

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pirfenidone axunio 267 mg plėvele dengtos tabletės
Pirfenidone axunio 534 mg plėvele dengtos tabletės
Pirfenidone axunio 801 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 267 mg pirfenidono.
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 534 mg pirfenidono.
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 801 mg pirfenidono.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Pirfenidone axunio 267 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos spalvos, ovalios, abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „LP2“, o kita pusė lygi ir kurių dydis maždaug 13,2 x 6,4 mm.

Pirfenidone axunio 534 mg plėvele dengtos tabletės yra oranžinės spalvos, ovalios, abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „LP5“, o kita pusė lygi ir kurių dydis maždaug 16,1 x 8,1 mm.

Pirfenidone axunio 801 mg plėvele dengtos tabletės yra rudos spalvos, ovalios, abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „LP8“, o kita pusė lygi ir kurių dydis maždaug 20,1 x 9,4 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirfenidone axunio skirtas idiopatine plaučių fibroze (IPF) sergantiems suaugusiesiems gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Pirfenidone axunio gali pradėti ir prižiūrėti tik gydytojai specialistai, turintys IPF diagnozavimo ir gydymo patirties.

Dozavimas

Suaugusiesiems

Pradėjus gydymą, preparato dozė iki rekomenduojamos 2 403 mg paros dozės reikia titruoti per 14 dienų laikotarpį tokia tvarka:

- nuo 1-os iki 7-os dienos: po 267 mg dozę skirti tris kartus per parą (801 mg per parą);
- nuo 8-os iki 14-os dienos: po 534 mg dozę skirti tris kartus per parą (1 602 mg per parą);
- nuo 15-os dienos: po 801 mg dozę skirti tris kartus per parą (2 403 mg per parą).

Rekomenduojama palaikomoji Pirfenidone axunio paros dozė yra po 801 mg tris kartus per parą valgio metu, t. y., iš viso 2 403 mg dozė per parą.

Nerekomenduojama vartoti daugiau kaip 2 403 mg preparato per parą bet kuriam pacientui (žr. 4.9 skyrių).

Pacientai, nutraukę gydymą pifrenidonu 14 ir daugiau dienų iš eilės, terapiją turėtų pradėti iš naujo – nuo pradinio 2 savaičių trukmės titravimo režimo, titruojant preparato dozę iki rekomenduojamos paros dozės.

Jeigu gydymas buvo nutrauktas ir netaikomas mažiau nei 14 dienų iš eilės, galima atnaujinti gydymą ankstesne rekomenduojama paros doze, netaikant titravimo režimo.

Dozės koregavimas ir kitos saugaus vartojimo sąlygos, į kurias reikia atsižvelgti

Virškinimo trakto reiškiniai

Pacientams, kurie dėl nepageidaujamo poveikio virškinimo traktui netoleruoja šio vaistinio preparato terapijos, reikia priminti, kad jie šį vaistinį preparatą vartotų valgio metu. Simptomams neišnykus, pifrenidono dozę galima sumažinti iki po 267–534 mg 2–3 kartus per parą, vartojant valgio metu, dozę pakartotinai didinant iki rekomenduojamos paros dozės, atsižvelgiant į tai, kaip preparatas toleruojamas. Jeigu simptomai neišnyksta, pacientams galima nurodyti nutraukti gydymą šiuo preparatu 1–2 savaitėms, kad simptomai išnyktų.

Jautrumo šviesai reakcija arba išbėrimas

Pacientams, kuriems pasireiškia lengva arba vidutinio sunkumo jautrumo šviesai reakcija arba išbėrimas, reikia priminti kasdien naudoti apsaugos nuo saulės preparatą ir vengti tiesioginės saulės šviesos (žr. 4.4 skyrių). Pifrenidono dozę galima sumažinti iki 801 mg per parą (po 267 mg tris kartus per parą). Jeigu per 7 dienas išbėrimas neišnyksta, gydymą pifrenidonu reikia nutraukti 15 dienų ir vėl didinti vartojamą dozę iki rekomenduojamos paros preparato dozės taip pat, kaip dozės didinimo laikotarpiu.

Pacientams, kuriems pasireiškia sunki įsijautrinimo šviesai reakcija arba išbėrimas, reikia nurodyti nebevartoti preparato ir kreiptis pagalbos į gydytoją (žr. 4.4 skyrių). Išbėrimui išnykus, gydytojo sprendimu galima vėl pradėti gydymą pifrenidonu ir vėl didinti vartojamą dozę iki rekomenduojamos paros dozės.

Kepenų veikla

Reikšmingai padidėjus alanino ir (arba) aspartato aminotransferazės (ALT ir (arba) AST) aktyvumui ir kartu padidėjus arba nepadidėjus bilirubino koncentracijai, reikia koreguoti pifrenidono dozę arba nutraukti gydymą, atsižvelgiant į 4.4 skyriuje pateikiamas rekomendacijas.

Specialios populiacijos

Senyvi pacientai

65 metų ir vyresniems pacientams preparato dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų veiklos sutrikimai

Pacientams, kuriems yra lengvų arba vidutinio sunkumo (t. y. A ir B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų veiklos sutrikimų, preparato dozės koreguoti nereikia. Bet kadangi kai kurių pacientų, kuriems nustatyta lengvų arba vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų, kraujo plazmoje pifrenidono koncentracija gali padidėti, pifrenidono preparatu gydant šią pacientų populiaciją, reikia imtis atsargumo priemonių. Gydymo pifrenidonu negalima skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas arba paskutinės stadijos kepenų liga (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Inkštų veiklos sutrikimai

Pacientams, turintiems lengvų inkštų veiklos sutrikimų, preparato dozės koreguoti nereikia. Pifrenidoną reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30–50 ml/min.) inkštų veiklos sutrikimų. Pifrenidono negalima vartoti pacientams, kuriems nustatyta sunkių inkštų veiklos sutrikimų (kreatinino klirensas <30 ml/min.) arba paskutinės stadijos inkštų liga, dėl kurios pacientui reikia taikyti dializę (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Pifrenidonas nėra skirtas vaikų populiacijai IPF indikacijai.

Vartojimo metodas

Pirfenidone axunio reikia vartoti per burną. Siekiant sumažinti pykinimo ir galvos svaigimo pasireiškimą, tabletes reikia nuryti visą, užsigeriant vandeniu, ir vartoti valgio metu (žr. 4.8 ir 5.2 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai
- Praeityje buvusi angioedema, pasireiškusi vartojant pirfenidoną (žr. 4.4 skyrių)
- Tuo pačiu metu vartojamas fluvoksaminas (žr. 4.5 skyrių)
- Sunkus kepenų veiklos sutrikimas arba paskutinės stadijos kepenų liga (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius)
- Sunkus inkstų veiklos sutrikimas (kreatinino klirensas <30 ml/min.) arba paskutinės stadijos inkstų liga, dėl kurios pacientui reikia taikyti dializę (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kepenų veikla

Dažnai gauta pranešimų apie pirfenidonu gydomiems pacientams nustatytą transaminazių aktyvumo padidėjimą. Prieš pradėdant gydymą pirfenidonu, pirmus šešis gydymo mėnesius kas mėnesį, o vėliau – kas tris mėnesius turi būti atlikti kepenų funkcijos tyrimai (ALT, AST ir bilirubinas) (žr. 4.8 skyrių).

Jeigu pradėjus pirfenidono terapiją, pacientui nustatomas nuo > 3 iki < 5 kartų VNR viršijantis aminotransferazės aktyvumas ir nepadidėjusi bilirubino koncentracija bei nepasireiškia kepenų pažeidimą rodančių požymių ar simptomų, turi būti atmestos kitos priežastys ir pacientas atidžiai stebimas. Turi būti apsvaistytas kitų vaistinių preparatų, susijusių su toksiniu poveikiu kepenims, vartojimo nutraukimas. Jeigu atsižvelgiant į klinikinius rodiklius tai galima padaryti, reikia sumažinti pirfenidono dozę arba pertraukti gydymą šiuo preparatu. Kepenų veiklos tyrimų rezultatais susinormalizavus, pirfenidono dozę galima vėl didinti iki rekomenduojamos paros dozės, jeigu paciento organizmas ją toleruoja.

Vaistinio preparato sukelta kepenų pažeidimas

Nedažnai atvejais AST ir ALT aktyvumo padidėjimas buvo susijęs su tuo pat metu padidėjusia bilirubino koncentracija. Po vaistinio preparato patekimo į rinką nustatyta sunkių vaistinio preparato sukeltos kepenų pažeidimo atvejų, įskaitant pavienius mirtį lėmusius atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Be rekomenduojamo periodinio kepenų veiklos rodmenų stebėjimo papildomai reikia nedelsiant įvertinti klinikinę būklę ir ištirti kepenų veiklos rodmenis tiems pacientams, kurie patiria simptomų, galinčių rodyti kepenų pažeidimą, įskaitant nuovargį, apetito praradimą, diskomforto pojūtį dešinėje viršutinėje pilvo srityje, patamsėjusį šlapimą ar geltą.

Jeigu pacientui nustatomas nuo > 3 iki < 5 kartų VNR viršijantis aminotransferazės aktyvumas ir tuo pat metu pasireiškia hiperbilirubinemija arba klinikinių kepenų pažeidimą rodančių požymių ar simptomų, gydymą pirfenidonu reikia visam laikui nutraukti ir pacientui pakartotinai nebeskirti šio vaistinio preparato.

