

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pirfenidone axunio 267 mg kalvopäällysteiset tabletit
Pirfenidone axunio 534 mg kalvopäällysteiset tabletit
Pirfenidone axunio 801 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 267 mg pirfenidonia.
Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 534 mg pirfenidonia.
Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 801 mg pirfenidonia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Pirfenidone axunio 267 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä "LP2" ja joiden toinen puoli on sileä. Tablettien mitat ovat noin 13,2 x 6,4 mm.

Pirfenidone axunio 534 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat oransseja, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä "LP5" ja joiden toinen puoli on sileä. Tablettien mitat ovat noin 16,1 x 8,1 mm.

Pirfenidone axunio 801 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat ruskeita, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä "LP8" ja joiden toinen puoli on sileä. Tablettien mitat ovat noin 20,1 x 9,4 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pirfenidone axunio:lla hoidetaan aikuisia, jotka sairastavat idiopaattista keuhkofibroosia.

4.2 Annostus ja antotapa

Pirfenidone axunio-hoidon saa aloittaa erikoislääkäri, jolla on kokemusta idiopaattisen keuhkofibroosin diagnosoinnista ja hoidosta, ja hoito on toteutettava tällaisen erikoislääkärin valvonnassa.

Annostus

Aikuiset

Hoidon alkuvaiheessa annos on titrattava suositeltavaan päivittäiseen annokseen, joka on 2403 mg päivässä, 14 päivän aikana seuraavasti:

- Päivät 1–7: 267 mg:n annos otetaan kolme kertaa päivässä (801 mg/päivä)
- Päivät 8–14: 534 mg:n annos otetaan kolme kertaa päivässä (1602 mg/päivä)
- Päivästä 15 eteenpäin: 801 mg:n annos otetaan kolme kertaa päivässä (2403 mg/päivä).

Pirfenidone axunio:n suositeltu päivittäinen ylläpitoannos on 801 mg kolme kertaa päivässä ruoan kanssa otettuna. Päivittäinen kokonaisannos on tällöin 2403 mg.

Suurempia annoksia kuin 2403 mg päivässä ei suositella kenellekään potilaalle (ks. kohta 4.9).

Niiden potilaiden, joilla Pirfenidone axunio-hoito on keskeytynyt 14:n tai sitä useamman perättäisen päivän ajaksi, on aloitettava hoito uudestaan noudattamalla annoksen kahden viikon mittaista titrausjaksoa, jolla päästään suositeltavaan päivittäiseen annokseen.

Jos hoito on ollut keskeytyneenä alle 14 peräkkäistä päivää, hoitoa voidaan jatkaa ennen keskeytystä käytetyllä ylläpitoannoksella, eikä annosta tarvitse tällöin titrata.

Annoksen muuttaminen ja muita turvalliseen käyttöön liittyviä seikkoja

Maha-suolikanavaan liittyvät tapahtumat

Niitä potilaita, jotka eivät siedä hoitoa maha-suolikanavan haittavaikutusten vuoksi, tulee muistuttaa siitä, että lääkevalmiste on otettava ruoan kanssa. Jos oireet eivät siitä huolimatta häviä, pirfenidoni-annosta voidaan pienentää 267-534 mg:aan otettuna kaksi tai kolme kertaa päivässä ruoan kanssa. Annosta suurennetaan suositeltavaan päivittäiseen annokseen potilaan sietokyvyn mukaan. Jos oireet jatkuvat, potilaita voi neuvoa keskeyttämään hoidon yhden tai kahden viikon ajaksi, jotta oireet lievenisivät.

Valoherkistyneisyys tai ihottuma

Niitä potilaita, joilla ilmenee lievää tai keskivaikeaa valo-herkistyneisyyttä tai ihottumaa, on muistutettava siitä, että heidän tulee käyttää auringonsuojavoidetta päivittäin sekä välttää auringonvalolle altistumista (ks. kohta 4.4). Pirfenidoni-annosta voidaan pienentää 801 mg:aan päivässä (267 mg kolme kertaa päivässä). Jos ihottuma ei ole hävinnyt seitsemän päivän kuluessa, pirfenidoni -hoito on keskeytettävä 15 päivän ajaksi. Hoitoa jatketaan suurentamalla annosta vähitellen suositeltavaan päivittäiseen annokseen samalla tavoin kuin hoitoa ensimmäisen kerran aloitettaessa.

Jos potilaalla ilmenee vaikeaa valoherkistyneisyyttä tai ihottumaa, hänen on keskeytettävä hoito ja hakeuduttava lääkärin hoitoon (ks. kohta 4.4). Kun ihottuma on hävinnyt, pirfenidoni-lääkitys voidaan aloittaa uudestaan ja annosta suurentaa suositeltavaan päivittäiseen annokseen saakka lääkärin harkinnan mukaan.

Maksan toiminta

Jos alaniini- ja/tai aspartaattiaminotransferaasiarvot (ALAT/ASAT) suurenevat merkittävästi joko bilirubiiniarvojen nousun kanssa tai ilman, pirfenidonin annostusta tulee muuttaa tai hoito tulee keskeyttää kohdassa 4.4 esitettyjen ohjeiden mukaisesti.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, jotka sairastavat lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pughin luokat A ja B). Koska pirfenidonin plasmapitoisuus voi suurentua joillakin lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, tämän potilasryhmän hoidossa pirfenidoni on noudatettava varovaisuutta. Pirfenidoni-hoitoa ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta tai pitkälle edennyt maksasairaus (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, jotka sairastavat lievää munuaisten vajaatoimintaa. Pirfenidoni-hoidossa pitää olla varovainen, jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min). Pirfenidoni-hoitoa ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai pitkälle edennyt, dialyysia vaativa munuaissairaus (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää pirfenidoni-valmistetta pediatriisille potilaille idiopaattisen keuhkofibroosin hoitoon.

Antotapa

Pirfenidone axunio otetaan suun kautta. Tabletit niellään kokonaisina veden kanssa ja otetaan ruoan kanssa pahoinvoinnin ja huimauksen riskin vähentämiseksi (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Anamneesissa pirfenidonin käyttöön liittynyt angioedeema (ks. kohta 4.4).
- Fluvoksamiinin samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).
- Vaikea maksan vajaatoiminta tai pitkälle edennyt maksasairaus (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai pitkälle edennyt, dialyysia vaativa munuaissairaus (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksan toiminta

Kohonneita transaminaasiarvoja on raportoitu yleisesti pirfenidoni-hoitoa saaneilla potilailla. Ennen pirfenidoni-hoidon aloittamista on syytä tehdä maksan toimintaa mittaavat kokeet (ALAT, ASAT ja bilirubiini), ja sen jälkeen ne on toistettava kuukauden välein ensimmäisten kuuden kuukauden aikana ja sitten kolmen kuukauden välein (ks. kohta 4.8).

Jos potilaan aminotransferaasiarvo nousee > 3 – < 5 kertaa normaalin ylärajaa (upper limit of normal, ULN) suuremmaksi ilman bilirubiinipitoisuuden kohoamista tai lääkeaineen aiheuttaman maksavaurioon viittaavia kliinisiä oireita tai löydöksiä pirfenidoni-hoidon aloittamisen jälkeen, muut syyt pitää sulkea pois, ja potilasta on seurattava tarkkaan. Muiden sellaisten lääkkeiden käytön lopettamista pitää harkita, joihin voi liittyä maksatoksisuutta. Pirfenidoni-annosta on pienennettävä tai hoito on keskeytettävä, mikäli se on kliinisesti tarkoituksenmukaista. Kun maksan toimintaa mittaavien kokeiden tulokset ovat taas normaalin rajoissa, pirfenidoni-annosta voidaan suurentaa suositeltavaan päivittäiseen annokseen potilaan sietokyvyn mukaisesti.

Lääkeaineen aiheuttama maksavaurio

Kohonneisiin ALAT- ja ASAT -arvoihin liittyi harvoin samanaikaista bilirubiinipitoisuuden suurenemista. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu lääkeaineen aiheuttamia maksavaurioita, jotka joissakin tapauksissa olivat vaikeita, mukaan lukien yksittäiset kuolemaan johtaneet tapaukset (ks. kohta 4.8).

Säännöllisten maksan toimintaa seuraavien kokeiden lisäksi on kliininen arviointi ja maksan toimintaa mittaavat kokeet tehtävä viipymättä, jos potilas raportoi maksavaurioon mahdollisesti viittaavia oireita, mukaan lukien väsymystä, ruokahaluttomuutta, epämukavia tuntemuksia oikealla ylävatsassa, tummaa virtsaa tai ikterusta.

Jos potilaan aminotransferaasiarvot ovat > 3 – < 5 kertaa normaalin ylärajaa suuremmat ja jos tähän liittyy hyperbilirubinemia tai maksavaurioon viittaavia kliinisiä oireita tai löydöksiä, pirfenidoni-hoito on lopetettava eikä potilasta tule altistaa hoidolle uudestaan.

Jos potilaan aminotransferaasiarvot ovat ≥ 5 kertaa normaalin ylärajaa suuremmat, pirfenidoni-hoito on lopetettava eikä potilasta tule altistaa hoidolle uudestaan.

