

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pirfenidone axunio 267 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Pirfenidone axunio 534 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Pirfenidone axunio 801 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 267 mg pirfenidooni.
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 534 mg pirfenidooni.
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 801 mg pirfenidooni.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Pirfenidone axunio 267 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased, ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimeerükis „LP2“ ja teine külg on sile, mõõtmatega ligikaudu 13,2 x 6,4 mm.

Pirfenidone axunio 534 mg õhukese polümeerikattega tabletid on oranžid, ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimeerükis „LP5“ ja teine külg on sile, mõõtmatega ligikaudu 16,1 x 8,1 mm.

Pirfenidone axunio 801 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pruunid, ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimeerükis „LP8“ ja teine külg on sile, mõõtmatega ligikaudu 20,1 x 9,4 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pirfenidone axunio on näidustatud idiopaatilise kopsufibroosi raviks täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Pirfenidone axunioiga peab alustama ja kontrollima idiopaatilise kopsufibroosi diagnoosimises ja ravis kogenud eriarst.

Annustamine

Täiskasvanud

Ravi alustamisel tuleb annust 14 päeva jooksul tiitrida soovitatava ööpäevase annuseni 2403 mg ööpäevas järgnevalt:

- 1...7. päev: 267 mg annus manustatuna 3 korda ööpäevas (801 mg ööpäevas)
- 8...14. päev: 534 mg annus manustatuna 3 korda ööpäevas (1602 mg ööpäevas)
- Alates 15. päevast: 801 mg annus manustatuna 3 korda ööpäevas (2403 mg ööpäevas)

Pirfenidone axunioi soovitatav ööpäevane säilitusannus on 801 mg kolm korda ööpäevas koos toiduga, kokku 2403 mg ööpäevas.

Ühelgi patsiendil ei soovitata võtta suuremaid annuseid kui 2403 mg ööpäevas (vt lõik 4.9).

Patsientidel, kellel jääb pirfenidoon võtmata vähemalt 14 järjestikusel päeval, tuleb ravi alustada uuesti, korrates 2-nädalast tiitrimisskeemi täieliku soovitusliku ööpäevase annuseni.

Kui ravi katkeb vähem kui 14 järjestikuseks päevaks, võib ilma tiitrimata jätkata varasema soovitusliku ööpäevase annuse võtmist.

Annuse kohandamine ja muud ohutu kasutamise kaalutlused

Gastrointestinaalsed häired

Kui patsientidel ilmneb ravi talumatus tingituna gastrointestinaalsetest kõrvaltoimetest, tuleb neile korrata nõuannet võtta ravimit koos toiduga. Kui sümptomid püsivad, võib pirfenidooni annust vähendada koos toiduga võetava 267...534 mg-ni kaks kuni kolm korda ööpäevas, mis vastavalt taluvusele suurendatakse uuesti soovitusliku ööpäevase annuseni. Kui sümptomid jätkuvad, võib patsientidel soovitada ravi üheks kuni kaheks nädalaks katkestada, et sümptomid saaksid leeveneda.

Fotosensitiivsusreaktsioon või lööve

Kui patsientidel ilmneb kerge kuni mõõdukas fotosensitiivsusreaktsioon või lööve, tuleb neile meelde tuletada, et nad kasutaksid iga päev päikesekaitsekreemi ja väldiks otsest päikesevalgust (vt lõik 4.4). Pirfenidooni annust võib vähendada 801 mg-ni ööpäevas (267 mg 3 korda ööpäevas). Kui lööve kestab üle 7 päeva, tuleb pirfenidooni kasutamine 15 päevaks katkestada ja seejärel suurendada annust järk-järgult soovitusliku ööpäevase annuseni nagu ravi alguses.

Kui patsientidel ilmneb raske fotosensitiivsusreaktsioon või lööve, tuleb neile soovitada ravi lõpetada ja pöörduda arsti poole (vt lõik 4.4). Pärast lööbe kadumist võib hakata pirfenidooni uuesti kasutama ja arsti äranägemisel suurendada annust järk-järgult soovitusliku ööpäevase annuseni.

Maksafunktsioon

Kuialaniini ja/või aspartaadi aminotransferaaside (ALAT/ASAT) aktiivsus on oluliselt tõusnud koos bilirubiini kontsentratsiooni suurenemisega või ilma selleta, tuleb pirfenidooni annust kohandada või ravi katkestada vastavalt lõigus 4.4 juhisteile.

Patsientide erirühmad

Eakad

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole annust vaja kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' klassid A ja B) patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Osadel kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel võib pirfenidooni kontsentratsioon plasmas siiski suurened, mille tõttu tuleb olla ettevaatlik pirfenidooni kasutamisel selles patsiendirühmas. Pirfenidoon ei tohi kasutada raske maksakahjustuse või lõppstaadiumis maksahaigusega patsientide raviks (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka neerukahjustusega (CrCl 30...50 ml/min) patsientide puhul peab pirfenidooni kasutama ettevaatusega. Pirfenidooni ei tohi kasutada raske neerukahjustusega (CrCl < 30 ml/min) ega lõppstaadiumis oleva neeruhaigusega patsientidel, kes vajavad dialüüsravi (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Lapsed

Puudub pirfenidooni asjakohane kasutus lastel idiopaatilise kopsufibroosi näidustusel.

Manustamisviis

Pirfenidone axunio on suukaudseks kasutamiseks. Tabletid tuleb tervelt koos veega alla neelata ning võtta koos toiduga, et vähendada iivelduse ja pearingluse tekkimise tõenäosust (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Varasem pirfenidooni kasutamisel tekkinud angioödeem (vt lõik 4.4).
- Samaaegne fluvoksamiini kasutamine (vt lõik 4.5).

- Raske maksakahjustus või lõppstaadiumis maksahaigus (vt lõigud 4.2 ja 4.4).
- Raske neerukahjustus (CrCl < 30 ml/min) või lõppstaadiumis olev neeruhaigus, mis vajab dialüüsravi (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksafunktsioon

pirfenidooniga ravitud patsientidel on sageli teatatud aminotransferaaside aktiivsuse suurenemisest. Maksafunktsiooni analüüse (ALAT, ASAT ja bilirubiin) tuleb teha enne ravi alustamist pirfenidooniga, esimese 6 kuu jooksul iga kuu aja tagant ja hiljem iga 3 kuu tagant (vt lõik 4.8).

Kui patsiendil suureneb pärast ravi algust pirfenidooniga aminotransferaaside aktiivsus > 3...< 5 x üle referentsvahemiku ülemise piiri ilma bilirubiinisalduse suurenemiseta ja ilma ravimist tingitud maksakahjustuse sümptomite või nähtudeta, tuleb välistada suurenemise muud võimalikud põhjused ja patsienti hoolikalt jälgida. Kaaluda tuleb teiste maksale toksiliste ravimite kasutamise lõpetamist. Kui on kliiniliselt asjakohane, tuleb pirfenidooni annust vähendada või ravi katkestada. Kui maksafunktsiooni analüüsides väärtused on jälle normaalsed, võib taluvuse korral pirfenidooni annust järk-järgult suurendada soovitatava ööpäevase annuseni.

Ravimist tingitud maksakahjustus

Aeg-ajalt olid ASAT-i ja ALAT-i aktiivsuse suurenemised seotud samaaegse bilirubiinisalduse suurenemisega. Turuletulekujärgselt on teatatud ravimist tingitud raske maksakahjustuse juhtudest, sealhulgas üksikutest surmlõppega juhtudest (vt lõik 4.8).

Lisaks soovitatavale maksafunktsiooni analüüsides regulaarsele jälgimisele tuleb patsientidele, kelle poolt teatatud sümptomid, sealhulgas väsimus, isutus, ebamugavustunne paremal pool ülakõhus, tume uriin või ikterus, võivad viidata maksakahjustusele, kiiresti teha kliiniline hindamine ja maksafunktsiooni testid.

Kui patsiendil suureneb aminotransferaaside aktiivsus > 3...< 5 x üle referentsvahemiku ülemise piiri ja sellega kaasnevad hüperbilirubineemia või maksakahjustusele viitavad kliinilised nähud või sümptomid, tuleb Pirfenidone pirfenidooni kasutamine alaliselt lõpetada ja patsiendi ravi ei tohi uuesti alustada.

Kui patsiendil suureneb aminotransferaaside aktiivsus ≥ 5 x üle referentsvahemiku ülemise piiri, tuleb pirfenidooni kasutamine alaliselt lõpetada ja patsiendi ravi ei tohi uuesti alustada.