Jeigu pacientui nustatomas ≥ 5 kartus VNR viršijantis aminotransferazės aktyvumas, gydymą pirfenidonu reikia visam laikui nutraukti ir pacientui pakartotinai nebeskirti šio vaistinio preparato.

Kepenų veiklos sutrikimai

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (t. y. B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų veiklos sutrikimų, nustatyta 60 % didesnė pirfenidono ekspozicija. Pacientams, kuriems jau anksčiau nustatyta lengvų arba vidutinio sunkumo (t. y. A ir B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų veiklos sutrikimų, reikia atsargiai vartoti pirfenidono, atsižvelgiant į tai, kad pirfenidono ekspozicija gali būti padidėjusi. Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia toksinio poveikio požymiai, ypač jeigu jie tuo pačiu metu vartoja žinomą CYP1A2 inhibitorių (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius). Pirfenidono

poveikis žmonėms, kuriems nustatyta sunkių kepenų veiklos sutrikimų, neištirtas, todėl pacientams, kuriems yra sunkių kepenų veiklos sutrikimų, pirfenidono vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Įsijautrinimo šviesai reakcija ir išbėrimas

Gydymo pirfenidonu metu reikia vengti tiesioginių saulės spindulių (įskaitant ultravioletinių spindulių lempas) arba stengtis kuo mažiau būti saulėje. Pacientams reikia nurodyti kasdien naudoti apsaugos nuo saulės preparatą, dėvėti drabužius, kurie apsaugotų nuo saulės poveikio, ir vengti kitų vaistinių preparatų, kurie sukelia įsijautrinimą šviesai. Pacientams reikia nurodyti, kad jie praneštų savo gydytojui apie jiems pasireiškusių įsijautrinimo šviesai reakcijos simptomus arba išbėrimą. Sunkios įsijautrinimo šviesai reakcijos pasireiškia nedažnai. Pasireiškus lengvai arba sunkiai įsijautrinimo šviesai reakcijai arba išbėrus, gali tekti koreguoti preparato dozę arba laikinai nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Sunkios odos reakcijos

Vaistiniam preparatui patekus į rinką buvo gauta su pirfenidono vartojimu susijusių pranešimų apie Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromo (SJS), toksinės epidermio nekrolizės (TEN) ir reakcijos į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS sindromo) atvejus, kurie gali kelti pavojų gyvybei ar lemti mirtį. Jeigu pasireiškia šias reakcijas rodančių požymių ir simptomų, Pirfenidone axunio vartojimą reikia nedelsiant nutraukti. Jeigu pirfenidono vartojimo metu pacientui pasireiškė SJS, TEN arba DRESS sindromas, draudžiama atnaujinti gydymą Pirfenidone axunio ir šio vaistinio preparato vartojimą reikia visam laikui nutraukti.

Angioedema/anafilaksija

Vaistiniam preparatui patekus į rinką buvo gauta su pirfenidono vartojimu susijusių pranešimų apie angioedemą (kai kurie atvejai buvo sunkūs), pvz., veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimą, kuris gali būti susijęs su kvėpavimo sunkumu arba gargimu. Gauta pranešimų apie anafilaksines reakcijas. Todėl pacientai, kuriems vartojant pirfenidono pasireiškia angioedemos arba sunkių alerginių reakcijų požymiai arba simptomai, turi nedelsdami nutraukti gydymą šiuo vaistiniu preparatu. Pacientams, kuriems pasireiškė angioedema arba sunkios alerginės reakcijos, turi būti taikomi standartiniai gydymo metodai. Pirfenidoną draudžiama vartoti pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė angioedema arba buvo padidėjęs jautrumas vartojant pirfenidono (žr. 4.3 skyrių).

Svaigulys

Gauta pranešimų apie pirfenidono vartojantiems pacientams pasireiškusių svaigulį. Todėl prieš imdamiesi veiklos, kuriai būtinas budrumas ar koordinacija, pacientai turi žinoti savo organizmo reakciją į šį vaistinį preparatą (žr. 4.7 skyrių). Atliekant klinikinius tyrimus, daugumai pacientų, kuriems pasireiškė svaigulys, nustatytas tik vienas toks reiškinys, ir dauguma reiškinų išnyko per vidutiniškai 22 dienas. Jeigu svaigulys nepraeina arba sustiprėja, galima koreguoti pirfenidono dozę arba visiškai nutraukti gydymą šiuo preparatu.

Nuovargis

Gauta pranešimų apie pirfenidono vartojantiems pacientams pasireiškusių nuovargį. Todėl prieš imdamiesi veiklos, kuriai būtinas budrumas arba koordinacija, pacientai turi žinoti savo organizmo reakciją į šį vaistinį preparatą (žr. 4.7 skyrių).

Svorio mažėjimas

Gauta pranešimų apie pirfenidonu gydomų pacientų svorio mažėjimą (žr. 4.8 skyrių). Gydytojai turi stebėti paciento svorį ir prirėikus paraginti jį padidinti suvartojamų kalorijų skaičių, jeigu svorio mažėjimas kliniškai reikšmingas.

Hiponatremija

Gauta pranešimų apie pirfenidonu gydomiems pacientams pasireiškusių hiponatremiją (žr. 4.8 skyrių). Kadangi hiponatremijos simptomai gali būti neryškūs ir juos gali užmaskuoti gretutinių ligų požymiai,

rekomenduojama reguliariai atlikti laboratorinius tyrimus, ypač tuomet, kai pasireiškia būdingų hiponatremijos požymių ir simptomų, tokių kaip pykinimas, galvos skausmas ar svaigulys.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato plėvele dengtoje tableteje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Pirfenidone axunio 534 mg plėvele dengtos tabletės

Šiame vaistiniame preparate yra yra azodažiklių, kurie gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Maždaug 70–80 % pirfenidono metabolizuoja CYP1A2 ir nedidelę dalį kiti CYP izofermentai, įskaitant CYP2C9, 2C19, 2D6 ir 2E1.

Greipfrutų sulčių vartojimas siejamas su CYP1A2 slopinimu, todėl gydymo pirfenidonu metu jų reikia vengti.

Fluvoksaminas ir CYP1A2 inhibitoriai

Atliekant I fazės tyrimą, nustatyta, kad pirfenidono ekspozicija nerūkančių pacientų, kurie kartu su pirfenidonu vartojo fluvoksaminą (stiprų CYP1A2 inhibitorių, kuris slopina ir kitus CYP izofermentus (CYP2C9, 2C19 ir 2D6), organizme buvo 4 kartus didesnė.

Pirfenidono negalima vartoti pacientams, tuo pačiu metu vartojantiems fluvoksaminą (žr. 4.3 skyrių). Prieš pradėdant pirfenidono terapiją, gydymą fluvoksaminu reikia nutraukti ir vengti šio preparato pirfenidono terapijos metu dėl sumažėjusio pirfenidono pasišalinimo iš organizmo. Kitų gydymo priemonių, kurios veikia kaip CYP1A2 ir vieno ar kelių kitų pirfenidono metabolizme dalyvaujančių CYP izofermentų (pvz., CYP2C9, 2C19 ir 2D6) inhibitoriai, reikia vengti gydymo pirfenidonu metu.

In vitro ir *in vivo* ekstrapoliacijos parodo, kad stiprūs ir selektyvūs CYP1A2 inhibitoriai (pvz., enoksacinas) gali didinti ekspoziciją pirfenidonu maždaug 2–4 kartus. Jei negalima išvengti vartoti tuo pačiu metu pirfenidono su stipriais ir selektyviais CYP1A2 inhibitoriumi, pirfenidono paros dozę reikia sumažinti iki 801 mg (po 267 mg tris kartus per parą). Pacientus reikia atidžiai stebėti, ar neatsiras nepageidaujamų reakcijų, susijusių su pirfenidono terapija. Nutraukite pirfenidono vartojimą, jeigu būtina (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Pirfenidono vartojant kartu su 750 mg ciprofloksacino (vidutinio stiprumo CYP1A2 inhibitoriumi), ekspozicija pirfenidonu padidėjo 81 %. Jeigu negalima išvengti ciprofloksacino vartojimo po 750 mg du kartus per parą, reikia sumažinti pirfenidono paros dozę iki 1 602 mg (po 534 mg tris kartus per parą). Pirfenidonas turi būti vartojamas atsargiai, jeigu ciprofloksacinas vartojamas 250 mg ar 500 mg dozėmis vieną ar du kartus per parą.

Pirfenidono reikia atsargiai vartoti pacientams, kurie gydomi kitais vidutinio stiprumo CYP1A2 inhibitoriais (pvz., amjodaronu, propafenonu).

Taip pat ypatingo atidumo reikia gydant pacientus, kurie tuo pačiu metu vartoja CYP1A2 inhibitorių ir stiprių vieno ar kelių kitų pirfenidono metabolizme dalyvaujančių CYP izofermentų inhibitorių, pvz., inhibitorių, veikiančių CYP2C9 (pvz., amjodaroną, flukonazolą), 2C19 (pvz., chloramfenikolį) ir 2D6 (pvz., fluoksetiną, paroksetiną).

Cigarečių rūkymas ir CYP1A2 induktoriai

Atliekant I fazės sąveikos tyrimą, buvo vertinamas cigarečių rūkymo (CYP1A2 induktoriaus) poveikis pirfenidono farmakokinetinėms savybėms. Pirfenidono ekspozicija rūkančiųjų organizme buvo 50 % mažesnė, palyginti su nerūkančiais pacientais. Rūkymas gali paskatinti kepenų fermentų gamybą ir taip padidinti vaistinio preparato pasišalinimą iš organizmo ir sumažinti jo ekspoziciją. Atsižvelgiant į nustatytą cigarečių rūkymo ir jo indukcinio poveikio CYP1A2 ryšį, pirfenidono terapijos metu reikia

vengti stiprių CYP1A2 induktorių (įskaitant rūkymą). Pacientus reikia paraginti nevartoti stiprių CYP1A2 induktorių ir mesti rūkyti prieš pradėdant gydymą ir gydymo pirfenidonu metu.