Maksan vajaatoiminta

Potilailla, jotka sairastivat keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pughin luokka B), pirfenidonille altistuminen lisääntyi 60 prosenttia. Pirfenidonin käytössä lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pughin luokat A ja B) sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta, koska pirfenidonille altistumisen lisääntyminen on mahdollista. Potilaita tulee seurata huolellisesti toksisuuden merkkien varalta, etenkin jos he ottavat samanaikaisesti jotakin tunnettua CYP1A2-entsyymiä estäjää (ks. kohdat 4.5 ja 5.2). Pirfenidonia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla ihmisillä, eikä pirfenidonia siksi saa käyttää vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3).

Valoherkistyneisyys ja ihottuma

Suoralle auringonvalolle (mukaan luettuina aurinkolamput) altistumista tulee välttää tai se on pyrittävä pitämään niin vähäisenä kuin mahdollista pirfenidoni-hoidon aikana. Potilaita on kehoitettava käyttämään päivittäin auringonsuojavoidetta, pukeutumaan auringonvalolta suojaaviin vaatteisiin sekä välttämään muiden tunnetusti valoherkistyneisyyttä aiheuttavien lääkevalmisteiden käyttöä. Potilaita on myös kehoitettava kertomaan valoherkistyneisyysreaktion tai ihottuman oireista hoitavalle lääkäriin. Vaikeat valoherkistyneisyysreaktiot ovat melko harvinaisia. Annoksen muuttaminen tai hoidon keskeyttäminen väliaikaisesti voivat olla tarpeen lievien tai vaikeiden valoherkistyneisyysreaktioiden tai ihottumatapausten ilmaantuessa (ks. kohta 4.2).

Vaikeat ihoreaktiot

Pirfenidoni-hoitoon on markkinoille tulon jälkeen raportoitu liittyneen Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä ja yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS), jotka voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan. Jos näihin reaktioihin viittaavia oireita ja löydöksiä ilmaantuu, Pirfenidone axunio-hoito on heti keskeytettävä. Jos potilaalle on pirfenidoni-hoidon yhteydessä kehittynyt Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai DRESS, Pirfenidone axunio-hoitoa ei saa aloittaa uudelleen, vaan hoito on lopetettava pysyvästi.

Angioedeema/anafylaksia

Pirfenidoni-valmisteen markkinoilletulon jälkeen sen käytön yhteydessä on ilmoitettu angioedeemaa (joka on joissakin tapauksissa ollut vakavaa), kuten kasvojen, huulten ja/tai kielen turvotusta, johon voi liittyä hengitysvaikeuksia tai hengityksen vinkumista. Myös anafylaktisia reaktioita on raportoitu. Potilaiden on lopetettava hoito välittömästi, jos heille kehittyy angioedeeman tai vaikea-asteisten allergisten reaktioiden oireita pirfenidoni-valmisteen annon jälkeen. Potilaita, joilla on angioedeema tai vaikea-asteisia allergisia reaktioita, hoidetaan tavanomaisen käytännön mukaisesti. Pirfenidoni-valmistetta ei saa käyttää, jos potilaalla on anamneesissa pirfenidoni-valmisteen aiheuttama angioedeema tai yliherkkyys (ks. kohta 4.3).

Huimaus

Pirfenidonia käyttävillä potilailla on ilmoitettu esiintyvän huimausta. Ennen tarkkaavaisuutta tai koordinaatiota vaativan toiminnan aloittamista potilaiden on sen vuoksi tiedettävä, miten he reagoivat tähän lääkevalmisteeseen (ks. kohta 4.7). Kliinisissä tutkimuksissa useimmilla huimausta kokeneilla potilailla oli ollut vain yksittäinen huimaukskohtaus, ja valtaosa kohtauksista lakkasi keskimäärin 22 päivän jälkeen. Jos huimaus ei häviä tai jos se muuttuu pahemmaksi, annoksen muuttaminen tai pirfenidoni-hoidon keskeyttäminen voi olla tarpeen.

Väsytys

Pirfenidonia käyttävillä potilailla on ilmoitettu esiintyvän väsymystä. Ennen tarkkaavaisuutta tai koordinaatiota vaativan toiminnan aloittamista potilaiden on sen vuoksi tiedettävä, miten he reagoivat tähän lääkevalmisteeseen (ks. kohta 4.7).

Painonlasku

Pirfenidonia käyttävillä potilailla on ilmoitettu esiintyvän painonlaskua (ks. kohta 4.8). Lääkärin tulee seurata potilaan painoa ja tarvittaessa kehottaa tätä lisäämään ruoasta saatavaa kalorimäärää, mikäli painonlaskua pidetään kliinisesti merkittävänä.

Hyponatremia

Pirfenidoni-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu hyponatremiaa (ks. kohta 4.8). Hyponatremian oireet saattavat olla vähäisiä, ja muut samanaikaiset sairaudet saattavat peittää ne, joten oleellisten laboratorioparametrien säännöllistä seuranta suositellaan, etenkin jos ilmenee selkeitä oireita ja löydöksiä, kuten pahoinvointia, päänsärkyä tai huimausta.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) tablettia kohden eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

Pirfenidone axunio 534 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tämä lääkevalmiste sisältää atsoväriaineita, jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Noin 70–80 prosenttia pirfenidonista metaboloituu CYP1A2-entsyymien kautta, ja muut CYP-isoentsyymit, mukaan luettuina CYP2C9, 2C19, 2D6 sekä 2E1, osallistuvat vähäisemmässä määrin metaboliaan.

Greippimehun samanaikainen nauttiminen vaikuttaa CYP1A2-entsyymiä estävästi, joten sitä tulee välttää pirfenidonihoitoa aikana.

Fluvoksamiini ja CYP1A2-entsyymien estäjät

Vaiheen 1 tutkimuksessa pirfenidonin ja fluvoksamiinin (voimakas CYP1A2-entsyymien estäjä, joka vaikuttaa myös muita CYP-isoentsyymejä [CYP2C9, 2C19 sekä 2D6] estävästi) samanaikainen käyttö suurensi nelinkertaisesti pirfenidonille altistumista tupakoimattomilla potilailla.

Pirfenidonin käyttö on vasta-aiheista potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti fluvoksamiinia (ks. kohta 4.3). Fluvoksamiinihoito tulee keskeyttää ennen pirfenidonihoitoa aloittamista ja sitä tulee välttää pirfenidonihoitoa aikana pirfenidonin pienentyneen puhdistuman vuoksi. Muiden sekä CYP1A2-entsyymiä että yhtä tai useampaa pirfenidonin metaboliaan vaikuttavaa CYP-isoentsyymiä (esimerkiksi CYP2C9, 2C19 sekä 2D6) estävien lääkevalmisteiden käyttöä on vältettävä pirfenidonihoitoa aikana.

In vitro- ja *in vivo*-ekstrapoloinnit osoittavat, että voimakkaat ja selektiiviset CYP1A2-entsyymien estäjät (esimerkiksi enoksasiini) voivat suurentaa pirfenidonialtistuksen noin 2–4-kertaiseksi. Jos pirfenidonin ja voimakkaan ja selektiivisen CYP1A2-entsyymien estäjän samanaikainen käyttö on välttämätöntä, pirfenidoniannos on pienennettävä tasolle 801 mg/vrk (267 mg kolme kertaa vuorokaudessa). Potilaita on seurattava huolellisesti pirfenidonihoitoon liittyvien haittavaikutusten varalta. Pirfenidonihoito on lopetettava tarvittaessa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Pirfenidonin ja 750 mg siprofloksasiiniannoksen (kohtalaisen voimakas CYP1A2-entsyymien estäjä) samanaikainen anto suurensi pirfenidonialtistusta 81 %. Jos siprofloksasiinin käyttö annoksella 750 mg kaksi kertaa vuorokaudessa on välttämätöntä, pirfenidoniannos on pienennettävä tasolle 1602 mg vuorokaudessa (534 mg kolme kertaa vuorokaudessa). Pirfenidonia on käytettävä varoen, jos potilas käyttää siprofloksasiinia 250 mg tai 500 mg annoksina kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa.

Pirfenidonia on käytettävä varoen potilailla, joita hoidetaan muilla kohtalaisen voimakkailta CYP1A2-entsyymien estäjillä (esim. amiodaroni, propafenoni).

Erityistä huolellisuutta on noudatettava myös silloin, jos CYP1A2-entsyymien estäjien kanssa käytetään samanaikaisesti lääkettä, jotka estävät voimakkaasti yhtä tai useampaa muuta pifrenidonin metaboliaan vaikuttavaa CYP-isoentsyymiä, kuten CYP2C9 (esim. amiodaroni, flukonatsoli), 2C19 (esim. kloramfenikoli) sekä 2D6 (esim. fluoksetiini ja paroksetiini).