Maksakahjustus

Mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' klass B) patsientidel suurenes pirfenidooni ekspositsioon 60% võrra. Pirfenidooni suurenenud ekspositsiooni võimalust arvesse võttes tuleb olla ettevaatlik selle kasutamisel olemasoleva kerge kuni mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' klassid A ja B) patsientidel. Patsiente tuleb toksilisuse märkide osas hoolikalt jälgida, eriti kui nad võtavad samal ajal teadaolevat CYP1A2 inhibiitorit (vt lõigud 4.5 ja 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole pirfenidooni kasutamist uuritud ja need patsiendid ei tohi pirfenidooni kasutada (vt lõik 4.3).

Fotosensitiivsusreaktsioon või lööve

Ravi ajal pirfenidooniga tuleb vältida või minimeerida vahetut kokkupuudet otsese päikesevalgusega (sh solaariumivalgusega). Patsientidele tuleb soovitada kasutada iga päev päikesekaitsekreemi, kanda päikese eest varjavaid riideid ja mitte kasutada muid meditsiinitooteid, mis teadaolevalt põhjustavad fotosensitiivsust. Patsientidele tuleb anda korraldus teatada arstile fotosensitiivsusreaktsiooni ja lööbe sümptomitest. Raskeid fotosensitiivsusreaktsioone esineb harva. Fotosensitiivsusreaktsiooni või lööbe korral võib nii kerge- kui ka raskekujulistel juhtudel olla vaja annust kohandada või ravi ajutiselt katkestada (vt lõik 4.2).

Masked nahareaktsioonid

Turuletulekujärgselt on seoses pirfenidooni kasutamise teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS), toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN) ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioonist (DRESS), mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga. Kui tekivad neile reaktsioonidele viitavad nähud ja sümptomid, tuleb Pirfenidone axunioi kasutamine otsekohe lõpetada. Kui patsiendil on pirfenidooni kasutamisel tekkinud SJS, TEN või eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS), tuleb ravi Pirfenidone axunioiga jäädavalt lõpetada ja seda ei tohi taas alustada.

Angioödeem/anafülaksia

Pirfenidooni turuletulekujärgsel kasutamisel on ravimit seostatud (mõnikord tõsiste) angioödeemi, näiteks näo, huulte ja/või keeleturse juhtudega, millega võivad kaasneda hingamisraskus või vilistav hingamine. Samuti on teatatud anafülaktilistest reaktsioonidest. Seetõttu tuleb patsientidel, kellel tekivad pärast pirfenidooni manustamist angioödeemi või raskete allergiliste reaktsioonide nähud või tunnused, ravi kohe katkestada. Angioödeemiga või raskete allergiliste reaktsioonidega patsiente tuleb ravida vastavate juhiste kohaselt. Pirfenidooni ei tohi kasutada patsientidel, kellel on tekkinud pirfenidooni tõttu angioödeem või ülitundlikkus (vt lõik 4.3).

Pearinglus

Pirfenidooni võtvatel patsientidel on kirjeldatud pearinglust. Sel põhjusel peavad patsiendid enne vaimset erksust või head koordinatsiooni nõudvate tegevuste alustamist välja selgitama, kuidas nad reageerivad ravimile (vt lõik 4.7). Kliinilistes uuringutes esines pearinglust enamasti üksikjuhtudena ja enamasti oli see mööduv; kestuse mediaanväärtus oli 22 päeva. Kui pearinglus ei leevene või süveneb, võib olla põhjendatud pirfenidooni annust kohandada või isegi ravi lõpetada.

Väsimus

Pirfenidooni võtvatel patsientidel on kirjeldatud väsimust. Sel põhjusel peavad patsiendid enne vaimset erksust või head koordinatsiooni nõudvate tegevuste alustamist välja selgitama, kuidas nad reageerivad ravimile (vt lõik 4.7).

Kehakaalu langus

Pirfenidooni võtvatel patsientidel on kirjeldatud kehakaalu langust (vt lõik 4.8). Arstid peavad jälgima patsiendi kehakaalu ja vajaduse korral, kui ilmneb kliiniliselt oluline kaalulangus, julgustama patsienti suurendama oma toidu energiasisaldust.

Hüponatreemia

Pirfenidooniga ravitud patsientidel on teatatud hüponatreemiast (vt lõik 4.8). Kuna hüponatreemia sümptomid võivad olla tagasihoidlikud ja kaasuvate haiguste poolt varjatud, on soovitatav vastavate laboratoorsete näitajate regulaarne jälgimine, eriti kui esinevad sellele viitavad nähud ja sümptomid, nagu iiveldus, peavalu või pearinglus.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukese polümeerikattega tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Pirfenidone axunio 534 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ravim sisaldab asovärvaineid, mis võivad tekitada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ligikaudu 70...80% pirfenidoonist metaboliseeritakse CYP1A2 kaudu ning vähesel määral muude CYP-isoensüümide, sh CYP2C9, 2C19, 2D6 ja 2E1 kaudu.

Greibimahla tarbimisega kaasneb CYP1A2 inhibeerimine ja pirfenidoonravi ajal tuleb seda vältida.

Fluvoksamiin ja CYP1A2 inhibiitorid

Pirfenidooni ja fluvoksamiini (tugev CYP1A2 inhibiitor, millel on inhibeeriv toime ka teistele CYP-isoensüümidele (CYP2C9, 2C19 ja 2D6)) koos manustamisel suurenes I faasi uuringus mittesuitsetajatel pirfenidooni ekspositsioon 4 korda.

Pirfenidoon on vastunäidustatud samal ajal fluvoksamiini kasutavatele patsientidele (vt lõik 4.3). Enne ravi alustamist pirfenidooniga tuleb fluvoksamiini kasutamine lõpetada ja vältida selle kasutamist ravi ajal, sest see vähendab pirfenidooni eliminatsiooni. Pirfenidooniravi ajal tuleb vältida muid ravimeid, mis inhibeerivad nii CYP1A2 kui ka vähemalt ühte muud pirfenidooni metabolismis osalevat CYP-isoensüümi (nt CYP2C9, 2C19 ja 2D6).

In vitro ja in vivo ekstrapolatsioonid näitavad, et tugevatoimelised ja selektiivsed CYP1A2 inhibiitorid (nt enoksatsiin) omavad potentsiaali suurendada pirfenidooni toimet ligikaudu 2 kuni 4 korda. Kui pirfenidooni kasutamist samaaegselt CYP1A2 inhibiitoriga ei ole võimalik vältida, tuleb pirfenidooni annust vähendada 801 mg-ni ööpäevas (267 mg kolm korda ööpäevas). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida erakorralist sekkumist vajavate kõrvaltoimete suhtes, mis on seotud pirfenidooni raviga. Vajadusel katkestada ravi pirfenidooniga (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Pirfenidooni ja 750 mg tsiprofloksatsiini (mõõdukas CYP1A2 inhibiitor) samaaegsel koosmanustamisel suurenes pirfenidooni ekspositsioon 81%. Kui tsiprofloksatsiini annuses 750 mg kaks korda ööpäevas ei ole võimalik vältida, tuleb vähendada pirfenidooni annust kuni 1602 mg-ni ööpäevas (534 mg kolm korda ööpäevas). Kui tsiprofloksatsiini kasutatakse annuses 250 mg või 500 mg üks või kaks korda ööpäevas, tuleb pirfenidooni kasutada ettevaatusega.

Muude mõõdukate CYP1A2 inhibiitoritega (nt amiodaroon, propafenoon) ravitavatel patsientidel tuleb pirfenidooni kasutada ettevaatusega.

Eriti ettevaatlik tuleb olla CYP1A2 inhibiitorite samaaegsel kasutamisel koos pirfenidooni metabolismis osaleva vähemalt ühe muu CYP-isoensüümi, nagu CYP2C9 (nt amiodaroon, flukonasool), 2C19 (nt klooramfenikool) ja 2D6 (nt fluoksetiin, paroksetiin), tugeva inhibiitoriga.

Sigaretisuitsetamine ja ensüümi CYP1A2 indutseerivad ained

Ühes I faasi koostoimeuuringus hinnati sigaretisuitsetamise (ensüümi CYP1A2 indutseerija) mõju pirfenidooni farmakokineetikale. Pirfenidooni ekspositsioon oli suitsetajatel 50% mittesuitsetajatel täheldatust. Suitsetamine võib suurendada maksaensüümide produktsiooni, mille tõttu võib kiirenedada ravimi elimineerimine ja väheneda ekspositsioon. Tugevate ensüümi CYP1A2 indutseerivate ainete samaaegset kasutamist, sh suitsetamist, tuleb vältida pirfenidooniga ravimise ajal, sest on täheldatud seost sigaretisuitsetamise ja CYP1A2 indutseeriva toime vahel. Pirfenidooniga ravi ajal ja enne seda tuleb patsiente julgustada tugevate ensüümi CYP1A2 indutseerivate ainete kasutamist lõpetama ja suitsetamisest loobuma.