Dėl vidutinio stiprumo CYP1A2 induktorių (pvz., omeprazolo) – šiuos preparatus vartojant kartu su pirfenidonu, teoriškai gali sumažėti pirfenidono koncentracija kraujo plazmoje.

Kartu vartojant vaistinių preparatų, kurie veikia kaip stiprūs ir CYP1A2, ir kitų pirfenidono metabolizme dalyvaujančių CYP izofermentų induktoriai (pvz., rifampiciną), gali reikšmingai sumažėti pirfenidono koncentracija kraujo plazmoje. Esant galimybei, šių vaistinių preparatų reikia vengti.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie pirfenidono vartojimą nėščioms moterims nėra.

Pirfenidonas ir (arba) jo metabolitai prasiskverbia pro gyvūnų placentą ir gali kauptis amniono skystyje.

Žiurkių, kurioms buvo skiriamos didelės šio preparato dozės ($\geq 1\ 000$ mg/kg per parą), gestacijos laikotarpis pailgėjo, o vaisiaus gyvybingumas sumažėjo.

Nėštumo metu pirfenidono geriau nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar pirfenidonas ir jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakokinetinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad pirfenidonas ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į pieną ir gali jame kauptis (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomam kūdikiui negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir pirfenidono terapijos naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą pirfenidonu.

Vaisingumas

Atlikus ikiklinikinius tyrimus, nenustatyta jokio nepageidaujamo poveikio vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pirfenidonas gali sukelti svaigulį ir nuovargį, o tai gali turėti vidutinio stiprumo įtakos gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus, todėl šių simptomų patiriantiems pacientams vairuoti ir valdyti mechanizmus reikia atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta atliekant klinikinį tyrimą, kurio metu pacientams buvo skiriama po 2 403 mg pirfenidono per parą arba placebo, buvo: pykinimas (pasireiškė 32,4 % pirfenidono vartojusių tiriamųjų ir 12,2 % placebo vartojusių tiriamųjų), išbėrimas (26,2 % ir 7,7 %), viduriavimas (18,8 % ir 14,4 %), nuovargis (18,5 % ir 10,4 %), dispepsija (16,1 % ir 5,0 %), sumažėjęs apetitas (20,7 % ir 8,0 %), galvos skausmas (10,1 % ir 7,7 %) ir įsijautrinimo šviesai reakcija (9,3 % ir 1,1 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Pirfenidono saugumas buvo vertinamas atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 1 650 savanorių ir pacientų. Daugiau kaip 170 pacientų dalyvavo atviruose tyrimuose ilgiau nei 5 metus, o kai kurie iki 10 metų.

1-oje lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešė ≥ 2 % iš 623 pacientų, kurie apibendrintų trijų pagrindinių III fazės tyrimų metu vartojo rekomenduojamą 2 403 mg pirfenidono

per parą dozę. Nepageidaujamos reakcijos vaistiniam preparatui patekus į rinką išvardytos 1 lentelėje. Nepageidaujamų reakcijų atvejai išvardyti pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnį [labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)]. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis nurodytas sunkumo mažėjimo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijų atvejai pagal organų sistemų klases ir MedDRA dažnį	
Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažni	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija
Dažni	Šlapimo takų infekcija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Nedažni	Agranulocitozė ¹
Imuninės sistemos sutrikimai	
Nedažni	Angioedema ¹
Nežinomas	Anafilaksija ¹
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažni	Svorio mažėjimas, sumažėjęs apetitas
Nedažni	Hiponatremija ¹
Psichikos sutrikimai	
Labai dažni	Nemiga
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Galvos skausmas, svaigulys
Dažni	Mieguistumas, disgeuzija, letargija
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažni	Karščio pylimas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Labai dažni	Dispėja, kosulys
Dažni	Gleivių atkosėjimas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni	Dispepsija, pykinimas, viduriavimas, gastroezofaginio reflukso liga, vėmimas, vidurių užkietėjimas
Dažni	Pilvo išpūtimas, nemalonus jausmas pilve, pilvo skausmas, skausminga viršutinė pilvo dalis, sutrikusi skrandžio veikla, gastritas, dujų susikaupimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažni	Padidėjęs ALT aktyvumas, padidėjęs AST aktyvumas, padidėjęs gama gliutamilttransferazės aktyvumas
Nedažni	Bendrojo bilirubino koncentracijos kraujo serume padidėjimas kartu su ALT ir AST aktyvumo padidėjimu ¹ ; vaistinio preparato sukelta kepenų pažeidimas ²

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijų atvejai pagal organų sistemų klases ir MedDRA dažnį	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažni	Išbėrimas
Dažni	Įsijautrinimo šviesai reakcija, niežėjimas, eritema, odos išsausėjimas, eriteminis išbėrimas, išbėrimas dėmelėmis, niežėjimą sukiantis išbėrimas
Dažnis nežinomas	Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas ¹ , toksinė epidermio nekrolizė ¹ , reakcija į vaistinių preparatų su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS sindromas) ¹
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažni	Sąnarių skausmas
Dažni	Raumenų skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažni	Nuovargis
Dažni	Astenija, su širdimi nesusijęs krūtinės skausmas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	
Dažni	Saulės sukeltas odos nudegimas

1. Nustatytas stebint vaistinių preparatų jam patekus į rinką (žr. 4.4 skyrių).
2. Stebint vaistinio preparato poveikį po patekimo į rinką nustatyta sunkių vaistinio preparato sukeltos kepenų pažaidos atvejų, įskaitant pranešimus apie mirtimi pasibaigusius atvejus (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Apibendrintų IPF klinikinių tyrimų duomenų analizė, koreguota pagal ekspoziciją, patvirtino, jog pifrenidono saugumo ir toleravimo savybės pažengusia IPF sergantiems pacientams (n = 366) yra panašios į nustatytąsias savybes sergantiems nepažengusia liga (n = 942).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Sumažėjęs apetitas

Pagrindžiamųjų klinikinių tyrimų metu pasireiškę sumažėjusio apetito atvejai buvo lengvai koreguojami ir paprastai nesukeldavo reikšmingų pasekmių. Nedažnai sumažėjusio apetito atvejai buvo susiję su reikšmingu kūno svorio sumažėjimu, dėl ko reikėjo imtis medicininių intervencijų.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių duomenų apie perdozavimo poveikį sukaupta nedaug. 12 dienų dozės didinimo laikotarpiu sveiki suaugę savanoriai vartojo kartotines pifrenidono dozes – iki bendros 4 806 mg per parą dozės, kurios buvo skiriamos kaip šešios 267 mg kapsulės tris kartus per parą. Nepageidaujamos reakcijos buvo lengvos ir laikinos ir panašios į dažniausias nepageidaujamas reakcijas, apie kurias pranešta vartojant pifrenidoną.

Įtarus, kad pacientas perdozavo preparato, reikia užtikrinti palaikomąją jo sveikatos priežiūrą, sekant pagrindinius paciento organizmo būklės rodiklius ir atidžiai stebint jo klinikinę būklę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, kiti imunosupresantai, ATC kodas – L04AX05.

Pirfenidono veikimo mechanizmas nevisiškai ištirtas. Tačiau atsižvelgiant į esamus duomenis, galima teigti, kad pirfenidonas antifibroziškai ir priešuždegimiškai veikia įvairias *in vitro* sistemas ir gyvūnų plaučių fibrozės (bleomicino ir transplantato sukeltos fibrozės) modelius.

IPF yra lėtinė fibrozinė uždegiminė plaučių liga, kuriai įtakos turi uždegimą skatinančių citokinų, įskaitant tumoro nekrozės faktorių alfa (TNF- α) ir interleukiną-1-beta (IL-1 β), sintezę ir išsiskyrimą, ir nustatyta, kad pirfenidonas slopina įvairių dirgiklių sukeliama uždegiminių ląstelių kaupimąsi.

Pirfenidonas slopina fibroblastų proliferaciją, su fibroze susijusių baltymų ir citokinų gamybą ir dėl reakcijos į citokinų augimo faktorius, kaip antai transformuojantį augimo faktorių beta (TAF- β) ir iš trombocitų išskirtą augimo faktorių (TGAF), padidėjusią ekstraląstelinės matricos biosintezę ir kaupimąsi.

Klinikinis veiksmingumas

Pirfenidono klinikinis veiksmingumas buvo tiriamas atliekant keturis III fazės daugiacentrius, atsitiktinės atrankos, dvigubai koduotus, placebo kontroliuojamus IPF sergančių pacientų tyrimus. Trys iš šių III fazės tyrimų (PIPF-004, PIPF-006 ir PIPF-016) buvo tarptautiniai, o vienas (SP3) atliktas Japonijoje.