Tupakointi ja CYP1A2-entsyymien induktorit

Vaiheen 1 yhteisvaikutusta käsitelleessä tutkimuksessa arvioitiin tupakoinnin (CYP1A2-entsyymien induktori) vaikutusta pifrenidonin farmakokinetiikkaan. Tupakoijilla pifrenidonille altistuminen oli 50 prosenttia tupakoimattomien arvoon nähden. Tupakointi saattaa indusoida entsyymien tuotantoa maksassa ja siten suurentaa lääkevalmisteen puhdistumaa sekä vähentää sille altistumista. Voimakkaiden CYP1A2-entsyymien induktorien samanaikaista käyttöä sekä tupakointia tulee välttää pifrenidoni-hoidon aikana. Tämä perustuu tupakoinnin ja sen mahdollisen CYP1A2-entsyymiä indusoivan vaikutuksen välillä havaittuun yhteyteen. Potilaita tulee kehottaa keskeyttämään CYP1A2-entsyymiä voimakkaasti indusoivien lääkevalmisteiden käyttö ja lopettamaan tupakointi ennen pifrenidonihoitoa aloittamista ja sen aikana.

Kohtalaisen voimakkaiden CYP1A2-entsyymien induktorien (esimerkiksi omepratsolin) samanaikainen käyttö voi teoriassa pienentää pifrenidonin plasmapitoisuutta.

Mahdollisten CYP1A2-entsyymien ja muiden pifrenidonin metaboliaan vaikuttavien CYP-isoentsyymien induktorien (esim. rifampisiinin) samanaikainen käyttö saattaa pienentää pifrenidonin plasmapitoisuutta merkittävästi. Näitä lääkevalmisteita tulee välttää, mikäli mahdollista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Pifrenidonin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoja.

Eläimillä pifrenidoni ja/tai sen metaboliitit kulkeutuvat istukkaan, joten on mahdollista, että pifrenidonia ja/tai sen metaboliitteja kertyy lapsiveteen.

Suuret annokset ($\geq 1\ 000$ mg/kg/päivä) pidensivät rottien tiineysaikaa ja heikensivät sikiön elinkelpoisuutta.

Varmuuden vuoksi pifrenidonin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö pifrenidoni tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Käytettävissä olevien eläimiä koskevien farmakokineettisten tietojen perusteella vaikuttaa siltä, että pifrenidoni ja/tai sen metaboliitit erittyvät rintamaitoon, joten on mahdollista, että pifrenidonia ja/tai sen metaboliitteja kertyy rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Imetettävään lapseen kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko pifrenidoni-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa ei havaittu hedelmällisyyteen liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Pifrenidoni voi aiheuttaa huimausta ja väsymystä, joilla voi olla kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Jos potilaalla on tällaisia oireita, hänen on oltava varovainen ajoneuvoa ajaessaan tai koneita käyttäessään.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa pirfenidonia käytettiin 2 403 mg:n päiväannoksella ja jossa sitä verrattiin lumelääkkeeseen, yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset olivat pahoinvointi (32,4 % vs. 12,2 %), ihottuma (26,2 % vs. 7,7 %), ripuli (18,8 % vs. 14,4 %), väsymys (18,5 % vs. 10,4 %), ruoansulatushäiriöt (16,1 % vs. 5,0 %), vähentynyt ruokahalu (20,7 % vs. 8,0 %), päänsärky (10,1 % vs. 7,7 %) ja valoherkistyneisyysreaktio (9,3 % vs. 1,1 %).

Haittavaikutustaulukko

Pirfenidoni-valmisteen turvallisuutta on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa mukana olleilla 1650 vapaaehtoisella tutkittavalla ja potilaalla. Avoimissa tutkimuksissa on ollut mukana yli 170 potilasta yli viiden vuoden ajan ja osa 10 vuoteen saakka.

Taulukossa 1 on esitetty ne kolmessa yhdistetyssä vaiheen 3 pivotaalitutkimuksessa ilmoitetut haittavaikutukset, joiden yleisyys oli ≥ 2 prosenttia pirfenidonia saaneella 623 potilaalla, jotka käyttivät sitä suositellulla 2 403 mg:n päiväannoksella. Myös markkinoilletulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 1. Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän, yleisyysluokan [hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)], tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) ja haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Haittavaikutukset elinjärjestelmän ja MedDRA-luokituksen yleisyyden mukaan	
Infektiot	
Hyvin yleinen	Ylähengitysteiden infektio
Yleinen	Virtsatieinfektio
Veri ja imukudos	
Melko harvinainen	Agranulosytoosi ¹
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen	Angioedeema ¹
Tuntematon	Anafylaksia ¹
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	Painonlasku, vähentynyt ruokahalu
Melko harvinainen	Hyponatremia ¹
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	Unettomuus
Hermosto	
Hyvin yleinen	Päänsärky, huimaus
Yleinen	Uneliaisuus, makuhäiriöt, letargia
Verisuonisto	
Yleinen	Kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen	Hengenahdistus, yskä
Yleinen	Limainen yskä
Ruoansulatuserelimistö	
Hyvin yleinen	Ruoansulatushäiriöt, pahoinvointi, ripuli, mahan ja ruokatorven refluksitauti, oksentelu, ummetus
Yleinen	Vatsan alueen turvotus, epämiellyttävä tunne vatsan alueella, vatsakipu, ylävatsakivut, mahavaivat, mahatulehdus, ilmavaivat

Maksa ja sappi	
Yleinen	Suurentunut ALAT-arvo, suurentunut ASAT-arvo, suurentunut gammaglutamyyli transferaasiarvo
Melko harvinainen	Seerumin kokonaisbilirubiiniarvon suurentuminen ALAT- ja ASAT-arvojen suurentumisen yhteydessä ¹ , lääkeaineen aiheuttama maksavaurio ²
Iho ja ihonalainen kudus	
Hyvin yleinen	Ihottuma
Yleinen	Valoherkistyneisyysreaktio, kutina, punoitus, kuiva iho, erytematoottinen ihottuma, makulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma
Tuntematon	Stevens–Johnsonin oireyhtymä ¹ , toksinen epidermaalinen nekrolyysi ¹ , yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) ¹
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen	Nivelkipu
Yleinen	Lihaskipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Väsymys
Yleinen	Heikkous, ei-sydänperäinen rintakipu
Vammat ja myrkytykset	
Yleinen	Auringonpolttama

¹Havaittu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa (ks. kohta 4.4)

²Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu lääkeaineen aiheuttamia maksavaurioita, jotka joissakin tapauksissa olivat kliinisesti vaikeita, mukaan lukien yksittäiset raportoidut kuolemaan johtaneet tapaukset (ks. kohdat 4.3, 4.4).

Idiopaattista keuhkofibroosia koskevien yhdistettyjen kliinisten tutkimusten altistuskorjatut analyysit vahvistivat, että pifrenidoni -valmisteen turvallisuus- ja siedettävyysprofiili pitkälle edennyttä idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla (n = 366) on yhdenmukainen sen turvallisuus- ja siedettävyysprofiilin kanssa, joka on todettu idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla, joiden sairaus ei ole pitkälle edennyt (n = 942).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Vähentynyt ruokahalu

Pivotaalitutkimuksissa esiintyneet vähentyneeseen ruokahaluun liittyvät tapaukset olivat helposti hallittavissa eivätkä yleensä aiheuttaneet merkittäviä seurauksia. Melko harvoin, vähentyneeseen ruokahaluun liittyvät tapaukset aiheuttivat huomattavaa, lääketieteellistä hoitoa vaativaa painonlaskua.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta on vain vähän kliinistä kokemusta. Eräissä tutkimuksissa terveille aikuisille vapaaehtoisille annettiin moninkertaisia pifrenidoni-annoksia. Päivittäinen suurin kokonaisannos oli 4806 mg, joka annettiin kuutena 267 mg:n kapselina kolme kertaa päivässä 12 päivän jaksolla, jonka aikana annosta titrattiin suuremmaksi. Haittavaikutukset olivat lieviä, ohimeneviä ja yhdenmukaisia pifrenidonista yleisimmin ilmoitettujen haittavaikutusten kanssa.

Jos on aihetta epäillä yliannostusta, potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa. Hänen elintoimintojaan on seurattava ja kliinistä tilaa tarkkailtava huolellisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, muut immunosuppressantit. ATC-koodi: L04AX05.

Pirfenidonin vaikutustapaa ei ole vielä täysin määritetty. Erilaisista in vitro -tutkimuksista ja keuhkofibroosia (bleomysiinin ja siirteiden aiheuttama fibroosi) koskevista eläinkokeista saadut tiedot kuitenkin osoittavat, että pirfenidonilla on sekä antifibroottisia että tulehdusta estäviä ominaisuuksia.

Idiopaattinen keuhkofibroosi on krooninen fibroottinen ja tulehduksellinen keuhkosairaus, johon proinflammatoristen sytokiinien, mukaan lukien tuumorinekroositekijä-alfan (TNF- α) ja interleukiini 1-beetan (IL-1 β), synteesi ja vapautuminen vaikuttavat. Pirfenidonin on osoitettu vähentävän tulehdussolujen kertymistä monien seikkojen perusteella.

Pirfenidoni vähentää sidekudosemosolujen lisääntymistä, fibroosiin liittyvien proteiinien ja sytokiinien tuotantoa sekä biosynteesin lisääntymistä ja solunulkoisen matriksin muodostumista sytokiinkasvutekijöiden avulla (esimerkiksi transformoiva kasvutekijä beeta [TGF- β] ja verihitalekasvutekijä [PDGF]).