Mõõdukate ensüümi CYP1A2 indutseerivate ainete korral (nt omeprasool) võib samaaegne kasutamine teoreetiliselt põhjustada pirfenidooni plasmakontsentratsiooni vähenemist.

Samaaegne kasutamine koos muude ravimitega, mis tugevalt indutseerivad nii ensüümi CYP1A2 kui ka muid pirfenidooni metabolismis osalevaid CYP-isoensüüme (nt rifampitsiin), võib põhjustada pirfenidooni plasmakontsentratsiooni olulist vähenemist. Kui võimalik, tuleb selliste ravimite kasutamist vältida.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Pirfenidooni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Loomkatsetes on täheldatud, et pirfenidoon ja/või selle metaboliidid läbivad platsenta, mille tõttu on olemas tõenäosus, et pirfenidoon ja/või selle metaboliidid kogunevad lootevedelikku.

Suurte annuste korral (≥ 1000 mg ööpäevas) pikenes rottidel tiinus ja vähenes loote elujõulisus. Ettevaatusena on parem vältida pirfenidooni kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas pirfenidoon või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Kätesaadavad farmakokineetikaandmed loomadel näitavad pirfenidooni ja/või selle metaboliitide eritumist rinnapiima ning tõenäosust, et pirfenidoon ja/või selle metaboliidid kogunevad piima (vt lõik 5.3). Riski rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi lõpetamine tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu emale.

Fertiilsus

Prekliinilistes uuringutes ei täheldatud kõrvaltoimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pirfenidoon võib põhjustada pearinglust ja väsimust, mis võivad mõõdukalt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Seetõttu peavad patsiendid nimetatud sümptomite korral olema ettevaatlikud autojuhtimisel või masinate käsitlemisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kliinilises uuringus, milles võrreldi pirfenidooni 2403 mg ööpäevast annust platseeboga, teatati kõige sagedamini järgmistest kõrvaltoimetest: iiveldus (32,4% versus platseebo 12,2%), lööve (26,2% versus 7,7%), kõhulahtisus (18,8% versus 14,4%), väsimus (18,5% versus 10,4%), düspepsia (16,1% versus 5,0%), söögiisu vähenemine (20,7% versus 8,0%), peavalu (10,1% versus 7,7%) ja fotosensitiivsusreaktsioon (9,3% versus 1,1%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Pirfenidooni ohutust hinnati kliinilistes uuringutes, kus osales 1650 vabatahtlikku ja patsienti. Rohkem kui 170 patsienti uuriti avatud uuringutes rohkem kui viie aasta jooksul ja mõnda neist kuni 10 aasta jooksul.

Tabelis 1 on loetletud kõrvaltoimed, mida teatati kolmes kombineeritud III faasi keskses uuringus osalenud ja pirfenidooni soovitatavas annuses 2403 mg ööpäevas saanud 623 patsiendil sagedusega $\geq 2\%$. Tabelis 1 on loetletud ka turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside järgi ja igas esinemissageduse rühmas (väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)) on need loetletud raskuse vähenemise järjekorras.

Tabel 1 Kõrvaltoimed organsüsteemi klasside ja MedDRA esinemissageduste järgi	
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	ülemiste hingamisteede infektsioonid
Sage	kuseteede infektsioonid
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Aeg-ajalt	agranulotsütoos ¹
Immuunsüsteemi häired	
Aeg-ajalt	angioödeem ¹
Teadmata	anafülaksia ¹
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	kehakaalu langus; söögiisu vähenemine

Tabel 1 Kõrvaltoimed organsüsteemi klasside ja MedDRA esinemissageduste järgi	
Aeg-ajalt	hüponatreemia ¹
Psühhiaatrilised häired	
Väga sage	unetus
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	peavalu; pearinglus
Sage	somnolentsus; düsgeusia; letargia
Vaskulaarsed häired	
Sage	kuumahood
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	düsnoe; köha
Sage	rögaeritusega köha
Seedetrakti häired	
Väga sage	düspepsia; iiveldus; kõhulahtisus; gastroösofageaalne reflukshaigus; oksendamine; kõhukinnisus
Sage	gaaside kogunemine; ebamugavustunne kõhus; kõhuvalu; valu ülakõhus; ebamugavustunne maos; gastriit; kõhupuhitus
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	ALAT-i suurenenud väärtus; ASAT-i suurenenud väärtus; gammaglutamüültransferaasi suurenenud väärtus
Aeg-ajalt	seerumi üldbilirubiini sisalduse suurenemine koos ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemisega ¹ ; ravimist tingitud maksakahjustus ²
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	lööve
Sage	fotosensitiivsusreaktsioon; kihelus; erütem; nahakuivus; erütematoosne lööve; makulaarne lööve; pruriitiline lööve
Teadmata	Stevensi-Johnsoni sündroom ¹ , toksiline epidermaalne nekrolüüs ¹ , eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS) ¹
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	artralgia
Sage	müalgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	väsimus
Sage	asteenia; mittekardiaalne valu rindkeres
Vigastused, mürgistused ja protseduuri tüsistused	
Sage	päikesepõletus

1. Tuvastati turustamisjärgse järelevalve kaudu (vt lõik 4.4)
2. Turuletulekujärgse järelevalve jooksul on teatatud ravimist tingitud maksakahjustuse rasketest juhtudest, sealhulgas teated surmlõppega juhtudest (vt lõigud 4.3, 4.4).

Idiopaatilise kopsufibroosi (*idiopathic pulmonary fibrosis*, IPF) liidetud kliiniliste uuringute ekspositsiooni järgi kohandatud analüüsid kinnitasid, et pirfenidooni ohutus ja talutavus kaugelearenenud haigusega IPF patsientidel (n = 366) on kooskõlas mitte-kaugelearenenud haigusega IPF patsientidel (n = 942) tuvastatuga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Söögiisu vähenemine

Oluliste kliiniliste uuringute kestel olid vähenenud söögiisu juhud täielikult ravitavad ja üldjuhul märkimisväärseid tagajärgi ei olnud. Aeg-ajalt esines vähenenud söögiisu juhtudega seoses märkimisväärne kehakaalu langus ja vajalik oli meditsiiniline sekkumine.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kohta on kliinilist teavet vähe. Tervetele täiskasvanud vabatahtlikele anti 12 päeva jooksul annust järk-järgult suurendades kokku kuni 4806 mg pirferidooni ööpäevas, manustatuna kuue 267 mg kapslina kolm korda ööpäevas. Kõrvaltoimed olid kerged, mööduvad ja kooskõlas pirfenidooni kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimetega.

Üleannustamise kahtlustuse korral tuleb anda toetavat ravi, sealhulgas jälgida elutähtsaid näitajaid ja hoolikalt jälgida patsiendi kliinilist seisundit.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, teised immunosupressandid, ATC-kood: L04AX05

Pirfenidooni toimemehhanism ei ole lõplikult välja selgitatud. Olemasolevad andmed näitavad siiski, et kopsufibroosi (bleomütsiinist ja transplantaadist põhjustatud fibroos) *in vitro* süsteemides ja loomudelites on pirfenidoonil nii antifibrootiline kui ka põletikuvastane toime.

Idiopaatiline kopsufibroos on krooniline fibrootiline ja põletikuline kopsuhaigus, mille kulgu mõjutavad proinflammatoorsete tsütokiinide, sealhulgas tuumorinekroosifaktor alfa (TNF- α) ja interleukiin-1-beeta (IL-1 β) süntees ja vabanemine. On näidatud, et pirfenidoon vähendab põletikurakkude kogunemist reaktsioonina mitmesugustele stiimulitele.

Pirfenidoon vähendab fibroblastide proliferatsiooni, fibroosiga seotud valkude ja tsütokiinide teket ning ekstratsellulaarse maatriksi biosünteesi ja akumulatsioonireaktsioonina tsütokiinide kasvuteguritele, näiteks transformeerivale β -kasvutegurile (TGF- β) ja trombotsüütidest pärinevale kasvutegurile (PDGF).