Atliekant tyrimus PIPF-004 ir PIPF-006, buvo lyginamas gydymo pirfenidono 2 403 mg per parą doze ir placebo poveikis. Šių tyrimų modeliai buvo beveik identiški, išskyrus kelias išimtis, įskaitant vidutinės dozės grupę (1 197 mg per parą) tyrime PIPF-004. Abiejų tyrimų metu tiriamieji preparatą vartojo tris kartus per parą ne mažiau kaip 72 savaites. Atliekant abu tyrimus, pagrindinė vertinamoji baigtis buvo numatytos forsutos gyvybinės plaučių talpos (FGPT, angl. *Forced Vital Capacity*, FVC) procentais pokytis nuo gydymo pradžios iki 72-os savaitės. Jungtinę PIPF-004 ir PIPF-006 tyrimų pacientų, kuriems buvo skirta 2 403 mg paros dozė, populiaciją iš viso sudarė iš viso 692 pacientai, kuriems gydymo pradžioje numatytos procentinės FGPT reikšmės mediana buvo 73,9 % pirfenidono vartojusiųjų grupėje ir 72,0 % placebo grupėje (intervalai atitinkamai 50-123 % ir 48-138 %), o gydymo pradžioje numatytos procentinės anglies monoksido difuzinės gebos (DL_{CO}) reikšmės mediana buvo 45,1 % pirfenidono vartojusiųjų grupėje ir 45,6 % placebo grupėje (intervalai atitinkamai 25-81 % ir 21-94 %). PIPF-004 tyrimo duomenimis, tyrimo pradžioje 2,4 % pacientų pirfenidono vartojusiųjų grupėje ir 2,1 % pacientų placebo grupėje numatyta procentinė FGPT reikšmė buvo mažesnė nei 50 % ir (arba) numatyta procentinė DL_{CO} reikšmė buvo mažesnė nei 35 %. PIPF-006 tyrimo duomenimis, tyrimo pradžioje 1,0 % pacientų pirfenidono vartojusiųjų grupėje ir 1,4 % pacientų placebo grupėje numatyta procentinė FGPT reikšmė buvo mažesnė nei 50 % ir (arba) numatyta procentinė DL_{CO} reikšmė buvo mažesnė nei 35 %.

Atliekant tyrimą PIPF-004, numatytos FGPT procentais sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki 72-os savaitės pirfenidono vartojusių pacientų grupėje (N=174) buvo reikšmingai mažesnis, palyginti su pacientais, kuriems buvo skiriamas placebo (N=174; p=0,001, ranginė kovariacinė analizė [angl. *rank ANCOVA*]). Taikant gydymą pirfenidonu, numatytos FGPT procentais sumažėjimas, palyginti su gydymo pradžia, taip pat buvo reikšmingai mažesnis 24-ą (p=0,014), 36-ą (p<0,001), 48-ą (p<0,001) ir 60-ą savaitę (p<0,001). 72-ą savaitę 20 % pacientų, kurie vartojo pirfenidoną, ir 35 % pacientų, kuriems buvo skiriamas placebo, nustatytas ≥ 10 % numatytos FGPT procentais sumažėjimas (riba, kuri rodo mirties nuo IPF riziką) (2 lentelė).

2 lentelė. Tyrime PIPF-004 nustatyto numatytos FGPT procentais pokyčio nuo gydymo pradžios iki 72-os savaitės kategorinis vertinimas		
	Pirfenidonas 2 403 mg per parą (N = 174)	Placebas (N = 174)
Sumažėjo ≥ 10 % arba mirtis arba plaučių persodinimas	35 (20 %)	60 (34 %)
Sumažėjo mažiau nei 10 %	97 (56 %)	90 (52 %)
Nesumažėjo (FGPT pokytis > 0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)

Nors atlikus išankstinę ranginę kovariacinę analizę, tarp pirfenidono ir placebo vartojusių pacientų nenustatyta jokių skirtumų pagal jų per šešių minučių ėjimo tyrimą (angl. *six minute walk test*, 6MWT) nueitą atstumo pokytį nuo gydymo pradžios iki 72-os savaitės, atlikus *ad hoc* analizę, PIPF-004 tyrimo metu nustatyta, kad 37 % pacientų, kurie vartojo pirfenidono, ir 47 % placebo vartojusių pacientų per 6 minučių tyrimą nueitas atstumas sutrumpėjo ≥ 50 m.

Atlikus tyrimą PIPF-006, nustatyta, kad pirfenidonu gydomų pacientų (N=171) numatytos FGPT procentais sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki 72-os savaitės buvo ne mažesnis nei vartojusiųjų placebo grupėje (N=173; p=0,501). Tačiau pirfenidono gydomų pacientų numatytos FGPT procentais sumažėjimas, palyginti su gydymo pradžia, buvo mažesnis 24-ą (p<0,001), 36-ą savaitę (p=0,011) ir 48-ą savaites (p=0,005). 72-ą savaitę ≥ 10 % FGPT sumažėjimas nustatytas 23 % pirfenidono ir 27 % placebo vartojusių pacientų (3 lentelė).

3 lentelė. Tyrime PIPF-006 nustatyto numatytos FGPT procentais pokyčio nuo gydymo pradžios iki 72-os savaitės kategorinis vertinimas		
	Pirfenidonas 2 403 mg per parą (N = 171)	Placebas (N = 173)
Sumažėjo ≥ 10 % arba mirtis arba plaučių persodinimas	39 (23 %)	46 (27 %)
Sumažėjo mažiau nei 10 %	88 (52 %)	89 (51 %)
Nesumažėjo (FGPT pokytis > 0 %)	44 (26 %)	38 (22 %)

Palyginus tyrimo PIPF-006 gydymo pradžios ir 72-os savaitės rezultatus, pirfenidono vartojusių pacientų per 6 min. tyrimą nueitas atstumas sutrumpėjo gerokai mažiau, palyginti su placebo vartojusiais pacientais (p < 0,001, ranginė koreliacinė analizė). Be to, atlikus *ad hoc* analizę, PIPF-006 tyrimo metu nustatyta, kad 33 % pirfenidono vartojusių pacientų ir 47 % placebo vartojusių pacientų per 6 min. tyrimą nueitas atstumas sumažėjo ≥ 50 m.

Atlikus bendrą tyrimų PIPF-004 ir PIPF-006 išgyvenamumo duomenų analizę, nustatyta, kad mirtingumas pirfenidono 2 403 mg per parą vartojusių pacientų grupėje buvo 7,8 %, o vartojusiųjų placebo – 9,8 % (rizikos santykis (RS, angl. *Hazard Ratio*, HR) 0,77 (95 % pasikliautinumo intervalas (PI) – 0,47–1,28).

Atliekant tyrimą PIPF-016, buvo lyginamas gydymo pirfenidono 2 403 mg per parą doze ir placebo poveikis. Tiriamieji preparatą vartojo tris kartus per parą 52 savaites. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo numatytos FGPT procentais pokytis nuo gydymo pradžios iki 52-os savaitės. Iš viso 555 pacientams vidutinė gydymo pradžioje numatyta FGPT procentais ir DL_{CO} (plaučių difuzinė geba) procentais buvo atitinkamai 68 % (intervalas nuo 48 % iki 91 %) ir 42 % (intervalas nuo 27 % iki 170 %). Dviem procentams pacientų gydymo pradžioje numatyta FGPT procentais buvo mažesnė nei 50 %, o 21 % pacientų numatyta DL_{CO} procentais buvo mažesnė nei 35 %.

Atliekant tyrimą PIPF-016, numatytos FGPT procentais sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki 52-os savaitės pirfenidono vartojusių pacientų grupėje (N=278) buvo reikšmingai mažesnis, palyginti su pacientais, kuriems buvo skiriamas placebo (N=277; p<0,000001, ranginė kovariacinė analizė, angl.

rank ANCOVA). Taikant gydymą pirfenidonu, numatytos FGPT procentais sumažėjimas, palyginti su gydymo pradžia, taip pat buvo reikšmingai mažesnis 13-ą ($p < 0,000001$), 26-ą ($p < 0,000001$) ir 39-ą ($p = 0,000002$) savaitę. 52-ą savaitę 17 % pacientų, kurie vartojo pirfenidono, ir 32 % pacientų, kuriems buvo skiriamas placebo, nustatytas ≥ 10 % numatytos FGPT procentais sumažėjimas arba mirtis (4 lentelė).

4 lentelė. Tyrime PIPF-016 nustatyto numatytos FGPT procentais pokyčio nuo gydymo pradžios iki 52-os savaitės kategorinis vertinimas		
	Pirfenidonas 2 403 mg per parą (N = 278)	Placebas (N = 277)
Sumažėjo ≥ 10 % arba mirtis	46 (17 %)	88 (32 %)
Sumažėjo mažiau nei 10 %	169 (61 %)	162 (58 %)
Nsumažėjo (FGPT pokytis > 0 %)	63 (23 %)	27 (10 %)

Palyginus tyrimo PIPF-016 gydymo pradžios ir 52-os savaitės rezultatus, pirfenidono vartojusių pacientų per 6 min. tyrimą nueitas atstumas sutrumpėjo reikšmingai mažiau, palyginti su placebo vartojusiais pacientais ($p = 0,036$, ranginė koreliacinė analizė). Nustatyta, kad 26 % pirfenidono vartojusių pacientų ir 36 % placebo vartojusių pacientų per 6 min. tyrimą nueitas atstumas sumažėjo ≥ 50 m.

Atlikus išankstinę bendrą tyrimų PIPF-016, PIPF-004 ir PIPF-006 analizę 12-ą mėnesį nustatyta, kad mirštamumas dėl bet kokių priežasčių pirfenidono 2 403 mg per parą vartojusių pacientų grupėje buvo reikšmingai mažesnis (3,5 %, 22 iš 623 pacientų) palyginti su placebo vartojusiais pacientais (6,7 %, 42 iš 624 pacientų), taigi per pirmuosius 12 mėnesių mirštamumo dėl bet kokių priežasčių rizika sumažėjo 48 % (RS 0,52 [95 % PI, 0,31-0,87], $p = 0,0107$, *log-rank* testas).