Kliininen teho

Pirfenidonin kliinistä tehoa on tutkittu neljässä vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa, jotka olivat satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja ja lumelääkekontrolloituja ja joihin osallistui idiopaattista keuhkofibroosia sairastavia potilaita. Näistä vaiheen 3 tutkimuksista kolme (PIPF-004, PIPF-006 ja PIPF-016) olivat monikansallisia ja yksi (SP3) tehtiin Japanissa.

PIPF-004- ja PIPF-006-tutkimuksissa pirfenidoni (2 403 mg/päivä) verrattiin lumelääkkeeseen. Tutkimukset olivat lähes identtisiä muutamaa poikkeusta lukuun ottamatta; PIPF-004-tutkimuksessa käytettiin väliannosta (1 197 mg/päivä). Molemmissa tutkimuksissa lääkevalmistetta annettiin kolme kertaa päivässä vähintään 72 viikon ajan. Ensijainen päätetapahtuma molemmissa tutkimuksissa oli muutos nopean vitaalikapasiteetin (FVC) prosenttiosuudessa odotusarvosta aloitusarvon ja viikon 72 arvon perusteella. Yhdistetyssä PIPF-004- ja PIPF-006-potilasjoukossa, joka sai hoitoa annoksina 2 403 mg/päivä ja joka käsitti yhteensä 692 potilasta, lähtötilanteen mediaani FVC-prosenttiosuus odotusarvosta oli pirfenidoni-ryhmässä 73,9 % ja lumelääkettä saaneessa ryhmässä 72,0 % (vaihteluväli pirfenidoni-ryhmässä 50–123 % ja lumelääkettä saaneessa ryhmässä 48–138 %), ja lähtötilanteen mediaani diffuusiokapasiteetin (DL_{CO}) prosenttiosuus odotusarvosta oli pirfenidoni-ryhmässä 45,1 % ja lumelääkettä saaneessa ryhmässä 45,6 % (vaihteluväli pirfenidoni-ryhmässä 25–81 % ja lumelääkettä saaneessa ryhmässä 21–94 %). PIPF-004-tutkimuksessa lähtötilanteen FVC-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 50 % ja/tai lähtötilanteen DL_{CO}-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 35 % pirfenidoni-ryhmässä 2,4 %:lla ja lumelääkettä saaneessa ryhmässä 2,1 %:lla potilaista. PIPF-006-tutkimuksessa lähtötilanteen FVC-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 50 % ja/tai lähtötilanteen DL_{CO}-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 35 % pirfenidoni-ryhmässä 1,0 %:lla ja lumelääkettä saaneessa ryhmässä 1,4 %:lla potilaista.

PIPF-004-tutkimuksessa alenema FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta väheni merkittävästi pirfenidoni saaneilla potilailla (N=174) lumelääkettä saaneisiin potilaisiin nähden (N = 174; p = 0,001, luokittelu ANCOVA). Pirfenidoni-hoito vähensi myös merkitsevästi alenemaa FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta aloitusarvoon nähden myös viikoilla 24 (p = 0,014), 36 (p < 0,001), 48 (p < 0,001) ja 60 (p < 0,001). Viikolla 72 FVC-arvon prosenttiosuus odotusarvosta heikkeni aloitusarvosta \geq 10 prosenttia (idiopaattisen keuhkofibroosin kuolleisuusriskin raja-arvo) 20

prosentilla pirfenidoni saaneista potilaista. Lumelääkettä saaneilla vastaava luku oli 35 prosenttia (taulukko 2).

Taulukko 2 Luokittainen muutoksen arviointi lähtötilanteesta viikkoon 72 prosentteina ennakoidusta FVC-arvosta tutkimuksessa PIPF-004		
	Pirfenidoni 2 403 mg/vrk (N = 174)	Lumelääke (N = 174)
≥ 10 % heikkenemä, kuolema tai keuhkosiirto	35 (20 %)	60 (34 %)
Alle 10 % heikkenemä	97 (56 %)	90 (52 %)
Ei heikkenemää (FVC:n muutos > 0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)

Vaikka PIPF-004-tutkimuksessa pirfenidonin ja lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä ei ollut eroja kuuden minuutin kävelytestin tuloksissa aloitustilanteen ja viikon 72 tilanteen osalta esimääritetyn ANCOVA-luokittelun perusteella, ad hoc -analyysissä 37 prosentilla pirfenidonia saaneista potilaista kuuden minuutin kävelytestin aikana kuljettu matka lyheni ≥ 50 metriä. Lumelääkettä saaneilla vastaava luku oli 47 prosenttia.

PIPF-006-tutkimuksessa pirfenidoni-hoito (N = 171) ei vähentänyt alenemaa FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta aloitustilanteesta ja viikon 72 tilanteen osalta lumelääkkeeseen verrattuna (N = 173; p = 0,501). Pirfenidoni-hoito vähensi alenemaa FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta aloitusarvoon nähden myös viikoilla 24 (p = 0,014), 36 (p < 0,001), 48 (p < 0,001) ja 60 (p < 0,001). Viikon 72 kohdalla FVC-arvon prosenttiosuus odotusarvosta heikkeni ≥ 10 prosenttia 23 prosentilla pirfenidonia saaneista potilaista ja 27 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista (taulukko 3).

Taulukko 3 Luokittainen muutoksen arviointi lähtötilanteesta viikkoon 72 prosentteina ennakoidusta FVC-arvosta tutkimuksessa PIPF-006		
	Pirfenidoni 2403 mg/vrk (N = 171)	Lumelääke (N = 173)
≥ 10 % heikkenemä, kuolema tai keuhkosiirto	39 (23 %)	46 (27 %)
Alle 10 % heikkenemä	88 (52 %)	89 (51 %)
Ei heikkenemää (FVC:n muutos > 0 %)	44 (26 %)	38 (22 %)

PIPF-006-tutkimuksessa kuuden minuutin kävelytestin aikana kuljetun matkan lyheneminen aloitustilanteen ja viikon 72 tilanteen osalta väheni merkittävästi lumelääkkeeseen verrattuna (p < 0,001, ANCOVA-luokittelu). Lisäksi PIPF-006-tutkimuksen ad hoc -analyysissä 33 prosentilla pirfenidonia saaneista potilaista kuuden minuutin kävelytestin aikana kuljettu matka lyheni ≥ 50 metriä. Lumelääkettä saaneilla potilailla vastaava luku oli 47 prosenttia.

PIPF-004- ja PIPF-006-tutkimuksissa eloonjäämistä koskevissa yhdistetyissä analyyseissa kuolleisuus pirfenidonia 2 403 mg päivässä saaneen ryhmän osalta oli 7,8 prosenttia. Lumelääkettä saaneiden ryhmässä vastaava luku oli 9,8 prosenttia (HR 0,77 [95 prosentin luottamusväli, 0,47–1,28]).

PIPF-016-tutkimuksessa pirfenidonia (2 403 mg/päivä) verrattiin lumelääkkeeseen. Lääkevalmistetta annettiin kolme kertaa päivässä 52 viikon ajan. Ensijainen päätetapahtuma oli muutos FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta aloitusarvon ja viikon 52 arvon perusteella. Yhteensä 555 potilaan lähtötilanteen mediaani FVC-prosenttiosuus odotusarvosta oli 68 % (väli: 48–91 %) ja DLCO-arvon kohdalla 42 % (väli: 27–170 %). Kahdella prosentilla potilaista FVC-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 50 % ja 21 prosentilla potilaista DLCO-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 35 % lähtötilanteessa.

PIPF-016-tutkimuksessa alenema FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta viikolla 52 väheni merkittävästi pirfenidonia saaneilla potilailla (N = 278) lumelääkettä saaneisiin potilaisiin nähden (N = 277; $p < 0,000001$, luokittelu ANCOVA). Pirfenidoni-hoito vähensi merkittävästi alenemaa FVC- arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta aloitusarvoon nähden myös viikoilla 13 ($p < 0,000001$), 26 ($p < 0,000001$) ja 39 ($p = 0,000002$).

Viikon 52 kohdalla 17 prosentilla pirfenidonia saaneista potilaista todettiin ≥ 10 prosentin heikkenemä ennakoitun FVC-arvon prosenttiosuudessa tai kuolema. Lumelääkettä saaneilla vastaava luku oli 32 prosenttia (taulukko 4).

Taulukko 4 Luokittainen muutoksen arviointi lähtötilanteesta viikkoon 52 prosentteina ennakoitusta FVC-arvosta tutkimuksessa PIPF-016		
	Pirfenidoni 2 403 mg/vrk (N = 278)	Lumelääke (N = 277)
≥ 10 % heikkenemä tai kuolema	46 (17 %)	88 (32 %)
Alle 10 % heikkenemä	169 (61 %)	162 (58 %)
Ei heikkenemää (FVC:n muutos > 0 %)	63 (23 %)	27 (10 %)

PIPF-016-tutkimuksessa kuuden minuutin kävelytestin aikana kuljetun matkan lyheneminen aloitus tilanteen ja viikon 52 tilanteen osalta väheni merkittävästi pirfenidonia saaneilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna ($p = 0,036$, ANCOVA-luokittelu); 26 prosentilla pirfenidonia saaneista potilaista kuuden minuutin kävelytestin aikana kuljettu matka lyheni ≥ 50 metriä. Lumelääkettä saaneilla potilailla vastaava luku oli 36 prosenttia.