Kliiniline efektiivsus

Pirfenidooni kliinilist efektiivsust idiopaatilise kopsufibroosiga patsientidel on uuritud neljas mitme keskusega III faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Kolm III faasi uuringut (PIPF-004, PIPF-006 ja PIPF-016) olid rahvusvahelised ja üks (SP3) toimus Jaapanis.

Uuringutes PIPF-004 ja PIPF-006 võrreldi ravi pirfenidooni annusega 2403 mg ööpäevas platseeboraviga. Uuringud olid ülesehituselt peaaegu samad, väiksed erinevused olid ainult PIPF-004 uuringus, milles oli ka vahepealse annusega rühm (1197 mg ööpäevas). Mõlemas uuringus manustati ravimit kolm korda ööpäevas vähemalt 72 nädala jooksul. Mõlemas uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks see, kui palju muutus eeldatav forsseeritud vitaalkapatsiteet (FVC) protsentides algtasemest kuni 72. nädalani. Liidetud PIPF-004 ja PIPF-006 populatsioonis, mis hõlmas kokku 692 patsienti, keda raviti annusega 2403 mg ööpäevas, oli eeldatava FVC protsentuaalse algväärtuse mediaan pirfenidooni rühmas 73,9% ja platseeborühmas 72,0% (vahemik vastavalt 50...123% ja 48...138%) ning eeldatava süsinikmonooksiidi difusioonikapatsiteedi (*Carbon Monoxide Diffusing Capacity*, DL_{co}) protsentuaalse algväärtuse mediaan pirfenidooni rühmas 45,1% ja platseeborühmas

45,6% (vahemik vastavalt 25...81% ja 21...94%). Uuringu PIPF-004 alguses oli 2,4%-l pirfenidooni rühmas ja 2,1%-l platseeborühmas eeldatav FVC protsentides alla 50% ja/või eeldatav DL_{CO} protsentides alla 35%. Uuringu PIPF-006 alguses oli 1,0%-l pirfenidooni rühmas ja 1,4%-l platseeborühmas eeldatav FVC protsentides alla 50% ja/või eeldatav DL_{CO} protsentides alla 35%.

Uuringus PIPF-004 vähenes pirfenidooni saanud patsientidel (n = 174) eeldatav FVC protsentides 72. ravinädalaks algtasemega võrreldes oluliselt vähem kui platseebot saanud patsientidel (n = 174; p = 0,001, astakteisendustega kovariatsioonanalüüs). Ravi pirfenidooniga vähendas ka oluliselt eeldatava FVC protsendi vähenemist algtasemelt 24. nädalal (p = 0,014), 36. nädalal (p < 0,001), 48. nädalal (p < 0,001) ja 60. nädalal (p < 0,001). 72. nädalaks ilmnis eeldatava FVC protsendi $\geq 10\%$ vähenemine algtasemest (surma riski näitav lävi idiopaatilise kopsufibroosi korral) 20% pirfenidooni saanud patsientidel ja 35% platseebot saanud patsientidel (tabel 2).

Tabel 2 Kategoriliselt hinnatud eeldatava FVC protsendi muutus algtasemest 72. nädalani uuringus PIPF-004		
	Pirfenidoon 2403 mg ööpäevas (n = 174)	Platseebo (n = 174)
$\geq 10\%$ vähenemine või surm või kopsutransplantaat	35 (20%)	60 (34%)
Vähem kui 10% vähenemine	97 (56%)	90 (52%)
Vähenemist ei ole (FVC muutus > 0%)	42 (24%)	24 (14%)

Ehkki eelmääratud astakteisendustega kovariatsioonanalüüs ei näidanud, et 6 minuti kõndimistestis (6MWT) läbitud kauguse algtasemest vähenemine oleks platseebot ja pirfenidooni saanud patsientidel 72. nädalal olnud erinev, näitas *ad hoc*-analüüs, et 6MWT kaugus vähenes ≥ 50 m võrra 37% pirfenidooni saanud patsientidel ja 47% platseebot saanud patsientidel uuringus PIPF-004.

Uuringus PIPF-006 ei vähendanud pirfenidooniga ravimine (n = 171) eeldatava FVC protsendi vähenemist algtasemest 72. nädalaks võrreldes platseeboga (n = 173; p = 0,501). Ravi pirfenidooniga vähendas siiski eeldatava FVC protsendi vähenemist algtasemelt 24. nädalal (p < 0,001), 36. nädalal (p = 0,011) ja 48. nädalal (p = 0,005). 72. nädalaks ilmnis FVC $\geq 10\%$ vähenemine algtasemest 23% pirfenidooni saanud patsientidel ja 27% platseebot saanud patsientidel (tabel 3).

Tabel 3 Kategoriliselt hinnatud eeldatava FVC protsendi muutus algtasemest 72. nädalani uuringus PIPF-006		
	Pirfenidoon 2403 mg ööpäevas (n = 171)	Platseebo (n = 173)
$\geq 10\%$ vähenemine või surm või kopsutransplantaat	39 (23%)	46 (27%)
Vähem kui 10% vähenemine	88 (52%)	89 (51%)
Vähenemist ei ole (FVC muutus > 0%)	44 (26%)	38 (22%)

Uuringus PIPF-006 vähenes 6MWT kaugus algtasemest 72. nädalaks oluliselt vähem kui platseebo korral (p < 0,001, astakteisendustega kovariatsioonanalüüs). Peale selle näitas *ad hoc*-analüüs, et 6MWT kaugus vähenes ≥ 50 m võrra 33% pirfenidooni saanud patsientidel ja 47% platseebot saanud patsientidel uuringus PIPF-006.

PIPF-004 ja PIPF-006 elulemuse koondanalüüsis oli 2403 mg ööpäevas pirfenidooni saanud rühmas suremus 7,8% ja platseebot saanud rühmas 9,8% (riskitiheduste suhe 0,77 (95% usaldusvahemik 0,47...1,28)).

Uuringus PIPF-016 võrreldi ravi pirfenidooniga 2403 mg ööpäevas platseeboga. Ravi manustati kolm korda päevas 52 nädala jooksul. Esmane tulemusnäitaja oli eeldatava FVC protsendi muutus

algtasemega võrreldes 52. nädalaks. Kokku 555 patsiendil olid mediaanne algtaseme eeldatav FVC ja %DL_{CO} vastavalt 68% (vahemik: 48...91%) ja 42% (vahemik: 27...170%). 2% patsientidest oli algtaseme eeldatav FVC protsentides alla 50% ning 21% patsientidest oli algtaseme eeldatav DL_{CO} protsentides alla 35%.

Uuringus PIPF-016 eeldatava FVC protsendi langus algtasemega võrreldes 52. nädalaks pirfenidooni kasutanud patsientidel (N = 278) oluliselt vähenes võrreldes platseebot kasutanud patsientidega (N = 277; p < 0,000001, astakteisendustega kovariatsioonanalüüs). Ravi pirfenidooniga vähendas oluliselt eeldatava FVC protsendi langust algtasemega võrreldes ka 13. (p < 0,000001), 26. (p < 0,000001) ja 39. nädalaks (p = 0,000002). 52. nädalaks täheldati eeldatava FVC protsendi langust algtasemega võrreldes $\geq 10\%$ või surma 17%-l pirfenidooni kasutanud patsientidest võrreldes 32%-ga platseebot kasutanud patsientidest (tabel 4).

Tabel 4 Kategoriliselt hinnatud eeldatava FVC protsendi muutus algtasemest 52. nädalani uuringus PIPF-016		
	Pirfenidoon 2403 mg ööpäevas (N = 278)	Platseebo (N = 277)
$\geq 10\%$ vähenemine või surm	46 (17%)	88 (32%)
Vähem kui 10% vähenemine	169 (61%)	162 (58%)
Vähenemist ei ole (FVC muutus > 0%)	63 (23%)	27 (10%)

6MWT kauguse vähenemine algtasemest 52. nädalani vähenes uuringus PIPF-016 pirfenidooni kasutanud patsientidel oluliselt võrreldes platseebot kasutanud patsientidega (p = 0,036, astakteisendustega kovariatsioonanalüüs); 26%-l pirfenidooni kasutanud patsientidest vähenes 6MWT kaugus ≥ 50 m võrreldes 36%-ga platseebot kasutanud patsientidest.