Atliekant tyrimą (SP3) su japonų pacientais, buvo lyginamas pirfenidono 1 800 mg per parą dozės (pagal svorį atitinka tyrimų PIPF-004 ir PIPF-006 metu JAV ir Europos populiacijose vartotą 2 403 mg per parą dozę) ir placebo poveikis (N=110 ir N=109). Pirfenidonu gydomiems pacientams 52-ą savaitę nustatytas gerokai mažesnis vidutinis gyvybinės plaučių talpos sumažėjimas (pagrindinė vertinamoji baigtis), palyginti su vartojusiais placebo ($-0,09 \pm 0,02$ l. plg. su $-0,16 \pm 0,02$ l., $p = 0,042$).

IPF sergantys pacientai su pažengusiu plaučių funkcijos sutrikimu

Atlikus jungtinę PIPF-004, PIPF-006 ir PIPF-016 tyrimų duomenų *post-hoc* analizę nustatyta, kad pažengusia IPF sergančiųjų populiacijoje ($n = 170$), kai pradinė FGPT reikšmė buvo < 50 % ir (arba) pradinė DL_{CO} reikšmė buvo < 35 %, FGPT reikšmės sumažėjimas per metus pirfenidono vartojusių pacientų grupėje ($n = 90$), lyginant su placebo grupe ($n = 80$) buvo atitinkamai -150,9 ml ir -277,6 ml.

Pagrindžiamojo 52 savaičių trukmės IIb fazės, daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo MA29957, kuriame dalyvavo IPF sergantys pacientais su pažengusiu plaučių funkcijos sutrikimu (DL_{CO} < 40 % numatytos reikšmės) ir didele 3-iojo laipsnio plautinės hipertenzijos rizika, duomenimis, 89 pacientams, kuriems buvo skiriama pirfenidono monoterapija, nustatytas panašus FGPT reikšmės sumažėjimas, kaip ir pirfenidono vartojusiems pacientams, kurių duomenys įvertinti atlikus apibendrintų III fazės PIPF-004, PIPF-006 ir PIPF-016 tyrimų duomenų *post-hoc* analizę.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti pirfenidono tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis IPF indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

Pirfenidono kapsulių vartojant valgio metu, smarkiai (50 %) sumažėja didžiausia preparato koncentracija kraujo plazmoje (C_{max}) ir pasireiškia mažesnis poveikis plotui po kreive (AUC), palyginti su preparato vartojimu nevalgius. Sveikiems vyresnio amžiaus (50-66 metų) savanoriams išgėrus vieną 801 mg preparato dozę po valgio, pirfenidono absorbcija sulėtėjo, o AUC pavalgius siekė maždaug 80-85 % AUC, nustatyto pacientams nevalgius. Preparato skiriant nevalgius, nustatytas biologinis ekvivalentiškumas, kai buvo lyginamas 801 mg tabletės arba trijų 267 mg kapsulių vartojimas. Preparato skiriant valgio metu, 801 mg tabletė atitiko biologinio ekvivalentiškumo kriterijus vertinant AUC rodiklius ir juos lyginant su kapsulių rodikliais, tačiau C_{max} rodiklio 90 % pasikliautinimo intervalas (108,26 % – 125,60 %) siek tiek viršijo viršutinę standartinės biologinio ekvivalentiškumo ribos vertę (90 % PI: 80,00 % – 125,00 %). Valgymo įtaka geriamojo pirfenidono AUC rodikliui buvo panaši tiek vartojant tabletę, tiek kapsulių farmacinę formą. Skiriant bet kurios iš šių farmacinių formų valgio metu, nustatytas sumažėjęs pirfenidono C_{max} rodiklis, lyginant su rodikliais, nustatytais preparato vartojant nevalgius, o skiriant pirfenidono tabletę C_{max} sumažėjo šiek tiek mažiau (40 %) nei skiriant pirfenidono kapsulių (sumažėjimas 50 %). Palyginti su nevalgusių tiriamųjų grupe, pavalgusių tiriamųjų grupėje pasireiškė mažiau nepageidajamų reiškinių (pykinimo ir galvos svaigimo atvejų). Todėl siekiant sumažinti pykinimo ir galvos svaigimo atvejų dažnumą, pirfenidono rekomenduojama vartoti valgio metu.

Koks pirfenidono absoliutus biologinis įsisavinamumas žmogaus organizme, nenustatyta.

Pasiskirstymas

Pirfenidonas jungiasi prie žmogaus kraujo plazmos baltymų, visų pirma serumo albumino. Bendras vidutinis jungimosi rodiklis, esant klinikinių tyrimų metu stebėtai koncentracijai (1–100 µg/ml), svyravo nuo 50 iki 58 %. Vidutinis tikrasis per burną vartojamu būdu suvartoto preparato pasiskirstymo tūris esant nekintamai būsenai (angl. *mean apparent oral steady-state volume of distribution*) yra maždaug 70 l, o tai rodo, kad pirfenidono pasiskirstymas audiniuose yra nedidelis.

Biotransformacija

Maždaug 70-80 % pirfenidono metabolizuoja CYP1A2 ir nedidelę dalį kiti CYP izofermentai, įskaitant CYP2C9, 2C19, 2D6 ir 2E1. *In vitro* atliktų tyrimų duomenys rodo tam tikrą farmakologiškai reikšmingą pagrindinio pirfenidono metabolito (5-karboksi-pirfenidono) aktyvumą, esant didesnėms už didžiausiąją koncentraciją IPF sergančių pacientų plazmoje. Tai gali tapti kliniškai reikšminga pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimų, kurių metu plazmoje būna padidėjusi 5-karboksi-pirfenidono ekspozicija.

Eliminacija

Panašu, kad per burną vartojamo pirfenidono klirensą galima šiek tiek neutralizuoti. Atliekant kelių dozių dozės nustatymo tyrimą su sveikais vyresnio amžiaus tiriamaisiais, kurie vartojo 267–1 335 mg preparato tris kartus per parą, vartojant didesnę nei 801 mg dozę tris kartus per parą, vidutinis klirensas sumažėjo maždaug 25 %. Sveikiems vyresnio amžiaus tiriamiesiems išgėrus vieną pirfenidono dozę, vidutinis tikrasis baigtinės eliminacijos pusperiodis buvo maždaug 2,4 val. Maždaug 80 % per burną suvartotos pirfenidono dozės pašalinama su šlapimu per 24 val. nuo preparato suvartojimo. Didžioji dalis pirfenidono pašalinama iš organizmo kaip 5-karboksi-pirfenidono metabolitas (>95 % gauto kiekio), o mažiau negu 1 % pirfenidono iš organizmo pašalinamas su šlapimu nepakitęs.

Specialios populiacijos

Kepenų veiklos sutrikimai

Pirfenidono ir 5-karboksi-pirfenidono metabolito farmakokinetinės savybės buvo lyginamos tiriant vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų veiklos sutrikimų turinčius pacientus ir pacientus, kurių kepenų veikla nesutrikusi. Iš rezultatų matyti, kad vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų turintiems pacientams išgėrus vieną 801 mg pirfenidono dozę (tris 267 mg

kapsules), pifrenidono ekspozicija padidėja vidutiniškai 60 %. Pacientams, turintiems lengvų arba vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų, pifrenidoną reikia vartoti atsargiai ir reikia atidžiai stebėti, ar jiems nepasireiškia toksinio poveikio požymiai, ypač jeigu jie tuo pačiu metu vartoja žinomą CYP1A2 inhibitorių (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Pacientams, kuriems nustatyta sunkių kepenų veiklos sutrikimų ir paskutinės stadijos kepenų liga, pifrenidono vartoti negalima (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

Inkstų veiklos sutrikimai

Ištyrus pacientus, turinčius lengvų, vidutinio sunkumo arba sunkių inkstų veiklos sutrikimų, nenustatyta jokių kliniškai reikšmingų pifrenidono farmakokinetinių savybių skirtumų, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų veikla nesutrikusi. Pirminė medžiaga daugiausia metabolizuojama į 5-karboksi-pifrenidoną. Nustatyta, kad 5-karboksi-pifrenidono AUC_{0-∞} rodiklio vidurkis (SN) buvo reikšmingai didesnis pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo (p = 0,009) arba sunkių (p < 0,0001) inkstų veiklos sutrikimų, grupėse nei pacientų, kurių inkstų veikla buvo normali, grupėje: atitinkamai 100 (26,3) mg•val./l ir 168 (67,4) mg•val./l, palyginus su 28,7 (4,99) mg•val./l.

Grupė pagal inkstų veiklos sutrikimą	Statistiniai rodikliai	AUC _{0-∞} (mg•val./l)	
		Pifrenidonas	5-karboksi-pifrenidonas
Nesutrikusi veikla n=6	Vidurkis (SN)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Mediana (25–75-oji)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Nesunkus n=6	Vidurkis (SN)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	Mediana (25–75-oji)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Vidutinio sunkumo n=6	Vidurkis (SN)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	Mediana (25–75-oji)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Sunkus n=6	Vidurkis (SN)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	Mediana (25–75-oji)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

AUC_{0-∞} – plotas po koncentracijos priklausomybės nuo laiko kreive nuo nulinio laiko momento iki begalybės.

^a p reikšmė, lyginant su rodmenimis, nustatytais pacientams, kurių inkstų funkcija normali, = 1,00 (porinis palyginimas *Bonferroni* metodu).

