

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pirfenidone axunio 267 mg tabletter, filmdrasjerte
Pirfenidone axunio 534 mg tabletter, filmdrasjerte
Pirfenidone axunio 801 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 267 mg pirfenidon.
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 534 mg pirfenidon.
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 801 mg pirfenidon.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Pirfenidone axunio 267 mg filmdrasjerte tabletter er gule, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter preget med "LP2" på den ene siden og glatte på den andre siden med en størrelse på ca. 13.2 x 6.4 mm.

Pirfenidone axunio 534 mg filmdrasjerte tabletter er oransje, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter preget med "LP5" på den ene siden og glatte på den andre siden med en størrelse på ca. 16.1 x 8.1 mm.

Pirfenidone axunio 801 mg filmdrasjerte tabletter er brune, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter preget med "LP8" på den ene siden og glatte på den andre siden med en størrelse på ca. 20.1 x 9.4 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Pirfenidone axunio er indisert hos voksne til behandling av idiopatisk lungefibrose (ILF).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Pirfenidone axunio bør startes og overvåkes av spesialist med erfaring innen diagnostisering og behandling av ILF.

Dosering

Voksne

Ved behandlingsstart bør dosen titreres til anbefalt døgndose på 2403 mg per døgn over en 14 dagers periode som følger:

- Dag 1 til 7: én dose med 267 mg administrert tre ganger daglig (801 mg/døgn)
- Dag 8 til 14 én dose med 534 mg administrert tre ganger daglig (1602 mg/døgn)
- Fra dag 15: én dose med 801 mg administrert tre ganger daglig (2403 mg/døgn)

Anbefalt daglig vedlikeholdsdose av Pirfenidone axunio er 801 mg, tre ganger daglig sammen med mat, totalt 2403 mg/døgn.

Doser over 2403 mg/døgn anbefales ikke til noen pasienter (se pkt. 4.9).

Pasienter som mister 14 påfølgende dager eller mer med pirfenidon-behandling, skal starte behandlingen på nytt ved å gjennomgå den innledende 2 ukers opptitreringen til anbefalt døgndose.

Ved behandlingsavbrudd kortere enn 14 påfølgende dager kan dosen gjenopptas med forrige anbefalte døgndose uten titrering.

Dosejustering og andre vurderinger for sikker bruk

Gastrointestinale bivirkninger

Pasienter som får behandlingsintoleranse på grunn av gastrointestinale bivirkninger, bør minnes om å ta legemidlet sammen med mat. Ved vedvarende symptomer kan dosen med pirfenidon reduseres til 267 mg–534 mg to til tre ganger per døgn sammen med mat, med påfølgende økning til anbefalt døgndose basert på toleranse. Ved vedvarende symptomer kan pasienten gis beskjed om å avbryte behandlingen i en til to uker slik at symptomene kan gå over.

Lysfølsomhetsreaksjon eller utslett

Pasienter som får lett til moderat lysfølsomhetsreaksjon eller utslett bør minnes om å bruke solkrem med høy faktor hver dag og unngå soleksponering (se pkt. 4.4). Dosen av pirfenidon kan reduseres til 801 mg hvert døgn (267 mg tre ganger daglig). Ved vedvarende utslett etter 7 dager bør pirfenidon avbrytes i 15 dager, med økning til anbefalt døgndose på samme måte som i dosetitreringsperioden.

Pasienter som får kraftig lysfølsomhetsreaksjon eller utslett bør gis beskjed om å avbryte behandlingen og oppsøke legehjelp (se pkt. 4.4). Når utslettet er forsvunnet, kan behandling med pirfenidon startes igjen og økes til anbefalt døgndose basert på legens vurdering.

Leverfunksjon

Ved signifikant økning i alanin- og/eller aspartataminotransferase (ALAT/ASAT) med eller uten bilirubinøkning, bør dosen av pirfenidon justeres eller behandlingen seponeres i samsvar med retningslinjene i punkt 4.4.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (dvs. Child-Pugh grad A og B). Da plasmanivået av pirfenidon kan være økt hos enkelte individer med lett til moderat nedsatt leverfunksjon, bør det imidlertid utvises forsiktighet ved pirfenidon-behandling i denne populasjonen. Pirfenidon skal ikke brukes av pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller terminal leversykdom (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon. Pirfenidon skal brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat (CrCl 30-50 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon. Pirfenidon-behandling skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/minutt) eller terminal nyresykdom som krever dialyse (se pkt. 4.3 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke pirfenidon i den pediatriske populasjonen ved indikasjonen ILF.