Uuringute PIPF-016, PIPF-004 ja PIPF-006 eelnevalt määratletud koondanalüüsis 12. kuul oli pirfenidooni 2403 mg ööpäevas kasutanud rühmal suurem kõikidel põhjustel oluliselt väiksem (3,5%, 22 patsienti 623-st) võrreldes platseeboga (6,7%, 42 patsienti 624-st), mille tulemusena vähenes kõikidel põhjustel suuremuse risk esimese 12 kuuga 48% [riskitiheduste suhe 0,52 (95% usaldusvahemik, 0,31...0,87), p = 0,0107, logaritmiline astaktest].

Jaapani patsientidega toimunud uuringus (SP3) võrreldi pirfenidooni 1800 mg ööpäevast annust (kaalu alusel normaliseerituna võrdub 2403 mg-ga ööpäevas uuringutes PIPF-004 ja 006 vaadeldud Ameerika Ühendriikide ja Euroopa populatsioonides) platseeboga (vastavalt n = 110 ja n = 109). Pirfenidooniga ravimine vähendas oluliselt vitaalkapatsiteedi (VC) vähenemist 52. nädalaks (esmane tulemusnäitaja) võrreldes platseeboga ($-0,09 \pm 0,02$ l ja $-0,16 \pm 0,02$ l; p = 0,042).

Kaugelearenenud kopsufunktsiooni halvenemisega IPF patsiendid

Uuringute PIPF-004, PIPF-006 ja PIPF-016 liidetud *post-hoc* analüüside põhjal kaugelearenenud IPF-iga patsientide populatsioonis (n = 170), kelle FVC algväärtus oli < 50% ja/või DL_{CO} algväärtus < 35%, oli FVC aastane vähenemine pirfenidooni saanud patsientidel (n = 90) -150,9 ml ja platseebot saanud patsientidel (n = 80) -277,6 ml.

Toetavas 52-nädalases IIb faasi mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus MA29957 kaugelearenenud kopsufunktsiooni halvenemisega IPF patsientidel (DL_{CO} < 40% eeldatavast), kellel oli suur risk III staadiumi pulmonaalhüpertensiooni tekkeks, esines 89-l pirfenidooni monoterapiat saanud patsiendil sarnane FVC vähenemine nagu liidetud III faasi uuringute PIPF-004, PIPF-006 ja PIPF-016 *post-hoc* analüüsiga hõlmatud pirfenidooniga ravitud patsientidel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama pirfenidooniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta idiopaatilise kopsufibroosi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Võrreldes pirfenidooni kapslite tühja kõhuga manustamisega vähendab koos toiduga manustamine oluliselt C_{max} (50% võrra) ja vähem ka kõveraallust pindala. Pärast pirfenidooni suukaudset manustamist tervetele eakatele (50...66 a) täiskasvanud vabatahtlikele ühekordse annusena 801 mg oli pirfenidooni imendumise kiirus täis kõhuga manustamisel väiksem kui tühja kõhuga manustamisel. Kõveraallune pindala oli täis kõhu korral 80...85% tühja kõhu korral täheldatavast. Kui 801 mg tabletti võrreldi kolme 267 mg kapsliga, leidis tühja kõhuga manustamise puhul tõestust bioekvivalentsus. Täis kõhuga manustamisel vastas 801 mg tablett bioekvivalentsuse kriteeriumidele AUC mõõtmiste põhjal võrreldes kapslitega, samal ajal kui C_{max} -i 90% usaldusvahemikud (108,26...125,60%) ületasid vähesel määral standardse bioekvivalentsusvahemiku ülempiiri (90% CI: 80,00...125,00%). Toidu mõju pirfenidooni suukaudsele AUC-le oli ühesugune tablettide ja kapslite puhul. Võrreldes tühja kõhuga manustamisega viis kummagi ravimvormi manustamine koos toiduga pirfenidooni C_{max} -i vähenemiseni; pirfenidooni tablettide puhul oli C_{max} -i langus veidi väiksem (40%) kui pirfenidooni kapslite puhul (50%). Võrreldes tühja kõhuga manustava rühmaga täheldati täis kõhuga manustajatel kõrvaltoimete (iiveldus ja pearinglus) väiksemat esinemist. Seetõttu soovitatakse pirfenidooni manustada koos toiduga, et vähendada iivelduse ja pearingluse esinemist.

Pirfenidooni absoluutset biosaadavust inimestel ei ole määratud.

Jaotumine

Pirfenidoon seondub inimese plasmavalkudega, eelkõige seerumi albumiiniga. Kliinilistes uuringutes täheldatud kontsentratsioonide (1...100 µg/ml) korral oli keskmine seondumine vahemikus 50...58%. Suukaudsel manustamisel saavutatud tasakaalukontsentratsiooni korral oli keskmine näiv jaotusruumala ligikaudu 70 l, mis näitab pirfenidooni vähest jaotumist kudedes.

Biotransformatsioon

Ligikaudu 70...80% pirfenidoonist metaboliseeritakse CYP1A2 kaudu ning vähesel määral muude CYP-isoensüümide, sh CYP2C9, 2C19, 2D6 ja 2E1 kaudu. *In vitro* andmed näitavad peamise metaboliidi (5-karboksüpirfenidooni) teatavat farmakoloogiliselt olulist toimet kontsentratsioonide juures, mis ületavad idiopaatilise kopsufibroosiga patsientidel saavutatavaid maksimaalseid plasmakontsentratsioone. See võib olla kliiniliselt oluline mõõduka neerukahjustusega patsientide puhul, kellel 5-karboksüpirfenidooni sisaldus plasmas on suurenenud.

Eritumine

Pirfenidooni suukaudne kliirens näib olevat väheküllastuv. Korduvate ja muutuvate annustega uuringus, kus tervetele eakatele täiskasvanutele manustati kolm korda ööpäevas annuseid 267...1335 mg, vähenes 801 mg kolm korda ööpäevas ületanud annuste korral keskmine kliirens ligikaudu 25% võrra. Pirfenidooni üksikannuse manustamisel tervetele eakatele täiskasvanutele oli keskmine näiv terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 2,4 tundi. Ligikaudu 80% pirfenidooni suu kaudu manustatud annusest väljutatakse uriiniga annustamisele järgneva 24 tunni jooksul. Enamik pirfenidoonist eritub metaboliidi 5-karboksüpirfenidoonina (> 95% tuvastatavast) ja alla 1% muutumatul kujul uriiniga.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Pirfenidooni ja selle metaboliidi 5-karboksüpirfenidooni farmakokineetikat võrreldi mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' klass B) ja normaalse maksafunktsiooniga uuringualustel. Tulemustest selgus, et pärast 801 mg pirfenidooni manustamist ühekordse annusena (3 × 267 mg kapslit) suurenes mõõduka maksakahjustusega patsientidel pirfenidooni ekspositsioon keskmiselt 60% võrra. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega (vt lõik 4.2) patsientidel tuleb pirfenidooni kasutada ettevaatusega ja patsiente tuleb toksilisusnähtude osas hoolikalt jälgida, eriti kui nad võtavad samal ajal teadaolevat CYP1A2 inhibiitorit (vt lõigud 4.5 ja 5.2). Pirfenidooni kasutamine raske

maksakahjustuse ja lõppstaadiumis oleva maksahaiguse korral on vastunäidustatud (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Neerukahjustus

Kerge kuni raske neerukahjustusega ja normaalse neerutalitlusega uuringualuste vahel ei täheldatud pifrenidooni farmakokineetika kliiniliselt olulisi erinevusi. Lähteühend metaboliseerub peamiselt 5-karboksüpirfenidooniks. 5-karboksüpirfenidooni keskmine (SD) AUC_{0...∞} oli oluliselt suurem mõõduka (p = 0,009) ja raske (p < 0,0001) neerukahjustusega patsientide rühmades kui normaalse neerufunktsiooniga patsientide rühmas; vastavalt 100 (26,3) mg•h/l ja 168 (67,4) mg•h/l võrreldes väärtusega 28,7 (4,99) mg•h/l.

Neerukahjustuse rühm	Statistika	AUC _{0...∞} (mg•h/l)	
		Pirfenidoon	5-karboksüpirfenidoon
Normaalne neerufunktsioon n = 6	Keskmine (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Mediaan (25. kuni 75.)	42,0 (33,1 kuni 55,6)	30,8 (24,1 kuni 32,1)
Kerge neerukahjustus n = 6	Keskmine (SD)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	Mediaan (25. kuni 75.)	51,6 (43,7 kuni 80,3)	43,0 (38,8 kuni 56,8)
Mõõdukas neerukahjustus n = 6	Keskmine (SD)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	Mediaan (25. kuni 75.)	66,7 (47,7 kuni 76,7)	96,3 (75,2 kuni 123)
Raske neerukahjustus n = 6	Keskmine (SD)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	Mediaan (25. kuni 75.)	49,4 (40,7 kuni 55,8)	150 (123 kuni 248)

AUC_{0...∞} = kontsentratsioonikõvera alune pindala aja nullpunktist kuni lõpmatuseni.