^b p reikšmė, lyginant su rodmenimis, nustatytais pacientams, kurių inkstų funkcija normali, = 0,009 (porinis palyginimas *Bonferroni* metodu).

^c p reikšmė, lyginant su rodmenimis, nustatytais pacientams, kurių inkstų funkcija normali, < 0,0001 (porinis palyginimas *Bonferroni* metodu).

5-karboksi-pifrenidono ekspozicija pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimų, padidėja 3,5 karto ir daugiau. Kliniškai reikšmingo šio metabolito farmakologinio aktyvumo pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimų, atmesti negalima. Pifrenidoną vartojantiems pacientams, turintiems lengvų inkstų veiklos sutrikimų, preparato dozės koreguoti nereikia. Pifrenidono reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimų. Pacientams, kuriems nustatyta sunkių inkstų veiklos sutrikimų (kreatinino klirensas <30 ml/min.) arba paskutinės stadijos inkstų liga, dėl kurios pacientui reikia taikyti dializę, pifrenidono vartoti negalima (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

Atlikus 4 tyrimų su sveikais tiriamaisiais ar pacientais, kuriems nustatyta inkstų veiklos sutrikimų, ir vieno tyrimo su IPF sergančiais pacientais farmakokinetinių duomenų analizes, nenustatyta jokio kliniškai reikšmingo amžiaus, lyties ar kūno dydžio poveikio pifrenidono farmakokinetinėms savybėms.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancegoriškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Atlikus kartotinių dozių toksiškumo tyrimus su pelėmis, žiurkėmis ir šunimis, nustatytas kepenų svorio padidėjimas; tai paprastai pasireiškė kartu su centrinės kepenų skilties ląstelių hipertrofija.

Nutraukus gydymą, prasidėjo grįžtamieji procesai. Atliekant kancerogeniškumo tyrimus su žiurkėmis ir pelėmis, nustatytas padidėjęs kepenų navikų paplitimas. Šie kepenų tyrimų rezultatai siejami su suaktyvėjusiais kepenų mikrosomų fermentais; tiriant pifrenidono vartojančius pacientus, tokio poveikio nenustatyta. Manoma, kad šie rezultatai neturi įtakos žmonėms,

Tiriant žiurkių pateles, kurioms buvo skiriama 1 500 mg/kg per parą dozė (kuri 37 kartus viršija žmonėms skiriamą 2 403 mg per parą dozę), nustatyta statistiškai reikšmingai daugiau gimdos navikų atvejų. Iš veikimo mechanizmo tyrimų rezultatų matyti, kad gimdos navikų paplitimas gali būti susijęs su lėtiniu dopaminu veikiamų lytinių hormonų pusiausvyros sutrikimu, kurį lemia konkrečiai gyvūnų rūšiai, žiurkėms, būdingas endokrininis mechanizmas, kurio žmonės neturi.

Atlikus toksikologinio poveikio reprodukcinei sistemai tyrimus, nepageidaujamo poveikio žiurkių patinų ar patelių vaisingumui ar jauniklių postnatalinei raidai nenustatyta, o ištyrus žiurkes (1 000 mg/kg per parą) ir triušius (300 mg/kg per parą), teratogeniškumo įrodymų nenustatyta. Pifrenidonas ir (arba) jo metabolitai prasiskverbia pro gyvūnų placentą ir gali kauptis amniono skystyje. Žiurkių, kurioms buvo skiriamos didelės preparato dozės (≥ 450 mg/kg per parą), oestrus lytinis ciklas pailgėjo ir dažnai nustatytas nereguliarus ciklas. Žiurkių, kurioms buvo skiriamos didelės šio preparato dozės ($\geq 1 000$ mg/kg per parą), gestacijos laikotarpis pailgėjo, o vaisiaus gyvybingumas sumažėjo. Atlikus tyrimus su žiurkėmis laktacijos laikotarpiu, nustatyta, kad pifrenidonas ir (arba) jo metabolitai išskiriami su pienu ir gali kauptis piene.

Atlikus standartinio rinkinio laboratorinius tyrimus, mutageninio ar genotoksinio poveikio nenustatyta, o ištyrus preparatą su UV ekspozicija, jo mutageniškumo nenustatyta. Atlikus pifrenidono klastogeninio poveikio esant UV ekspozicijai tyrimą su kininio žiurkėno plaučių ląstelėmis, gauti teigiami rezultatai.

UVA ir UVB spinduliais apšvitinus jūrų kiaulytes, kurioms peroraliniu būdu skirtas pifrenidonas, pasireiškė fototoksiškumas ir sudirginimas. Užtepęs apsaugos nuo saulės priemonę, fototoksiškumo sukelti pažeidimai buvo ne tokie sunkūs.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Manitolis (E421)
Kroskarmeliozės natrio druska
Povidonas
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Natrio stearilfumaratas

Plėvelė

Iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis (E1203)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis (E1521)
Talkas (E553b)

267 mg tabletė

Geltonasis geležies oksidas (E172)

534 mg tabletė

Saulėlydžio geltonojo FCF aliuminio dažalas (E110)

801 mg tabletė

Raudonasis geležies oksidas (E172)
Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Baltas matinis didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu ir pirmąjį atidarymą žyminčiu polipropileniniu užsukamuoju dangteliu arba balta matinė PVC / PE / PCTFE ir aliuminio folijos lizdinė plokštelė.

Pakuotės dydžiai

267 mg plėvele dengtos tabletės

Buteliukas

1 buteliukas, kuriame yra 90 plėvele dengtų tablečių

Lizdinė plokštelė

63 plėvele dengtos tabletės (3 lizdinės plokštelės, kuriose yra po 21 plėvele dengtą tabletę)
252 plėvele dengtos tabletės (12 lizdinių plokštelių, kuriose yra po 21 plėvele dengtą tabletę)
63 x1 plėvele dengta tabletė (3 perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, kuriose yra po 21 plėvele dengtą tabletę)
252 x1 plėvele dengta tabletė (12 perforuotų dalomųjų lizdinių plokštelių, kuriose yra po 21 plėvele dengtą tabletę)

534 mg plėvele dengtos tabletės

252 plėvele dengtos tabletės (12 lizdinių plokštelių, kuriose yra po 21 plėvele dengtą tabletę)
252 x1 plėvele dengta tabletė (12 perforuotų dalomųjų lizdinių plokštelių, kuriose yra po 21 plėvele dengtą tabletę)

801 mg plėvele dengtos tabletės

Buteliukas

1 buteliukas, kuriame yra 90 plėvele dengtų tablečių

Lizdinė plokštelė

63 plėvele dengtos tabletės (3 lizdinės plokštelės, kuriose yra po 21 plėvele dengtą tabletę)
84 plėvele dengtos tabletės (4 lizdinės plokštelės, kuriose yra po 21 plėvele dengtą tabletę)
252 plėvele dengtos tabletės (12 lizdinių plokštelių, kuriose yra po 21 plėvele dengtą tabletę)
63 x1 plėvele dengta tabletė (3 perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, kuriose yra po 21 plėvele dengtą tabletę)
84 x1 plėvele dengta tabletė (4 perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, kuriose yra po 21 plėvele dengtą tabletę)
252 x1 plėvele dengta tabletė (12 perforuotų dalomųjų lizdinių plokštelių, kuriose yra po 21 plėvele dengtą tabletę)

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

REGISTRAVIMO: 2022 m. birželio 20 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Registruotojas turi užtikrinti, kad prieš pateikiant vaistą rinkai, visi gydytojai, kurie turėtų skirti pifrenidoną savo pacientams, gautų gydytojų informacijos paketą, kuriame būtų:

- preparato informaciniai dokumentai (preparato charakteristikų santrauka);
- informacija gydytojui (saugumo kontrolinių klausimų sąrašai);
- informacija pacientui (paciento pakuotės lapelis).

Pifrenidono saugumo klausimų kontroliniame sąrašė turėtų būti ši pagrindinė su kepenų veikla, vaistinio preparato sukelta kepenų pažaida ir jautrumu šviesai susijusi informacija:

Kepenų veikla, vaistinio preparato sukelta kepenų pažaida

- Pifrenidono negalima vartoti pacientams, kuriems nustatyta sunkių kepenų veiklos sutrikimų arba paskutinės stadijos kepenų liga.
- Gydant pifrenidonu gali padidėti transaminazių koncentracija kraujo serume.
- Prieš pradėdant gydymą pifrenidonu, o vėliau nuolat reikia stebėti kepenų veiklos tyrimų rezultatus.

- Reikia atidžiai stebėti pacientus, kuriems padidėja kepenų fermentų aktyvumas, atitinkamai koreguojant preparato dozę arba nutraukiant gydymą šiuo preparatu.
- Reikia nedelsiant įvertinti klinikinę būklę ir iširti kepenų veiklos rodmenis tiems pacientams, kuriems pasireiškia kepenų pažaidos požymių arba simptomų.

Jautrumas šviesai

- Pacientai turėtų žinoti, kad pirfenidonas siejamas su įsijautrinimo šviesai reakcijomis ir kad reikia imtis profilaktinių priemonių šioms reakcijoms išvengti.
- Pacientams rekomenduojama vengti tiesioginės saulės šviesos (įskaitant ultravioletinių spindulių lempų šviesą) arba stengtis kuo mažiau būti joje.
- Pacientams reikia nurodyti kasdien naudoti apsaugos nuo saulės preparatą, dėvėti drabužius, kurie apsaugotų nuo saulės poveikio, ir vengti kitų vaistinių preparatų, kurie sukelia jautrumą šviesai.