PIPF-016-, PIPF-004- ja PIPF-006-tutkimusten ennalta määritetyssä yhdistetyssä analyysissä 12 kuukauden kohdalla mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman esiintyvyys oli merkittävästi pienempi pirfenidonia 2 403 mg päivässä saaneessa ryhmässä (3,5 %; 22/623 potilasta) verrattuna lumelääkeryhmään (6,7 %; 42/624 potilasta), mikä merkitsee 48 prosentin vähenemistä mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman riskissä ensimmäisen 12 kuukauden aikana (HR 0,52 [95 prosentin luottamusväli, 0,31–0,87], $p = 0,0107$, log rank -testi).

Tutkimuksessa (SP3), johon osallistui japanilaisia potilaita, verrattiin 1 800 mg:n päivittäistä pirfenidoniannosta (vastaa PIPF-004- ja PIPF-006-tutkimusten 2 403 mg:n päiväannosta yhdysvaltalaisessa ja eurooppalaisessa potilasväestössä normaalipainotettuna) lumelääkkeeseen (N = 110 vs. N = 109). Pirfenidonihoito vähensi vitaalikapasiteetin keskimääräistä heikkenemistä merkittävästi viikolla 52 (ensisijainen päätetapahtuma) lumelääkkeeseen verrattuna ($-0,09 \pm 0,02$ l vs. $-0,16 \pm 0,02$ l, $p = 0,042$).

Idiopaattista keuhkofibroosia sairastavat potilaat, joilla on pitkälle edennyt keuhkojen vajaatoiminta

PIPF-004-, PIPF-006- ja PIPF-016-tutkimusten yhdistetyissä *post-hoc*-analyysissä pitkälle edennyttä idiopaattista keuhkofibroosia sairastavassa potilasjoukossa (n = 170), jossa lähtötilanteen FVC-prosenttiosuus oli < 50 % ja/tai lähtötilanteen DL_{CO}-prosenttiosuus oli < 35 %, vuosittainen FVC-arvon alenema pirfenidoni -hoitoa saaneilla potilailla (n = 90) oli -150,9 ml verrattuna -277,6 ml:aan lumelääkettä saaneilla potilailla (n = 80).

MA29957-tutkimus oli tueksi tehty 52 viikon pituinen vaiheen IIb, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu kliininen monikeskustutkimus idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla, joilla oli pitkälle edennyt keuhkojen vajaatoiminta (DL_{CO} < 40 % odotusarvosta) ja suuri 3. asteen keuhkoverenpainetaudin riski. Tutkimuksessa 89:n pirfenidoni -monoterapiaa saaneen potilaan FVC-arvon alenema oli samankaltainen kuin yhdistettyjen vaiheen 3 PIPF-004-, PIPF-006- ja PIPF-016-tutkimusten *post-hoc*-analyysin pirfenidoni -hoitoa saaneilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset pifrenidoni-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa idiopaattisessa keuhkofibroosissa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun pifrenidoni-kapseleita otetaan ruoan kanssa, C_{max}-arvo pienenee huomattavasti (50 prosenttia), ja myös AUC-arvo pienenee hieman verrattuna lääkevalmisteen ottamiseen tyhjään mahaan. Kun terveille 50–66-vuotiaille aikuisille vapaaehtoisille annettiin 801 mg:n kerta-annos suun kautta ruoan kanssa, pifrenidonin imeytymisnopeus hidastui. Samalla AUC-arvo oli noin 80–85 prosenttia vastaavasta arvosta, kun lääkevalmiste otettiin paastotilassa. Bioekvivalenssi osoitettiin paastotilassa vertaamalla 801 mg:n tablettia kolmeen 267 mg:n kapseliin. Ruoan kanssa otettu 801 mg:n tabletti täytti AUC-mittausten perusteella bioekvivalenssikriteerit kapselisiin verrattuna, kun taas C_{max}-arvon 90 %:n luottamusväli (108,26–125,60 %) ylittivät hieman tavanomaisen bioekvivalenssirajan ylärajan (90 prosentin luottamusväli 80,00 %–125,00 %). Ruoan vaikutus pifrenidonialtistukseen (AUC) oli tabletti- ja kapselilääkemuodoilla yhdenmukainen. Paastotilaan verrattuna pifrenidonin C_{max}-arvo pieneni, kun jompaakumpaa lääkemuotoa otettiin ruoan kanssa, pifrenidoni-tablettien kanssa hieman vähemmän (40 prosenttia) kuin pifrenidoni-kapseleiden kanssa (50 prosenttia). Lääkevalmisteen ottaminen ruoan kanssa vähensi myös haittavaikutusten (pahoinvointi ja huimaus) ilmenemistä verrattuna sen ottamiseen paastotilassa. Pifrenidoni suositellaan otettavaksi ruoan kanssa pahoinvoinnin ja huimauksen välttämiseksi.

Pifrenidonin absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole määritetty ihmisillä.

Jakautuminen

Pifrenidoni sitoutuu ihmisellä plasman proteiineihin, pääasiassa seerumin albumiiniin. Sitoutumisen keskiarvo vaihteli 50 ja 58 prosentin välillä kliinisissä tutkimuksissa havaituilla pitoisuuksilla (1–100 µg/ml). Suun kautta otetun lääkevalmisteen näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on keskimäärin noin 70 litraa, mikä viittaa siihen, että pifrenidoni jakautuu kudoksiin vain vähäisessä määrin.

Biotransformaatio

Noin 70–80 prosenttia pifrenidonista metaboloituu CYP1A2-entsyymien kautta, ja muut CYP-isoentsyymit, mukaan luettuina CYP2C9, 2C19, 2D6 sekä 2E1, osallistuvat vähäisemmässä määrin metaboliaan. In vitro -tiedot osoittavat jonkin verran pääasiallisen metaboliitin (5-karboksi-pifrenidoni) farmakologisesti oleellista aktiivisuutta pitoisuuksina, jotka ovat suurempia kuin idiopaattista keuhkofibroosia sairastavien potilaiden plasmassa todetut huippupitoisuudet. Tämä saattaa muodostua kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kliinisesti oleelliseksi, jos plasman 5-karboksi-pifrenidonialtistus suurenee.

Eliminaatio

Suun kautta otetun pifrenidonin puhdistuma vaikuttaa kohtalaisesti kyllästyvältä. Eri annoksilla toteutetussa tutkimuksessa, jossa käytettiin toistuvia annoksia, terveille aikuisille annettiin 267–1 335 mg:n suuruisia annoksia kolme kertaa päivässä. Puhdistuma pieneni keskimäärin noin 25 prosenttia kolme kertaa päivässä annetulla 801 mg:n annoksella. Kun terveille aikuisille annettiin kerta-annos pifrenidonia, lopullisen eliminaation näennäinen puoliintumisaika oli keskimäärin 2,4 tuntia. Noin 80 prosenttia suun kautta otetusta pifrenidoniannoksesta erittyy virtsaan 24 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Valtaosa pifrenidonista erittyy 5-karboksi-pifrenidonimetaboliittina (>95 prosenttia havaitusta määrästä), ja alle prosentti pifrenidonista erittyy virtsaan muuttumattomana.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Pirfenidonin ja 5-karboksi-pirfenidonimetaboliitin farmakokinetiikkaa vertailtiin keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pughin luokka B) sairastavilla potilailla ja henkilöillä, joiden maksa toimi normaalisti. Tulokset osoittivat, että keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla pirfenidonille altistuminen lisääntyi keskimäärin 60 prosenttia 801 mg:n suuruisen pirfenidonikerta-annoksen jälkeen (3 x 267 mg:n kapseli).

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden osalta pirfenidonin käytössä on noudatettava varovaisuutta ja potilaita tulee seurata huolellisesti toksisuuden merkkien varalta, etenkin jos he ottavat samanaikaisesti jotakin tunnettua CYP1A2-entsyymien estäjää (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Pirfenidoni käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa ja pitkälle edennyttä maksasairautta sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Pirfenidonin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja lievää tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna henkilöihin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Perusaine metaboloituu pääasiassa 5-karboksi-pirfenidoniksi. 5-karboksi-pirfenidonin AUC_{0-∞} (keskiarvo (keskihajonta)) oli merkittävästi suurempi keskivaikeaa (100 (26,3) mg•h/l) (p = 0,009) ja vaikeaa (168 (67,4) mg•h/l) (p < 0,0001) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien ryhmissä kuin ryhmässä, jossa munuaisten toiminta oli normaali (28,7 (4,99) mg•h/l).

Munuaisten vajaatoiminnan ryhmä	Tilastotiedot	AUC _{0-∞} (mg•h/l)	
		Pirfenidoni	5-karboksi-pirfenidoni
Normaali n = 6	Keskiarvo (keskihajonta)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Mediaani (25.–75.)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Lievä n = 6	Keskiarvo (keskihajonta)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	Mediaani (25.–75.)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Keskivaikea n = 6	Keskiarvo (keskihajonta)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	Mediaani (25.–75.)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Vaikea n = 6	Keskiarvo (keskihajonta)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	Mediaani (25.–75.)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

AUC_{0-∞} = pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala aikavälillä nollasta äärettömyyteen.