^a p-väärtus võrreldes normaalse neerufunktsiooniga = 1,00 (paarikaupa võrdlus Bonferroni meetodil)

^b p-väärtus võrreldes normaalse neerufunktsiooniga = 0,009 (paarikaupa võrdlus Bonferroni meetodil)

^c p-väärtus võrreldes normaalse neerufunktsiooniga < 0,0001 (paarikaupa võrdlus Bonferroni meetodil)

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel suureneb 5-karboksüpirfenidooni ekspositsioon 3,5 korda või enam. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei saa välistada metaboliidi kliiniliselt olulist farmakodünaamilist toimet. Pirfenidooni saavatel kerge neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel tuleb pifrenidooni kasutada ettevaatusega. Pifrenidooni kasutamine on vastunäidustatud raske neerukahjustusega patsientidel (CrCl < 30 ml/min) ja lõppstaadiumis oleva neeruhaigusega patsientidel, kes vajavad dialüüsravi (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Nelja tervetel või neerupuudulikkusega uuringualustel tehtud uuringu ja idiopaatilise kopsufibroosiga patsientidel tehtud ühe uuringu populatsioonide farmakokineetika analüüs ei näidanud, et vanusel, sool või kehamassil oleks pifrenidooni farmakokineetikale kliiniliselt oluline mõju.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringutest saadud mittekliinilised andmed ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Korduvtoksilisuse uuringutes täheldati hiirtel, rottidel ja koertel maksa massi suurenemist, millega kaasnes tihti maksa tsentrilobulaarne hüpertroofia. Pärast ravi katkestamist täheldati toime pöördumust. Hiirte ja rottidega tehtud kartsinogeensuse uuringutes täheldati maksakasvajate esinemise suurenemist. Need maksaleiud on kooskõlas maksa mikrosomaalsete ensüümide indutseerimisega, kuid sellist toimet ei ole täheldatud pifrenidooni saanud patsientidel. Neid leiude ei peeta inimeste jaoks oluliseks.

Emastel rottidel, kellele manustati 1500 mg/kg ööpäevas, mis on 37 korda suurem annus kui inimesele manustatav 2403 mg ööpäevas, täheldati emakakasvajate statistiliselt olulist sagenemist.

Toimemehhanismi uuringutest nähtub, et emakakasvajate esinemine on tõenäoliselt seotud dopamiini vahendatud suguhormoonide kroonilise tasakaalustamatusega, mis hõlmab inimestel mitteesinevat rottidele liigispetsiifilist endokriinset mehhanismi.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringud ei näidanud, et isastel ja emastel rottidel ilmneks viljakust kahjustavaid kõrvalmõjusid või oleks nende järeltulijatel sünnijärgse arengu häireid. Samuti ei leitud rottidel (1000 mg/kg ööpäevas) ega küülikutel (300 mg/kg ööpäevas) tõendeid teratogeensusest. Loomkatsetes on täheldatud, et pirfenidoon ja/või selle metaboliidid läbivad platsenta, mille tõttu on olemas tõenäosus, et pirfenidoon ja/või selle metaboliidid kogunevad lootevedelikus. Suurte annuste korral (≥ 450 mg/kg ööpäevas) pikenes rottidel östraaltsükkel ja sageses selle ebaregulaarsus. Suurte annuste korral (≥ 1000 mg/kg ööpäevas) pikenes rottidel tiinus ja vähenes loote elujõulisus. Imetavatel rottidel tehtud uuringud näitasid, et pirfenidoon ja/või selle metaboliidid erituvad rinnapiima ning võivad seal koguneda.

Standardkatsetes ei ilmnenud märke pirfenidooni mutageensusest või genotoksilisest toimest ja pirfenidoon ei olnud mutageenne ka UV-kiirgusele eksponeerituse korral. UV-kiirgusele eksponeerituse korral oli pirfenidoon hiina hamstri kopsurakkude katsel fotoklastogeenne.

Merisigadele suu kaudu pirfenidooni manustades ja neid UVA/UVB-kiirgusele eksponeerides täheldati neil fototoksilisust ja ärritust. Fototoksiliste kahjustuste raskust sai minimeerida päiksekaitse kasutamisega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mannitol (E421)
Naatriumkroskarmelloos
Povidoon
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Naatriumstearüülfumaraat

Tableti kate

Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol (E1203)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool (E1521)
Talk (E553b)

267 mg tablett

kollane raudoksiid (E172)

534 mg tablett

Päikeseloojangukollane FCF alumiiniumlakk (E110)

801 mg tablett

Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) valge läbipaistmatu pudel, mis on suletud lastekindla ja keeratava pakendi rikkumise vastase vahendiga polüpropüleenkorgiga, või valgest läbipaistmatust PVC/PE/PCTFE-st ja alumiiniumist blisterpakend.

Pakendi suurused

267 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pudel

1 pudel, mis sisaldab 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

Blister

63 õhukese polümeerikattega tabletti (3 blisterit, igas 21 õhukese polümeerikattega tabletti).

252 õhukese polümeerikattega tabletti (12 blisterit, igas 21 õhukese polümeerikattega tabletti).

63 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (3 perforeeritud üksikannuselise blisterit, igas 21 õhukese polümeerikattega tabletti).

252 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (12 perforeeritud üksikannuselise blisterit, igas 21 õhukese polümeerikattega tabletti).

534 mg õhukese polümeerikattega tabletid

252 õhukese polümeerikattega tabletti (12 blisterit, igas 21 õhukese polümeerikattega tabletti).

252 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (12 perforeeritud üksikannuselise blisterit, igas 21 õhukese polümeerikattega tabletti).

801 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pudel

1 pudel, mis sisaldab 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

Blister

63 õhukese polümeerikattega tabletti (3 blisterit, igas 21 õhukese polümeerikattega tabletti).

84 õhukese polümeerikattega tabletti (4 blisterit, igas 21 õhukese polümeerikattega tabletti).

252 õhukese polümeerikattega tabletti (12 blisterit, igas 21 õhukese polümeerikattega tabletti).

63 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (3 perforeeritud üksikannuselise blisterit, igas 21 õhukese polümeerikattega tabletti).

84 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (4 perforeeritud üksikannuselise blisterit, igas 21 õhukese polümeerikattega tabletti).

252 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (12 perforeeritud üksikannuselise blisterit, igas 21 õhukese polümeerikattega tabletti).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE: 20. juuni 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja peab tagama, et ravimi turustamise alguse ajal on kõigile arstidele, kes võivad pիրfenidoon määrata, antud arsti teabepakett, mis sisaldab järgmist:

- Ravimiteave (ravimi omaduste kokkuvõte)
- Arsti teabeleht (ohutuse kontroll-loend)
- Patsiendi teave (patsiendi infoleht)

pirfenidoon ohutuse kontroll-loend peab sisaldama järgmisi põhielemente maksafunktsiooni, ravimist tingitud maksakahjustuse ja fotosensitiivsuse kohta:

Maksafunktsioon, ravimist tingitud maksakahjustus

- pirfenidoon on vastunäidustatud raske maksakahjustuse või lõppstaadiumis maksahaigusega patsientidele.
- pirfenidooniga ravi ajal võib seerumi transaminaaside aktiivsus tõusta.
- Maksafunktsiooni tuleb kontrollida enne pirfenidooniga ravi algust ja jälgida regulaarselt selle ajal.
- Hoolikalt on vaja jälgida patsiente, kellel maksaensüümide aktiivsus tõuseb, nende annust tuleb kohandada või ravi katkestada.
- Patsiente, kellel tekivad maksakahjustuse nähud või sümptomid, tuleb kohe kliiniliselt hinnata ja teha maksafunktsiooni laboratoorsed analüüsid.

Fotosensitiivsus

- Patsientidele tuleb teatada, et pirfenidoon kaasnevad fotosensitiivsusreaktsioonid ja neid tuleb ennetada.
- Patsientidel soovitatakse vältida otsesest päikesevalgust (sealhulgas tehiskliku päikesevalgust) või vähendada selles viibimise aega.
- Patsientidele tuleb soovitada kasutada iga päev päikesekaitsekreemi, kanda päikese eest varjavaid riideid ja mitte kasutada muid ravimeid, mis teadaolevalt põhjustavad fotosensitiivsust.