Informacijoje gydytojams reikia paraginti vaistus skiriančius gydytojus pranešti apie sunkias nepageidaujamas reakcijas ir ypač svarbias kliniškai reikšmingas nepageidaujamas reakcijas, įskaitant:

- įsijautrinimo šviesai reakcijas ir odos išbėrimą;
- kepenų veiklos tyrimų rezultatų nukrypimus nuo normos;
- vaistinio preparato sukeltą kepenų pažaidą;
- kitas kliniškai reikšmingas nepageidaujamas reakcijas (vaistinį preparatą paskyrusio gydytojo sprendimu).

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pirfenidone axunio 267 mg plėvele dengtos tabletės
pirfenidonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 267 mg pirfenidono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tablete

Lizdinė plokštelė

63 plėvėlė dengtos tabletės

252 plėvėlė dengtos tabletės

63 x 1 plėvėlė dengta tabletė

252 x 1 plėvėlė dengta tabletė

Buteliukas

90 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1655/002 63 plėvėlė dengtos tabletės
EU/1/22/1655/003 63 x 1 plėvėlė dengta tabletė
EU/1/22/1655/004 252 plėvėlė dengtos tabletės
EU/1/22/1655/011 252 x 1 plėvėlė dengta tabletė
EU/1/22/1655/001 90 plėvėlė dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Pirfenidone axunio 267 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pirfenidone axunio 267 mg plėvele dengtos tabletės
pirfenidonas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

axunio Pharma GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**ETIKETĖ – BUTELIUKAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Pirfenidone axunio 267 mg plėvele dengtos tabletės
pirfenidonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 267 mg pirfenidono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

90 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1655/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pirfenidone axunio 534 mg plėvele dengtos tabletės
pirfenidonas

2. VEIKLIOJI (IOS) MEDŽIAGA (OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 534 mg pirfenidono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra azodažiklio.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tablete

252 plėvele dengtos tabletės
252 x 1 plėvele dengta tabletė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1655/005 252 plėvele dengtos tabletės
EU/1/22/1655/006 252 x 1 plėvele dengta tabletė

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Pirfenidone axunio 534 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pirfenidone axunio 534 mg plėvele dengtos tabletės
pirfenidonas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

axunio Pharma GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pirfenidone axunio 801 mg plėvele dengtos tabletės
pirfenidonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 801 mg pirfenidono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tablete

Lizdinė plokštelė

63 plėvėlė dengtos tabletės

84 plėvėlė dengtos tabletės

252 plėvėlė dengtos tabletės

63x1 plėvele dengta tablete

84x1 plėvele dengta tablete

252x1 plėvele dengta tablete

Buteliukas

90 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1655/008 63 plėvele dengtos tabletės
EU/1/22/1655/009 84 plėvele dengtos tabletės
EU/1/22/1655/010 252 plėvele dengtos tabletės
EU/1/22/1655/012 63 x 1 plėvele dengta tablete
EU/1/22/1655/013 84 x 1 plėvele dengta tablete
EU/1/22/1655/014 252 x 1 plėvele dengta tablete
EU/1/22/1655/007 90 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Pirfenidone axunio 801 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pirfenidone axunio 801 mg plėvele dengtos tabletės
pirfenidonas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

axunio Pharma GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**ETIKETĖ – BUTELIUKAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Pirfenidone axunio 801 mg plėvele dengtos tabletės
pirfenidonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 801 mg pirfenidono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tablete

90 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1655/007

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Pirfenidone axunio 267 mg plėvele dengtos tabletės
Pirfenidone axunio 534 mg plėvele dengtos tabletės
Pirfenidone axunio 801 mg plėvele dengtos tabletės
pirfenidonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Pirfenidone axunio ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Pirfenidone axunio
3. Kaip vartoti Pirfenidone axunio
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Pirfenidone axunio
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Pirfenidone axunio ir kam jis vartojamas

Pirfenidone axunio, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos pirfenidono, gydomi idiopatine plaučių fibroze (IPF) sergantys suaugusieji.

IPF yra liga, kuria sergant plaučių audiniai pabrinksta ir ilgainiui surandėja, todėl pacientams pasidaro sunku giliai kvėpuoti. Dėl šios priežasties plaučiai negali tinkamai funkcionuoti. Pirfenidone axunio mažina plaučių surandėjimą ir pabrinkimą ir padeda lengviau kvėpuoti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Pirfenidone axunio

Pirfenidone axunio vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija pirfenidonui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums anksčiau buvo pasireiškusi angioedema vartojant pirfenidoną, įskaitant tokius simptomus kaip veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas, kurie gali būti susiję su kvėpavimo sunkumu arba gargimu;
- jeigu vartojate vaistą fluvoksaminą (juo gydomi depresija ir obsesiniu kompulsiniu sutrikimu [OKS] sergantys pacientai);
- jeigu nustatyta sunki arba paskutinės stadijos kepenų liga;
- jeigu nustatyta sunki arba paskutinės stadijos inkstų liga, dėl kurios reikia taikyti dializę.

Jeigu bent vienas iš pirmiau nurodytų teiginių jums tinka, Pirfenidone axunio vartoti negalite. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti Pirfenidone axunio.

- Vartojant Pirfenidone axunio, gali padidėti jautrumas saulės šviesai (pasireikšti įsijautrinimo šviesai reakcija). Vartodami Pirfenidone axunio, venkite saulės (taip pat ultravioletinių spindulių lempų). Kasdien naudokite apsaugos nuo saulės preparatus ir dėvėkite rankas, kojas ir galvą dengiančius drabužius, kad sumažintumėte saulės šviesos poveikį (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).
- Nevartokite kitų vaistų, pvz., tetraciklinų grupės antibiotikų (kaip antai doksiciklino), dėl kurių jautrumas saulės šviesai gali dar labiau padidėti.
- Turite pasakyti savo gydytojui, jeigu Jus kamuoja inkstų problemos.
- Jeigu turite lengvą ar vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų, pasakykite apie tai savo gydytojui.
- Prieš pradėdant gydymą Pirfenidone axunio ir gydymo šiuo preparatu laikotarpiu reikia mesti rūkyti. Cigarečių rūkymas gali sumažinti Pirfenidone axunio poveikį.
- Pirfenidone axunio gali sukelti svaigulį ir nuovargį. Būkite atsargus, jei turite imtis veiklos, kuriai būtinas budrumas ir koordinacija.
- Pirfenidone axunio gali sukelti svorio mažėjimą. Gydytojas stebės jūsų svorį, kol vartosite šį vaistą.
- Buvo gauta su pirfenidono vartojimu susijusių pranešimų apie Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromo, toksinės epidermio nekrolizės ir reakcijos į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS sindromo) atvejus. Jeigu pastebėtumėte kokių nors su šiomis sunkiomis odos reakcijomis susijusių simptomų, nurodytų 4 skyriuje, nutraukite Pirfenidone axunio vartojimą ir nedelsdami kreikitės medicininės pagalbos.

Pirfenidone axunio gali sukelti sunkių kepenų sutrikimų ir buvo keli mirtini atvejai. Prieš pradėdant gydymą Pirfenidone axunio, pirmus šešis gydymo mėnesius kas mėnesį, o vėliau – kas tris mėnesius, kol vartosite šį vaistą, jums reikės atlikti kraujo tyrimą, siekiant įsitikinti, kad jūsų kepenų veikla nesutrikusi. Svarbu, kad šie nuolatiniai kraujo tyrimai jums būtų atliekami tol, kol vartosite Pirfenidone axunio.

Vaikams ir paaugliams

Pirfenidone axunio negalima vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų.

Kiti vaistai ir Pirfenidone axunio

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Tai itin svarbu, jeigu vartojate toliau nurodytus vaistus, kadangi jie gali pakeisti Pirfenidone axunio poveikį.

Vaistai, kurie gali sustiprinti Pirfenidone axunio sukeliama šalutinį poveikį:

- enoksacinas (antibiotikas),
- ciprofloksacinas (antibiotikas),
- amjodaronas (juo gydomos kai kurios širdies ligos),
- propafenonas (juo gydomos kai kurios širdies ligos),
- fluvoksaminas (vartojamas depresijai ir obsesiniam kompulsiniam sutrikimui (OKS) gydyti).

Vaistai, kurie gali slopinti Pirfenidone axunio veikimą:

- omeprazolas (juo gydomos tokios ligos kaip virškinimo sutrikimas, gastroezofaginio reflukso liga),
- rifampicinas (antibiotikas).

Pirfenidone axunio vartojimas su maistu ir gėrimais

Vartodami šį vaistą, negerkite greipfrutų sulčių. Dėl greipfrutų Pirfenidone axunio gali neveikti tinkamai.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Laikantis atsargumo priemonių, rekomenduojama vengti vartoti Pirfenidone axunio, jeigu esate nėščia, planuojate pastoti arba manote, kad galbūt esate nėščia, kadangi galimas pavojus negimusiam kūdikiui nėra žinomas.

Jeigu žindote kūdikį arba planuojate tai daryti, prieš vartodama Pirfenidone axunio pasikalbėkite su savo gydytoju arba vaistininku. Kadangi nėra žinoma, ar Pirfenidone axunio išskiriamas su motinos pienu, gydytojas su jumis aptars šio vaisto keliamą riziką ir teikiamą naudą žindymo laikotarpiu, jeigu nuspręsite žindyti kūdikį.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu pavartojus Pirfenidone axunio pasireiškia svaigulys arba nuovargis, vairuoti ir valdyti mechanizmus negalima.