^a p-arvo normaaliin verrattuna = 1,00 (Bonferroni-korjattu parittainen vertailu)

^b p-arvo normaaliin verrattuna = 0,009 (Bonferroni-korjattu parittainen vertailu)

^c p-arvo normaaliin verrattuna < 0,0001 (Bonferroni-korjattu parittainen vertailu)

Jos potilaalla on keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, altistus 5-karboksi-pirfenidonille suurenee 3,5-kertaiseksi tai suuremmaksi. Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei voida sulkea pois metaboliitin kliinisesti oleellista farmakodynaamista aktiivisuutta. Annosta ei tarvitse muuttaa pirfenidonilla hoidettavilla potilailla, jotka sairastavat lievää munuaisten vajaatoimintaa. Pirfenidonia pitää käyttää varoen potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Pirfenidonin käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai pitkälle edennyt, dialyysia vaativa munuaissairaus (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Populaation farmakokineettiset analyysit neljästä tutkimuksesta, joihin osallistui terveitä koehenkilöitä tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita, sekä yhdestä tutkimuksesta, johon osallistui idiopaattista keuhkofibroosia sairastavia potilaita, osoittivat, ettei potilaan iällä, sukupuolella tai koolla ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta pirfenidonin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Toistuvan annoksen aiheuttamaa toksisuutta käsittelevissä tutkimuksissa hiirillä, rotilla ja koirilla havaittiin maksan painon lisääntymistä. Tähän liittyi usein myös maksan sentrilobulaarista hypertrofiaa. Tilan havaittiin korjaantuvan hoidon lopettamisen jälkeen. Maksakasvaimia havaittiin esiintyvän enemmän rotilla ja hiirillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa. Nämä maksahavainnot ovat yhdenmukaisia maksan mikrosomaalisen entsyymi-induktion kanssa, mutta tätä vaikutusta ei ole havaittu pirfenidoni-hoitoa saavilla ihmisillä. Näitä havaintoja ei pidetä merkittävänä ihmisten kannalta.

Naarasrotilla havaittiin kohtukasvainten lisääntymistä tilastollisesti merkitsevässä määrin, kun rotille oli annettu 1 500 mg pirfenidonia painokiloa kohden päivässä. Tämä on 37-kertainen määrä lääkevalmistetta ihmisille annettavaan 2 403 mg:n päiväannokseen nähden. Mekanististen tutkimusten tulosten mukaan vaikuttaa siltä, että kohtukasvainten esiintyminen liittyy luultavasti krooniseen dopamiinivälitteiseen sukupuolihormonien epätasapainoon. Se puolestaan liittyy rottien lajityypilliseen umpieritysmekanismiin, jollaista ihmisillä ei ole.

Lisääntymistoksisissa tutkimuksissa ei ilmennyt uroksen ja naaraan hedelmällisyyteen tai rotanpoikasten syntymänjälkeiseen kehitykseen liittyviä haitallisia vaikutuksia. Teratogeenisuutta ei havaittu rotilla (1 000 mg painokiloa kohti päivässä) tai kaneilla (300 mg painokiloa kohti päivässä). Eläimillä pirfenidoni ja/tai sen metaboliitit kulkeutuvat istukkaan, joten on mahdollista, että pirfenidonia ja/tai sen metaboliitteja kertyy lapsiveteen. Suuremmilla annoksilla (≥ 450 mg painokiloa kohti päivässä) rottien kiimakierto piteni ja epäsäännöllisiä kiertoja esiintyi enemmän. Suuret annokset ($\geq 1 000$ mg/kg/päivä) pidensivät rottien tiineysaikaa ja heikensivät sikiön elinkelpoisuutta. Imettävillä rotilla tehtyjen tutkimusten mukaan pirfenidoni ja/tai sen metaboliitit erittyvät maitoon, joten on mahdollista, että pirfenidonia ja/tai sen metaboliitteja kertyy maitoon.

Vakiotutkimuksissa pirfenidonin ei havaittu vaikuttavan mutageenisesti tai geenitoksisesti, eikä se ollut mutageeninen UV-altistuksella tutkittaessa. UV-altistuksen avulla tutkittaessa pirfenidoni oli positiivinen fotoklastogeenisessa määrittämisessä kiinankääpiöhamsterin keuhkosoluissa.

Valotoksisuutta ja ärsytystä havaittiin myös marsuilla, kun niille oli annettu pirfenidonia suun kautta ja kun ne oli altistettu UVA- ja UVB-säteilylle. Valotoksisten vaurioiden vakavuutta pienennettiin käyttämällä auringonsuojavoidetta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mannitoli (E421)

Kroskarmelloosinatrium

Povidoni

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Kolloidinen vedetön piidioksidi

Natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu (E1203)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli (E1521)

Talkki (E553b)

267 mg tabletit

Keltainen rautaoksidi (E172)

534 mg tabletit

Paraoranssi FCF alumiinilakka (E110)

801 mg tabletit

Punainen rautaoksidi (E172)

Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoinen läpinäkymätön HDPE-tablettipurkki, jossa on lapsiturvallinen ja peukaloinnin paljastava polypropeenikorkki tai valkoinen läpinäkymätön PVC/PE/PCTFE-alumiini läpipainopakkaus.

Pakkauskoot

267 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tablettipurkki

1 tablettipurkki, joka sisältää 90 kalvopäällysteistä tablettia

Läpipainopakkaus

63 kalvopäällysteistä tablettia (3 läpipainopakkausta, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia)

252 kalvopäällysteistä tablettia (12 läpipainopakkausta, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia)

63x1 kalvopäällysteinen tabletti (3 perforoitua yksittäispakattua läpipainopakkausta, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia)

252x1 kalvopäällysteinen tabletti (12 perforoitua yksittäispakattua läpipainopakkausta, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia)

534 mg kalvopäällysteiset tabletit

252 kalvopäällysteistä tablettia (12 läpipainopakkausta, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia)

252x1 kalvopäällysteinen tabletti (12 perforoitua yksittäispakattua läpipainopakkausta, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia)

801 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tablettipurkki

1 tablettipurkki, joka sisältää 90 kalvopäällysteistä tablettia

Läpipainopakkaus

63 kalvopäällysteistä tablettia (3 läpipainopakkausta, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia)

84 kalvopäällysteistä tablettia (4 läpipainopakkausta, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia)

252 kalvopäällysteistä tablettia (12 läpipainopakkausta, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia)

63x1 kalvopäällysteinen tabletti (3 perforoitua yksittäispakattua läpipainopakkausta, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia)

84x1 kalvopäällysteinen tabletti (4 perforoitua yksittäispakattua läpipainopakkausta, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia)

252x1 kalvopäällysteinen tabletti (12 perforoitua yksittäispakattua läpipainopakkausta, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia)

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ: 20 kesäkuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.
17 Athinon Street
Ergates Industrial Area
2643 Ergates, P.O. Box 28629
2081 Lefkosia
Kypros

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan tulee varmistaa, että markkinoille tuonnin yhteydessä kaikille lääkäreille, joiden odotetaan määrävän pifenidoni, toimitetaan lääkäreiden tietopaketti, joka sisältää seuraavat osat:

- valmistetiedot (valmisteyhteenvedo)
- lääkärille tarkoitetut tiedot (turvallisuutta koskevat tarkistuslistat)
- potilaalle tarkoitetut tiedot (pakkausseloste).

pirfenidoni turvallisuutta koskeva tarkistuslista tulee sisältää seuraavat maksan toimintaan, lääkeaineen aiheuttaman maksavaurioon ja valoherkistyneisyyteen liittyvät pääasiat:

Maksan toiminta, lääkeaineen aiheuttama maksavaurio

- pifenidoni on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta tai pitkälle edennyt maksasairaus.
- Seerumin transaminaasiarvojen suurenemista voi ilmetä pifenidoni-hoidon aikana.
- Maksan toimintaa mittaavia kokeita on seurattava ennen pifenidoni-hoidon aloittamista ja säännöllisin väliajoin sen jälkeen.
- Sellaisia potilaita, joilla maksaentsyymiarvot nousevat, on seurattava tiiviisti ja heidän annostaan on muutettava asianmukaisesti tai hoito on lopetettava.
- Kliininen arviointi ja maksan toimintaa mittaavat kokeet on tehtävä viipymättä, jos potilas saa maksavaurioon viittaavia oireita.

Valoherkistyneisyys

- Potilaille tulee kertoa, että pifenidoni tiedetään liittyvän valoherkistyneisyysreaktioita ja että ennaltaehkäiseviin toimenpiteisiin tulee ryhtyä.
- Potilaita kehoitetaan välttämään tai vähentämään suoralle auringonvalolle (myös aurinkolampuille) altistumista.
- Potilaita on kehoitettava käyttämään päivittäin auringonsuojavoidetta, pukeutumaan auringonvalolta suojaaviin vaatteisiin sekä välttämään muiden tunnetusti valoherkistyneisyyttä aiheuttavien lääkevalmisteiden käyttöä.