Arsti infoleht peab kutsuma ravimit määravaid arste üles teatama rasketest kõrvalnähtudest ja erihuvi pakkuvatest kliiniliselt olulistest kõrvalnähtudest, sealhulgas järgmistest:

- Fotosensitiivsusreaktsioonid ja nahalööve
- Maksafunktsiooni ebanormaalsed analüüsitulemused
- Ravimist tingitud maksakahjustus
- Mis tahes muu kliiniliselt oluline kõrvalnäht, millest ravimit määrav arst peab vajalikuks teatada

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pirfenidone axunio 267 mg õhukese polümeerikattega tabletid
pirfenidoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 267 mg pirfenidooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Blister

63 õhukese polümeerikattega tabletti

252 õhukese polümeerikattega tabletti

63 x 1 õhukese polümeerikattega tablett

252 x 1 õhukese polümeerikattega tablett

Pudel

90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1655/002 63 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/22/1655/003 63 x 1 õhukese polümeerikattega tablett
EU/1/22/1655/004 252 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/22/1655/011 252 x 1 õhukese polümeerikattega tablett
EU/1/22/1655/001 90 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Pirfenidone axunio 267 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pirfenidone axunio 267 mg õhukese polümeerikattega tabletid
pirfenidoon

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

axunio Pharma GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**SILT – PUDEL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Pirfenidone axunio 267 mg õhukese polümeerikattega tabletid
pirfenidoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 267 mg pirfenidooni.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1655/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Pirfenidone axunio 534 mg õhukese polümeerikattega tabletid
pirfenidoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 534 mg pirfenidooni.

3. ABIAINED

Sisaldab asovärvainet
Lisateave vt infolehest

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

252 õhukese polümeerikattega tabletti
252 x 1 õhukese polümeerikattega tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1655/005 252 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/22/1655/006 252 x 1 õhukese polümeerikattega tablett

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Pirfenidone axunio 534 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pirfenidone axunio 534 mg õhukese polümeerikattega tabletid
pirfenidoon

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

axunio Pharma GmbH

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pirfenidone axunio 801 mg õhukese polümeerikattega tabletid
pirfenidoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 801 mg pirfenidooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Blister

63 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
252 õhukese polümeerikattega tabletti
63x1 õhukese polümeerikattega tablett
84x1 õhukese polümeerikattega tablett
252x1 õhukese polümeerikattega tablett

Pudel

90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1655/008 63 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/22/1655/009 84 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/22/1655/010 252 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/22/1655/012 63 x 1 õhukese polümeerikattega tablett
EU/1/22/1655/013 84 x 1 õhukese polümeerikattega tablett
EU/1/22/1655/014 252 x 1 õhukese polümeerikattega tablett
EU/1/22/1655/007 90 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Pirfenidone axunio 801 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pirfenidone axunio 801 mg õhukese polümeerikattega tabletid
pirfenidoon

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

axunio Pharma GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SILT – PUDEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pirfenidone axunio 801 mg õhukese polümeerikattega tabletid
pirfenidoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 801 mg pirfenidooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

axunio Pharma GmbH

Van-der-Smissen-Straße 1
22767 Hamburg
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1655/007

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Pirfenidone axunio 267 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Pirfenidone axunio 534 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Pirfenidone axunio 801 mg õhukese polümeerikattega tabletid
pirfenidoon

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Pirfenidone axunio ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Pirfenidone axunioi kasutamist
3. Kuidas Pirfenidone axunioi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Pirfenidone axunioi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Pirfenidone axunio ja milleks seda kasutatakse

Pirfenidone axunio sisaldab toimeainena pirfenidooni ja seda kasutatakse idiopaatilise kopsufibroosi raviks täiskasvanutel.

Idiopaatiline kopsufibroos on haigus, kus kopsukude aja jooksul tursub ja armistub, mille tõttu on raske sügavalt hingata. See raskendab teie kopsude normaalset talitlust. Pirfenidone axunio aitab kopsude armistumist ja tursumist vähendada ning kergendab hingamist.

2. Mida on vaja teada enne Pirfenidone axunioi kasutamist

Pirfenidone axunioi ei tohi võtta

- kui olete pirfenidooni või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on varem esinenud pirfenidooni kasutamisel angioödeemi, sealhulgas sümptomeid, nagu näo, huulte ja/või keele turse, millega võivad kaasneda hingamisraskus või vilistav hingamine;
- kui te võtate fluvoksamiini sisaldavaid ravimeid (teatud depressiooni- ja obsessiiv-kompulsiivse häire ravimid);
- kui teil on raske või lõppstaadiumis maksahaigus;
- kui teil on raske või lõppstaadiumis neeruhaigus, mis vajab dialüüsravi.

Kui midagi nendest kehtib teie kohta, ärge võtke Pirfenidone axunioi. Kui te ei ole kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Pirfenidone axunioi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga

- Pirfenidone axunioi kasutamise ajal võite muutuda otsesele päikesevalgusele tundlikumaks (fotosensitiivsusreaktsioon). Vältige Pirfenidone axunioi kasutamise ajal otsest päikesevalgust (samuti solaariumivalgust). Kasutage iga päev päikesekaitsekreemi ja katke käsivarred, jalad ning pea, et vähendada kokkupuudet otsese päikesevalgusega (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).
- Te ei tohi kasutada muid ravimeid, mis muudavad teid päikesevalgusele tundlikumaks, sh tetratsükliinantibootikume (nt doksütsükliini).

- Rääkige arstile, kui teil on probleeme neerudega.
- Rääkige arstile, kui teil on kerged kuni mõõdukad maksahäired.
- Enne PIRFENIDONE AXUNIOiga ravi alustamist tuleb teil suitsetamisest loobuda ja ravi ajal ei tohi suitsetada. Sigareti suitsetamine võib Pirfenidone axunioi toimet nõrgendada.
- Pirfenidone axunio võib põhjustada pearinglust ja väsimust. Olge hoolikas tegevuste juures, mis nõuavad ärksust ja head koordinatsiooni.
- Pirfenidone axunio võib põhjustada kehakaalu langust. Arst jälgib ravimi kasutamise ajal teie kehakaalu.
- Pirfenidone i kasutamisega seoses on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomist, toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist (TEN) ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioonist (DRESS). Lõpetage Pirfenidone axunioi kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole, kui te märkate mis tahes lõigus 4 kirjeldatud sümptomeid, mis on seotud nende tõsiste nahareaktsioonidega.

Pirfenidone axunio võib põhjustada tõsiseid maksaprobleeme ning mõned juhud on lõppenud surmaga. Enne Pirfenidone axunioiga ravi alustamist ning kasutamise ajal tuleb esimese 6 kuu jooksul iga kuu aja tagant ja pärast seda iga 3 kuu tagant vereanalüüsides kontrollida maksatalitlust. On tähtis, et te teeksite vereanalüüse kogu aja jooksul, mil te Pirfenidone axunioi kasutate.

Lapsed ja noorukid

Pirfenidone axunioi ei tohi anda alla 18-aastastele lastele ega noorukitele.

Muud ravimid ja Pirfenidone axunio

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Eriti oluline on see järgmisi toimeaineid sisaldavate ravimite korral, mis võivad muuta Pirfenidone axunioi toimet.

Toimeained, mis võivad Pirfenidone axunioi kõrvaltoimeid tugevdada:

- enoksatsiin (teatud antibiootikum)
- tsiprofloksatsiin (teatud antibiootikum)
- amiodaroon (teatud südameravim)
- propafenoon (teatud südameravim)
- fluvoksamiin (depressiooni ja obsessiiv-kompulsiivse häire ravim)

Toimeained, mis võivad Pirfenidone axunioi toimet nõrgendada:

- omeprasool (seedehäirete ja gastroösofagealse reflukshaiguse ravim)
- rifampitsiin (teatud antibiootikum)

Pirfenidone axunio koos toidu ja joogiga

Ärge jooge selle ravimi kasutamise ajal greibimahla. Greip võib halvendada Pirfenidone axunioi toimet.

Rasedus ja imetamine

Ettevaatusabinõuna on parem Pirfenidone axunioi kasutamisest hoiduda, kui olete rase, kavatsete rasestuda või arvate end olevat rase, sest võimalikud ohud lootele on teadmata.

Kui te imetate või kavatsete seda teha, pidage enne Pirfenidone axunioi võtmist nõu oma arsti või apteekriga. Kuna ei ole teada, kas Pirfenidone axunio eritub rinnapiima ja kui te otsustate last rinnaga toita, räägib arst teiega ravimi kasutamise kasulikkusest ja riskidest imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui te tunnete ennast pärast Pirfenidone axunioi võtmist uimase või väsinuna.