Pirfenidone axunio sudėtyje yra natrio

Pirfenidone axunio plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y., jis beveik neturi reikšmės.

Pirfenidone axunio 534 mg plėvele dengtose tablečių sudėtyje yra azodažiklių

Pirfenidone axunio gali sukelti alerginių reakcijų.

3. Kaip vartoti Pirfenidone axunio

Gydymą Pirfenidone axunio turėtų paskirti ir prižiūrėti gydytojas specialistas, turintis IPF diagnozavimo bei gydymo patirties.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jums paprastai bus skiriama vis didesnė vaisto dozė:

- pirmąsias 7 dienas su maistu turėsite vartoti po 267 mg dozę (po 1 geltoną tabletę) 3 kartus per parą (iš viso 801 mg per parą);
- nuo 8-os iki 14-os dienos su maistu turėsite vartoti po 534 mg dozę (po 2 geltonas tabletes arba po 1 oranžinę tabletę) 3 kartus per parą (iš viso 1 602 mg per parą);
- nuo 15-os dienos (palaikomajam gydymui) su maistu turėsite vartoti po 801 mg dozę (po 3 geltonas tabletes arba po 1 rudą tabletę) 3 kartus per parą (iš viso 2 403 mg per parą).

Rekomenduojama palaikomoji Pirfenidone axunio paros dozė yra po 801 mg (po 3 geltonas tabletes arba po 1 rudą tabletę) tris kartus per parą valgio metu, t. y., iš viso 2 403 mg dozė per parą.

Nurykite tabletes jų nekramtydami, užsigerdami vandeniu, valgio metu arba pavalgius, kad sumažėtų šalutinio poveikio, kaip antai pykinimo ir galvos svaigimo, rizika. Jeigu simptomai neišnyksta, kreipkitės į gydytoją.

Dozės mažinimas dėl šalutinio poveikio

Jeigu jums pasireiškia šalutinis poveikis, pvz., skrandžio veiklos sutrikimai, odos reakcijos į saulės arba ultravioletinių spindulių lempų šviesą arba reikšmingi kepenų fermentų aktyvumo pokyčiai, gydytojas gali sumažinti jums paskirtą vaisto dozę.

Ką daryti pavartojus per didelę Pirfenidone axunio dozę?

Jeigu išgėrėte per daug preparato tablečių, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, vaistininką arba artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių ir pasiimkite šiuos vaistus su savimi.

Pamiršus pavartoti Pirfenidone axunio

Pamiršę pavartoti vaisto, prisiminę kuo skubiau jo išgerkite. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Kiekvieną jums skirtą vaisto dozę vartokite ne dažniau kaip kas 3 valandas. Nevartokite daugiau tablečių per parą negu jums paskirta paros dozė.

Nustojus vartoti Pirfenidone axunio

Tam tikrose situacijose jūsų gydytojas gali rekomenduoti nutraukti gydymą Pirfenidone axunio. Jeigu dėl kokių nors priežasčių turėsite nutraukti gydymą Pirfenidone axunio daugiau kaip 14 dienų iš eilės, gydytojas pradės jūsų gydymą iš naujo nuo 267 mg dozės, vartojamos 3 kartus per parą, laipsniškai didindamas dozę iki po 801 mg 3 kartus per parą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Nebevertokite Pirfenidone axunio ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos,

- veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas, niežėjimas dilgėlinė, kvėpavimo sunkumai; švokštimas ar alpuly; tai yra angioedemos, sunkios alerginės reakcijos arba anafilaksijos požymiai;
- pageltusios akys ar oda arba šlapimas kartu gali pasireikšti odos niežėjimas, skausmas viršutinėje dešinėje pilvo srityje, apetito nebuvimas, greičiau nei įprastai atsirandantis kraujavimas ar kraujosruvų susidarymas arba nuovargio pojūtis. Tai gali būti pakitusios kepenų veiklos požymiai ir gali rodyti kepenų pažeidimą, kuri yra nedažnas Pirfenidone axunio sukiamas šalutinis poveikis;
- rausvos, virš odos nepakilusios ar apvalios dėmės juosmens srityje, dažnai su centre susidarančiomis pūslėmis, odos lupimasis, opos burnos ertmėje, gerklėje, nosyje, lytinių organų ar akių srityje. Prieš atsirandant šiems sunkiems odos išbėrimams gali pasireikšti karščiavimas ir į gripą panašūs simptomai (Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas arba toksinės epidermio nekrolizė);
- išplitęs išbėrimas, pakilusi kūno temperatūra ir padidėję limfmazgiai (DRESS sindromas arba padidėjusio jautrumo vaistui sindromas).

Kitas galimas šalutinis poveikis

Jeigu jums pasireikštų bet koks šalutinis poveikis, kreipkitės į gydytoją.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- gerklės arba kvėpavimo takų infekcijos ir (arba) sinusitas;
- pykinimas;
- su skrandžiu susijusios problemos, kaip antai skrandžio rūgšties refluksas, vėmimas ir vidurių užkietėjimas;
- viduriavimas;
- sutrikęs virškinimas arba skrandžio veiklos sutrikimas;
- kūno svorio mažėjimas;
- sumažėjęs apetitas;
- miego sutrikimai;
- nuovargis;
- svaigulys;
- galvos skausmas;
- dusulys;
- kosulys;
- skausmingi sąnariai (sąnarių skausmas).

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- šlapimo pūslės infekcijos;
- mieguistumas;
- skonio pojūčio pokyčiai;
- karščio pylimas;
- su skrandžiu susijusios problemos, kaip antai išpūstas pilvas, pilvo skausmas ir nemalonus jausmas pilve, rėmuo ir dujų kaupimasis;
- atlikus kraujo tyrimus, gali būti nustatytas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas;
- odos reakcijos pabuvus saulėje arba panaudojus ultravioletinių spindulių lempas;
- su oda susijusios problemos, pvz., odos niežulys, paraudusi oda arba raudonis, odos išsausėjimas, odos išbėrimas;

- raumenų skausmas;
- nuovargio jausmas arba energijos stoka;
- krūtinės skausmas;
- nudegimas nuo saulės.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- sumažėjęs natrio kiekis kraujyje. Dėl to gali pasireikšti galvos skausmas, galvos svaigimas, sumišimas, silpnumas, raumenų mėšlungis arba pykinimas ir vėmimas;
- kraujo tyrimai gali rodyti baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Pirfenidone axunio

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko etiketės, lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ arba „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Pirfenidone axunio sudėtis

267 mg tabletė

Veiklioji medžiaga yra pirfenidonas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 267 mg pirfenidono. Pagalbinės medžiagos yra: manitolis, kroskarmeliozės natrio druska, povidonas, mikrokristalinė celiuliozė, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, natrio stearilfumaratas. Plėvelę sudaro: iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis (E1203), titano dioksidas (E171), makrogolis 3350 (E1521), talkas (E553b) ir geltonasis geležies oksidas (E172).

534 mg tabletė

Veiklioji medžiaga yra pirfenidonas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 534 mg pirfenidono. Pagalbinės medžiagos yra: manitolis, kroskarmeliozės natrio druska, povidonas, mikrokristalinė celiuliozė, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, natrio stearilfumaratas. Plėvelę sudaro: iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis (E1203), titano dioksidas (E171), makrogolis 3350 (E1521), talkas (E553b), saulėlydžio geltonojo FCF aliuminio dažalas (E110).

801 mg tabletė

Veiklioji medžiaga yra pirfenidonas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 801 mg pirfenidono. Pagalbinės medžiagos yra: manitolis, kroskarmeliozės natrio druska, povidonas, mikrokristalinė celiuliozė, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, natrio stearilfumaratas. Plėvelę sudaro: iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis (E1203), titano dioksidas (E171), makrogolis 3350 (E1521), talkas (E553b), raudonasis geležies oksidas (E172) ir juodasis geležies oksidas (E172).

Pirfenidone axunio išvaizda ir kiekis pakuotėje

267 mg tabletė

Pirfenidone axunio 267 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos spalvos, ovalios, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „LP2“, o kita pusė lygi.

Pirfenidone axunio 267 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos buteliuko pakuotėse, kuriose yra vienas buteliukas su 90 plėvele dengtų tablečių, ir lizdinių plokštelių pakuotėse, kuriose yra 63 arba 252 plėvele dengtos tabletės, ir perforuotose dalomųjų lizdinių plokštelių pakuotėse, kuriose yra 63 x 1 arba 252 x 1 plėvele dengta tabletė.

534 mg tabletė

Pirfenidone axunio 534 mg plėvele dengtos tabletės yra oranžinės spalvos, ovalios, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „LP5“, o kita pusė lygi.

Pirfenidone axunio 534 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos pizdinių plokštelių pakuotėse, kuriose yra 252 plėvele dengtos tabletės, ir perforuotose dolomųjų lizdinių plokštelių pakuotėse, kuriose yra 252 x 1 plėvele dengta tabletė.

801 mg tabletė

Pirfenidone axunio 801 mg plėvele dengtos tabletės yra rudos spalvos, ovalios, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „LP8“, o kita pusė lygi.

Pirfenidone axunio 801 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos buteliuko pakuotėse, kuriose yra vienas buteliukas su 90 plėvele dengtų tablečių, lizdinių plokštelių pakuotėse, kuriose yra 63, 84 arba 252 plėvele dengtos tabletės ir perforuotose dalomųjų lizdinių plokštelių pakuotėse, kuriose yra 63 x 1, 84 x 1 arba 252 x 1 plėvele dengta tabletė.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.