Lääkäreille tarkoitetuissa tiedoissa tulee kehottaa lääkettä määrääviä lääkäreitä ilmoittamaan vakavista haittavaikutuksista ja kliinisesti merkittävistä, erityisen kiinnostavista haittavaikutuksista, jollaisia ovat muun muassa seuraavat:

- valoherkistyneisyysreaktiot ja ihottumat
- epänormaalit tulokset maksan toimintaa mittaavissa kokeissa
- lääkeaineen aiheuttama maksavaurio
- muut lääkärin harkinnan mukaan kliinisesti merkittävät haittavaikutukset.

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Pirfenidone axunio 267 mg kalvopäällysteiset tabletit

pirfenidoni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen tabletti sisältää 267 mg pirfenidonia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

Läpipainopakkaus

63 kalvopäällysteistä tablettia

252 kalvopäällysteistä tablettia

63x1 kalvopäällysteinen tabletti

252x1 kalvopäällysteinen tabletti

Tablettipurkki

90 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1655/002 63 kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/22/1655/003 63 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/22/1655/004 252 kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/22/1655/011 252 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/22/1655/001 90 kalvopäällysteiset tabletit

13. ERÄNUMERO

Batch

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Pirfenidone axunio 267 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteeseen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOLIUSKA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pirfenidone axunio 267 mg kalvopäällysteiset tabletit

pirfenidoni

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

axunio Pharma GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ETIKETTI- TABLETTIPURKKI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pirfenidone axunio 267 mg kalvopäällysteiset tabletit

pirfenidoni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen tabletti sisältää 267 mg pirfenidonia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

90 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1655/001

13. ERÄNUMERO

Batch

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pirfenidone axunio 534 mg kalvopäällysteiset tabletit

pirfenidoni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen tabletti sisältää 534 mg pirfenidonia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää atsoväriainetta.

Lisätietoja on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

252 kalvopäällysteistä tablettia

252x1 kalvopäällysteinen tabletti

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

axunio Pharma GmbH

Van-der-Smissen-Straße 1

22767 Hamburg
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1655/005 252 kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/22/1655/006 252 x 1 kalvopäällysteiset tabletti

13. ERÄNUMERO

Batch

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Pirfenidone axunio 534 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteeseen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOLIUSKA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pirfenidone axunio 534 mg kalvopäällysteiset tabletit

pirfenidoni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

axunio Pharma GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pirfenidone axunio 801 mg kalvopäällysteiset tabletit

pirfenidoni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen tabletti sisältää 801 mg pirfenidonia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

Läpipainopakkaus

63 kalvopäällysteistä tablettia

84 kalvopäällysteistä tablettia

252 kalvopäällysteistä tablettia

63x1 kalvopäällysteinen tabletti

84x1 kalvopäällysteinen tabletti

252x1 kalvopäällysteinen tabletti

Tablettipurkki

90 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1655/008 63 kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/22/1655/009 84 kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/22/1655/010 252 kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/22/1655/012 63 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/22/1655/013 84 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/22/1655/014 252 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/22/1655/007 90 kalvopäällysteiset tabletit

13. ERÄNUMERO

Batch

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Pirfenidone axunio 801 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOLIUSKA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pirfenidone axunio 801 mg kalvopäällysteiset tabletit

pirfenidoni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

axunio Pharma GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ETIKETTI- TABLETTIPURKKI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pirfenidone axunio 801 mg kalvopäällysteiset tabletit

pirfenidoni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen tabletti sisältää 801 mg pirfenidonia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

90 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYyntILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1655/007

13. ERÄNUMERO

Batch

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Pirfenidone axunio 267 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pirfenidone axunio 534 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pirfenidone axunio 801 mg kalvopäällysteiset tabletit

pirfenidoni

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Pirfenidone axunio on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Pirfenidone axunio:tä
3. Miten Pirfenidone axunio:tä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Pirfenidone axunio:n säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Pirfenidone axunio on ja mihin sitä käytetään

Pirfenidone axunio:n vaikuttava aine on pirfenidoni, ja sitä käytetään idiopaattisen keuhkofibroosin hoitoon aikuisilla.

Idiopaattinen keuhkofibroosi on sairaus, jossa keuhkokudokset turpoavat ja arpeutuvat ajan mittaan, ja jonka seurauksena on vaikea hengittää syvään. Tämän vuoksi potilaan keuhkot eivät voi enää toimia kunnolla. Pirfenidone axunio vähentää keuhkojen arpeutumista ja turvotusta, minkä ansiosta on helpompi hengittää.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Pirfenidone axunio:tä

Älä ota Pirfenidone axunio:tä

- jos olet allerginen vaikuttavalle aineelle (pirfenidonille) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on aiemmin ollut pirfenidonin käyttöön liittynyt angioedeema, jonka oireena on esiintynyt esimerkiksi kasvojen, huulten ja/tai kielen turvotusta (tähän voi liittyä hengitysvaikeuksia tai hengityksen vinkumista)
- jos käytät fluvoksamiini-nimistä lääkevalmistetta (se on tarkoitettu masennuksen tai pakko-oireisen häiriön hoitoon)
- jos sinulla on vaikea tai pitkälle edennyt maksasairaus
- jos sinulla on vaikea tai pitkälle edennyt munuaissairaus, joka edellyttää dialyysihoitoa.

Jos jokin yllä esitetystä koskee sinua, älä käytä Pirfenidone axunio:tä. Jos et ole varma, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Pirfenidone axunio-valmistetta

- Saatat tulla herkemäksi auringonvalolle (valoherkistyisyysreaktio), kun käytät Pirfenidone axunio:tä. Vältä aurinkoa (myös aurinkolamppuja) Pirfenidone axunio-hoidon aikana. Käytä joka

päivä auringonsuojavoidetta ja pukeudu käsivarret, sääret ja pään peittäviin vaatteisiin auringonvalolle altistumisen pienentämiseksi (ks. kohta 4: Mahdolliset haittavaikutukset).

- Älä käytä samanaikaisesti muita lääkkeitä, kuten tetrasykliiniryhmän antibiootteja (esimerkiksi doksisykliiniä), jotka voivat lisätä auringonvalolle herkistymistä.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on munuaisongelmia.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on lieviä tai keskivaikeita maksaongelmia.
- Lopeta tupakointi ennen Pirfenidone axunio-hoidon aloittamista, äläkä tupakoi Pirfenidone axunio-hoidon aikana. Tupakointi saattaa vähentää Pirfenidone axunio:n vaikutusta.
- Pirfenidone axunio saattaa aiheuttaa huimausta ja väsymystä. Ole varovainen, jos sinun on tehtävä tarkkaavaisuutta ja koordinoitukykyä vaativia tehtäviä.
- Pirfenidone axunio saattaa aiheuttaa painonlaskua. Siksi lääkäri tarkkailee painoasi tämän lääkevalmisteen käyttämisen ajan.
- Pirfenidoni-hoidon yhteydessä on raportoitu Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidemaalista nekrolyysiä ja yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS). Jos havaitset näihin vakaviin ihoreaktioihin liittyviä oireita, lopeta Pirfenidone axunio-hoito ja hakeudu heti lääkäriin. Oireet on kuvattu kohdassa 4.

Pirfenidone axunio voi aiheuttaa vakavia maksaongelmia, osa tapauksista on johtanut potilaan menehtymiseen. Sinun on käytävä verikokeissa ennen Pirfenidone axunio-hoidon aloittamista. Kun olet aloittanut hoidon, sinun tulee käydä verikokeissa kuukauden välein ensimmäisten kuuden kuukauden ajan ja sen jälkeen kolmen kuukauden välein niin kauan kuin käytät tätä lääkevalmistettä. Verikokeiden avulla seurataan, toimiiko maksasi kunnolla. On tärkeää, että käyt säännöllisesti verikokeissa Pirfenidone axunio-hoidon keston ajan.

Lapset ja nuoret

Pirfenidone axunio:tä ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Pirfenidone axunio

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Tämä on erityisen tärkeää etenkin silloin, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, koska ne voivat muuttaa Pirfenidone axunio:n vaikutusta:

Lääkkeet, jotka saattavat voimistaa Pirfenidone axunio:n haittavaikutuksia:

- enoksasiini (eräs antibiootti)
- siprofloksasiini (eräs antibiootti)
- amiodaroni (tiettyjen sydänsairauksien hoitoon käytettävä lääke)
- propafenoni (tiettyjen sydänsairauksien hoitoon käytettävä lääke)
- fluvoksamiini (masennuksen ja pakko-oireisen häiriön hoitoon käytettävä lääke).

Lääkkeet, jotka saattavat heikentää Pirfenidone axunio:n vaikutusta:

- omepratsoli (esimerkiksi ruoansulatushäiriöiden ja refluksitaudin hoitoon käytetty lääke)
- rifampisiini (eräs antibiootti).

Pirfenidone axunio ruuan ja juoman kanssa

Älä juo greippimehua sinä aikana, kun käytät tätä lääkettä. Greippimehu saattaa estää Pirfenidone axunio:tä vaikuttamasta kunnolla.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, suunnittele raskautta tai epäilet olevasi raskaana, Pirfenidone axunio-tablettien käyttöä suositellaan varotoimenä mieluiten välttämään, koska syntymättömälle lapselle mahdollisesti aiheutuvista riskeistä ei tiedetä.