Pirfenidone axunio sisaldab naatriumi

Pirfenidone axunio sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Pirfenidone axunio 534 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab asovärvaineid

Pirfenidone axunio võib tekitada allergilisi reaktsioone.

3. Kuidas Pirfenidone axunioi võtta

Ravi Pirfenidone axunioiga peab alustama ja kontrollima idiopaatilise kopsufibroosi diagnoosimise ja ravi kogemusega eriarst.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tavaliselt võetakse seda ravimit suurenevates annustes järgmisel viisil:

- esimesel 7 päeval võtke 267 mg annus (1 kollane tablett) 3 korda ööpäevas koos toiduga (kokku 801 mg ööpäevas)
- 8. kuni 14. päevani võtke 534 mg annus (2 kollast tabletti või 1 oranž tablett) 3 korda ööpäevas koos toiduga (kokku 1602 mg ööpäevas)
- alates 15. päevast (säilitusravi) võtke 801 mg annus (3 kollast tabletti või 1 pruun tablett) 3 korda ööpäevas koos toiduga (kokku 2403 mg ööpäevas)

Pirfenidone axunioi soovitatav ööpäevane säilitusannus on 801 mg (3 kollast tabletti või 1 pruun tablett) kolm korda ööpäevas koos toiduga, kokku 2403 mg ööpäevas.

Neelake tabletid alla tervelt koos veega, kas söögi ajal või pärast seda, et vähendada selliste kõrvaltoimete, nagu iivelduse ja pearingluse riski. Kui sümptomid püsivad, pöörduge oma arsti poole.

Annuse vähendamine kõrvaltoimete tõttu

Arst võib teie annust vähendada, kui teil esinevad kõrvalnähud, nagu kõhuvaevused, nahareaktsioonid päikese- või solaariumivalgusele või maksaensüümide oluline muutus.

Kui te võtate Pirfenidone axunioi rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete võtnud ettenähtust rohkem tablette, pöörduge kohe arsti või apteekri poole või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda ja võtke oma ravim kaasa.

Kui te unustate Pirfenidone axunioi võtta

Kui te unustate annuse võtmata, võtke see niipea, kui see teil meelde tuleb. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kahe annuse vahele peab jääma vähemalt 3 tundi. Ärge võtke päeva jooksul määratud ööpäevasest annusest rohkem tablette.

Kui te lõpetate Pirfenidone axunioi võtmise

Teatud olukordades võib arst soovitada, et lõpetaksite Pirfenidone axunioi võtmise. Kui te peate mis tahes põhjusel katkestama Pirfenidone AXUNIOi võtmise rohkem kui 14 järjestikuseks päevaks, alustab arst teie ravimist 267 mg annusega 3 korda ööpäevas ja suurendab seda järk-järgult 801 mg annuseni 3 korda ööpäevas.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Lõpetage Pirfenidone axunio võtmine ja pöörduge kohe arsti poole, kui märkate mõnda järgmistest sümptomitest või nähtudest

- Näo, huulte ja/või keele turse, sügelus, nõgestõbi, hingamisraskus või vilisev hingamine või minestamine, mis on tõsise allergilise reaktsiooni (angioödeemi) või anafülaksia nähud.
- Silmade või nahk muutuvad kollaseks või uriin tumedaks, millega võib kaasneda ka nahakihelus, valu paremal pool ülakõhus, söögiisu kaotus, verejooksude või verevalumite tavalisest kergem teke või väsimustunne. Need võivad olla maksafunktsiooni kõrvalekallete nähud ja näidata maksakahjustust, mis on Pirfenidone axunioi aeg-ajalt esinev kõrvaltoime.

- Punetavad tasapinnalised või ringjad laigud, mille keskel on tihti vill, naha irdumine, haavandid suus, kurgus, ninas, suguelunditel ja silmades. Neile tõsistele nahalöövetele võivad eelneeda palavik ja gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroomile või toksilisele epidermaalsele nekrolüüsile).

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Kui teil tekib mõni kõrvaltoime, rääkige sellest oma arstile.

Väga sagedad (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- kurgu või hingamisteede infektsioonid ja/või sinusiit;
- iiveldus;
- maohäired, näiteks maohappe tagasivool, oksendamine ja kõhukinnisus;
- kõhulahtisus;
- seedehäired või maoärritus;
- kehakaalu langus;
- vähenenud söögiisu;
- unetus;
- väsimus;
- pearinglus;
- peavalu;
- hingeldus;
- köha;
- liigesevalu.

Sagedad (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st)

- põienakkused;
- unisus;
- maitsehäired;
- kuumahood;
- maohäired, näiteks gaaside kogunemine, valu ja ebamugavustunne kõhus, kõrvetised ja kõhupuhitus;
- vereanalüüs võib näidata maksaensüümide aktiivsuse suurenemist;
- nahareaktsioonid pärast päikese käes olemist või solaariumis käimist;
- nahaprobleemid, näiteks sügelus, punetus, kuivus, lööve;
- lihasevalu;
- nõrkustunne või jõuetus;
- valu rindkeres;
- päikesepõletus.

Aeg-ajalt esinevad (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st)

- väike naatriumisaldus veres. See võib põhjustada peavalu, pearinglust, segasust, nõrkust, lihaskrampe või iiveldust ja oksendamist;
- vereanalüüsides võib olla vere valgeliblede vähenemist.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Pirfenidone axunioi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudeli etiketil, blistril ja karbil pärast „Kõlblik kuni:/EXP:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Pirfenidone axunio sisaldab

267 mg tablett

Toimeaine on pirfenidoon. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 267 mg pirfenidooni. Teised koostisosad on mannitool, naatriumkroskarmelloos, povidoon, mikrokristalliline tselluloos, koloidne veevaba ränidioksiid, naatriumstearüülfumaraat. Tableti katte koostisse kuuluvad: osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol (E1203), titaandioksiid (E171), makrogool 3350 (E1521), talk (E553b) ja kollane raudoksiid (E172).

534 mg tablett

Toimeaine on pirfenidoon. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 534 mg pirfenidooni. Teised koostisosad on mannitool, naatriumkroskarmelloos, povidoon, mikrokristalliline tselluloos, koloidne veevaba ränidioksiid, naatriumstearüülfumaraat. Tableti katte koostisse kuuluvad: osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol (E1203), titaandioksiid (E171), makrogool 3350 (E1521), talk (E553b) ja päikeseloojangukollane FCF alumiiniumlakk (E110).

801 mg tablett

Toimeaine on pirfenidoon. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 801 mg pirfenidooni. Teised koostisosad on mannitool, naatriumkroskarmelloos, povidoon, mikrokristalliline tselluloos, koloidne veevaba ränidioksiid, naatriumstearüülfumaraat. Tableti katte koostisse kuuluvad: osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol (E1203), titaandioksiid (E171), makrogool 3350 (E1521), talk (E553b), punane raudoksiid (E172) ja must raudoksiid (E172).

Kuidas Pirfenidone axunio välja näeb ja pakendi sisu

267 mg tablett

Pirfenidone axunio 267 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased, ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pime rütkis „LP2“ ja teine külg on sile. Pirfenidone axunio 267 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval karbis, mis sisaldab ühte pudelit 90 õhukese polümeerikattega tabletiga; blisterpakendites, mis sisaldavad 63 või 252 õhukese polümeerikattega tabletti, ja perforeeritud üksikannuselistes blisterpakendites, mis sisaldavad 63 x 1 või 252 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

534 mg tablett

Pirfenidone axunio 534 mg õhukese polümeerikattega tabletid on oranžid, ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pime rütkis „LP5“ ja teine külg on sile. Pirfenidone axunio 534 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval blisterpakendites, mis sisaldavad 252 õhukese polümeerikattega tabletti, ja perforeeritud üksikannuselistes blisterpakendites, mis sisaldavad 252 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

801 mg tablett

Pirfenidone axunio 801 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pruunid, ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pime rütkis „LP8“ ja teie külg on sile. Pirfenidone axunio 801 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval karbis, mis sisaldab ühte pudelit 90 õhukese polümeerikattega tabletiga; või blisterpakendites, mis sisaldavad 63, 84 või 252 õhukese polümeerikattega tabletti ja perforeeritud üksikannuselistes blisterpakendites, mis sisaldavad 63 x 1, 84 x 1 või 252 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.