyseret (E1203), titandioxid (E171), makrogol (E1521), talkum (E553b) og gul jernoxid (E172).

534 mg tablet

Aktivt stof: pirfenidon. En filmovertrukket tablet indeholder 534 mg pirfenidon.

Øvrige indholdsstoffer: Mannitol, croscarmellosenatrium, povidon, mikrokrystallinsk cellulose, kolloid vandfri silica, natriumstearylfumarat

Filmovertrækket består af: Polyvinylalkohol delvist hydrolyseret (E1203), titandioxid (E171), makrogol (E1521), talkum (E553b) og sunset yellow FCF aluminium lake (E110).

801 mg tablet

Aktivt stof: pirfenidon. En filmovertrukket tablet indeholder 801 mg pirfenidon.

Øvrige indholdsstoffer: Mannitol, croscarmellosenatrium, povidon, mikrokrystallinsk cellulose, kolloid vandfri silica, natriumstearylfumarat

Filmovertrækket består af: Polyvinylalkohol delvist hydrolyseret (E1203), titandioxid (E171), makrogol (E1521), talkum (E553b), rød jernoxid (E172) og sort jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

267 mg tablet

Pirfenidone axunio 267 mg filmovertrukne tabletter er gule, ovale, bikonvekse filmovertrukne tabletter præget med "LP2" på den ene side og jævne på den anden side.

Pirfenidone axunio 267 mg filmovertrukne tabletter fås i en flaskepakning indeholdende en flaske med 90 filmovertrukne tabletter, i blisterpakninger indeholdende 63 eller 252 filmovertrukne tabletter og i perforeret enkeltdosisblisterpakninger indeholdende 63x1 eller 252 x 1 filmovertrukket tablet.

534 mg tablet

Pirfenidone axunio 534 mg filmovertrukne tabletter er orangefarvede, ovale, bikonvekse filmovertrukne tabletter præget med "LP5" på den ene side og jævne på den anden side.

Pirfenidone axunio 534 mg filmovertrukne tabletter fås i blisterpakninger indeholdende

252 filmovertrukne tabletter og i perforeret enkeltdosisblisterpakninger indeholdende 252 x 1 filmovertrukket tablet.

801 mg tablet

Pirfenidone axunio 801 mg filmovertrukne tabletter er brune, ovale, bikonvekse filmovertrukne tabletter præget med "LP8" på den ene side og jævne på den anden side.

Pirfenidone axunio 801 mg filmovertrukne tabletter fås i en flaskepakning indeholdende en flaske med 90 tabletter, i blisterpakninger indeholdende 63, 84 eller 252 filmovertrukne tabletter og i perforeret enkeltdosisblisterpakninger indeholdende 63x1, 84x1 eller 252 x 1 filmovertrukket tablet.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om Pirfenidone axunio på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.