Jos imetät tai suunnittele imettämistä, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Pirfenidone axunio-hoidon aloittamista. Ei tiedetä, erittykö Pirfenidone axunio rintamaitoon, joten

lääkäri keskusteleee kanssasi tämän lääkevalmisteen käyttöön imettämisen aikana liittyvistä riskeistä ja hyödyistä, jos päätät imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä koneita, jos sinua huimaa tai jos tunnet itsesi väsyneeksi Pirfenidone axunio ottamisen jälkeen.

Pirfenidone axunio sisältää natriumia

Pirfenidone axunio sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Pirfenidone axunio 534 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät atsoväriaineita

Pirfenidone axunio voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

3. Miten Pirfenidone axunio otetaan

Pirfenidone axunio-hoidon aloittaa ja sitä valvoo idiopaattisen keuhkofibroosin hoitoon ja diagnosointiin perehtynyt erikoislääkäri.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkiriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkettä käytetään yleensä annosta suurentaen seuraavalla tavalla:

- Ensimmäiset seitsemän päivää: ota 267 mg:n annos (yksi keltainen tabletti) kolme kertaa päivässä ruoan kanssa (yhteensä 801 mg päivässä).
- Päivät 8–14: ota 534 mg:n annos (kaksi keltaista tablettia tai yksi oranssi tabletti) kolme kertaa päivässä ruoan kanssa (yhteensä 1602 mg päivässä).
- 15. päivästä eteenpäin (ylläpitohoito): ota 801 mg:n annos (3 keltaista tablettia tai yksi ruskea tabletti) kolme kertaa päivässä ruoan kanssa (yhteensä 2403 mg päivässä).

Pirfenidone axunio:n suositeltu päivittäinen ylläpitoannos on 801 mg (3 keltaista tablettia tai yksi ruskea tabletti) kolme kertaa päivässä ruoan kanssa otettuna. Päivittäinen kokonaisannos on tällöin 2403 mg.

Nielaise tabletit kokonaisina veden kera sekä ruoan kanssa tai sen jälkeen haittavaikutusten, kuten pahoinvoinnin ja huimauksen, riskin pienentämiseksi. Jos nämä oireet eivät häviä, ota yhteyttä lääkäriisi.

Annoksen pienentäminen haittavaikutusten vuoksi

Lääkäri saattaa määrätä sinulle pienemmän annoksen, jos sinulla ilmenee haittavaikutuksia, kuten vatsavaivoja, ihoreaktioita auringonvalolle tai aurinkolampuille tai merkittäviä muutoksia maksan entsyymiarvoissa.

Jos otat enemmän Pirfenidone axunio:tä kuin sinun pitäisi

Ota yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai lähimmän sairaalan päivystykseen heti, jos olet ottanut enemmän tabletteja kuin sinun pitäisi. Ota Pirfenidone axunio-lääkkeet mukaasi.

Jos unohdat ottaa Pirfenidone axunio:tä

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Annosten välillä tulee olla vähintään kolme tuntia. Älä ota isompaa vuorokausiannosta kuin mitä lääkärisi on määrännyt.

Jos lopetat Pirfenidone axunio:n käytön

Lääkäri saattaa tietyissä tilanteissa kehottaa sinua lopettamaan Pirfenidone axunio-hoidon. Jos olet jostain syystä lopettanut Pirfenidone axunio:n käytön yli 14 perättäisen päivän ajaksi, lääkäri aloittaa hoitosi uudestaan. Tällöin sinun tulee ottaa ensin 267 mg:n annos kolme kertaa päivässä ja suurentaa annosta asteittain kolme kertaa päivässä otettavaan 801 mg:n annokseen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Lopeta Pirfenidone axunio käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos huomaat jonkin seuraavista oireista tai merkeistä

- Kasvojen, huulten ja/tai kielen turpoamista, kutinaa, nokkosihottumaa, hengitysvaikeuksia tai heikotuksen tunnetta tai jos hengityksesi vinkuu. Nämä oireet ovat merkkejä vakavasta allergisesta reaktiosta, angioedeemasta, tai anafylaksiasta.
- Silmien tai ihon keltaisuutta tai virtsan tummuutta, johon voi liittyä ihon kutinaa, kipua oikealla puolella mahanseudun (vatsan) yläosassa, ruokahaluttomuus, verenvuotoa tai tavanomaista herkemmin ilmaantuvia mustelmia tai väsymyksen tunnetta. Nämä oireet voivat olla merkkejä poikkeavasta maksan toiminnasta ja voivat viitata maksavaurioon. Esiintyvyys on harvinainen.
- Punertavia, tasapintaisia tai pyöreitä ja keskeltä usein rakkulaisia läiskiä, ihon kuoriutumista tai suun, nielun, nenän, sukupuolielinten ja silmien haavaumia. Tällaisia vakavia ihottumia voivat edeltää kuume ja flunssan kaltaiset oireet (Stevens–Johnsonin oireyhtymään tai toksiseen epidermaaliseen nekrolyysiin).
- Laajalle levinnyt ihottuma, korkea kuume ja laajentuneet imusolmukkeet (yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) tai lääkeyliherkkysoireyhtymä).

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee jokin haittavaikutus.

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 potilaalla kymmenestä)

- kurkun tai keuhkoihin johtavien hengitysteiden infektiot ja/tai poskiontelotulehdus
- pahoinvointi
- mahaongelmat, kuten mahahappojen takaisinvirtaus ruokatorveen, oksentaminen, ummetus
- ripuli
- ruoansulatushäiriöt tai mahavaivat
- painonlasku
- vähentynyt ruokahalu
- nukkumisvaikeudet
- väsymys
- huimaus
- päänsärky
- hengenahdistus
- yskä
- nivelsäryt/-kivut.

Yleiset (voi esiintyä yli 1 potilaalla sadasta)

- virtsatieinfektiot
- uneliaisuus
- makuhäiriöt
- kuumat aallot
- mahaongelmat, kuten turvotus, kivut ja epämiellyttävä tunne vatsan alueella, närästys ja ilmavaivat
- suurentuneet maksaentsyymiarvot verikokeissa
- ihoreaktiot auringonvalosta tai aurinkolampuista
- iho-ongelmat, kuten kutina, punaisuus tai punoitus, kuivuus, ihottuma
- lihaskivut
- heikotuksen tunne
- rintakipu

- auringonpolttama.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)

- matala natriumin (suolan) pitoisuus veressä, joka voi aiheuttaa päänsärkyä, huimausta, sekavuutta, voimattomuutta, lihaskouristuksia tai pahoinvointia ja oksentamista
- verikokeissa saatetaan todeta valkosolujen vähenemistä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Pirfenidone axunio:n säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkin etiketissä, läpipainopakkauksessa ja pahvipakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

267 mg:n tabletit

Vaikuttava aine on pirfenidoni. Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 267 mg pirfenidonia. Muut aineet ovat: mannitoli, kroskarmelloosinatrium, povidoni, mikrokiteinen selluloosa, kolloidinen vedetön piidioksidi, natriumstearyylifumaraatti.

Kalvopäällyste: polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu (E1203), titaanidioksidi (E171), makrogoli (E1521), talkki (E553b), keltainen rautaoksidi (E172).

534 mg:n tabletit

Vaikuttava aine on pirfenidoni. Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 534 mg pirfenidonia. Muut aineet ovat: mannitoli, kroskarmelloosinatrium, povidoni, mikrokiteinen selluloosa, kolloidinen vedetön piidioksidi, natriumstearyylifumaraatti.

Kalvopäällyste: polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu (E1203), titaanidioksidi (E171), makrogoli (E1521), talkki (E553b), paraoransi FCF alumiinilakka (E110).

801 mg:n tabletit

Vaikuttava aine on pirfenidoni. Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 801 mg pirfenidonia. Muut aineet ovat: mannitoli, kroskarmelloosinatrium, povidoni, mikrokiteinen selluloosa, kolloidinen vedetön piidioksidi, natriumstearyylifumaraatti.

Kalvopäällyste: polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu (E1203), titaanidioksidi (E171), makrogoli (E1521), talkki (E553b), punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

267 mg:n tabletit

Pirfenidone axunio 267 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä "LP2" ja joiden toinen puoli on sileä. Pirfenidone axunio 267 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavilla pakkauksessa, joka sisältää yhden tablettipurkin, jossa on 90 kalvopäällysteistä tablettia ja läpipainopakkauksissa, joissa on 63 tai

252 kalvopäällysteistä tablettia, ja perforoiduss yksittäispakatyssa läpipainopakkauksessa, jossa on 63 x 1 tai 252 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

534 mg:n tabletit

Pirfenidone axunio 534 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat oransseja, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä "LP5" ja joiden toinen puoli on sileä. Pirfenidone axunio 534 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavana läpipainopakkauksissa, joissa on 252 kalvopäällysteistä tablettia, ja peforoiduissa yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa, joissa on 252 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

801 mg:n tabletit

Pirfenidone axunio 801 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat ruskeita, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä "LP8" ja joiden toinen puoli on sileä. Pirfenidone axunio 801 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavilla pakkauksessa, joka sisältää yhden tablettipurkin, jossa on 90 tablettia ja läpipainopakkauksissa, joissa on 63, 84 tai 252 kalvopäällysteistä tablettia ja perforoiduss yksittäispakatyssa läpipainopakkauksessa, jossa on 63 x 1, 84 x 1 tai 252 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>