Administrasjonsmåte

Pirfenidone axunio er til oralt bruk. Tablettene skal svelges hele med vann og tas sammen med mat for å redusere faren for kvalme og svimmelhet (se pkt. 4.8 og 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Tidlig angioødem i forbindelse med bruk av pirfenidon (se pkt. 4.4).
- Samtidig bruk av fluvoksamin (se pkt. 4.5).
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon eller terminal leversykdom (se pkt. 4.2 og 4.4).
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/minutt}$) eller terminal nyresykdom som krever dialyse (se pkt. 4.2 og 5.2).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Leverfunksjon

Det er ofte rapportert om forhøyede verdier av levertransaminaser hos pasienter som er behandlet med pirfenidon. Leverfunksjonsprøver (ALAT, ASAT og bilirubin) bør utføres før oppstart av behandling med pirfenidon, hver måned de første 6 månedene og deretter hver 3. måned (se pkt. 4.8).

Hvis en pasient får en aminotransferaseøkning > 3 til ≤ 5 x ULN uten økning i bilirubin og uten symptomer eller tegn på legemiddelindusert leverskade etter oppstart av pirfenidon-behandling, skal andre årsaker utelukkes og pasienten overvåkes nøye. Seponering av andre medisiner assosiert med levertoksisitet bør også vurderes. Hvis klinisk relevant skal doseringen av pirfenidon reduseres eller avbrytes. Når leverfunksjonsprøvene er normalisert, kan pirfenidon-dosen igjen økes til anbefalt døgndose hvis dette tolereres.

Legemiddelindusert leverskade

I mindre vanlige tilfeller var forhøyningene av ASAT og ALAT assosiert med samtidig økning i bilirubin. Det er rapportert om tilfeller av alvorlige legemiddelinduserte leverskader, inkludert isolerte tilfeller med dødelig utfall, etter markedsføring av produktet (se pkt. 4.8).

I tillegg til anbefalt regelmessig overvåking av leverfunksjonsprøver, bør det utføres rask klinisk evaluering og måling av leverfunksjonsprøver hos pasienter som rapporterer om symptomer som kan indikere leverskade, inkludert utmattelse, anoreksi, ubehag i høyre øvre abdominal, mørk urin eller gulsott.

Hvis en pasient får en aminotransferaseøkning > 3 til ≤ 5 x ULN med hyperbilirubinemi eller kliniske tegn eller symptomer som indikerer leverskade, bør pirfenidon seponeres permanent og pasienten ikke behandles igjen.

Hvis en pasient får en aminotransferaseøkning til ≥ 5 x ULN, bør pirfenidon seponeres permanent og pasienten ikke behandles igjen.

Nedsatt leverfunksjon

Hos individer med moderat nedsatt leverfunksjon (dvs. Child-Pugh grad B) er pirfenidon-eksponeringen økt med 60 %. Pirfenidon bør brukes med forsiktighet hos pasienter med underliggende lett til moderat nedsatt leverfunksjon (dvs. Child-Pugh grad A og B), gitt faren for økt pirfenidon-eksponering. Pasienter bør overvåkes nøye for toksisitetstegn, spesielt hvis de samtidig bruker en CYP1A2-hemmer (se pkt. 4.5 og 5.2). Pirfenidon er ikke undersøkt hos individer med alvorlig nedsatt leverfunksjon, og pirfenidon skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Lysfølsomhetsreaksjon og utslett

Eksposering for direkte sollys (inkludert solarium) bør unngås eller begrenses ved behandling med pirfenidon. Pasienter bør gis beskjed om å bruke solkrem med høy faktor hver dag, bruke klær som beskytter mot soleksponering og unngå bruk av andre legemidler som gir lysfølsomhet. Pasienter bør

gis beskjed om å rapportere symptomer på lysfølsomhetsreaksjon eller utslett til lege. Alvorlige lysfølsomhetsreaksjoner er mindre vanlige. Dosejustering eller midlertidig behandlingsavbrudd kan være nødvendig ved lette til alvorlige tilfeller av lysfølsomhetsreaksjon eller utslett (se pkt. 4.2).

Alvorlige hudreaksjoner

Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelig, er rapportert etter markedsføring i forbindelse med behandling med pirfenidon. Hvis tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene opptrer, bør pirfenidon seponeres umiddelbart. Hvis pasienten har utviklet SJS, TEN eller DRESS ved bruk av pirfenidon, må behandlingen med pirfenidon ikke startes på nytt og bør stoppes permanent.

Angioødem/ Anafylaksi

Det er rapportert om angioødem (i enkelte tilfeller alvorlig) som hevelse i ansikt, lepper og/eller tunge, noe som kan være forbundet med pusteproblemer eller hvesing, i forbindelse med bruk av pirfenidon etter markedsføring. Anafylaktiske reaksjoner har også blitt rapportert. Derfor må pasienter som utvikler tegn eller symptomer på angioødem eller alvorlige allergiske reaksjoner etter administrasjon av pirfenidon umiddelbart avbryte behandlingen. Pasienter med angioødem eller alvorlige allergiske reaksjoner skal behandles med standardbehandling. Pirfenidon skal ikke administreres til pasienter som tidligere har hatt angioødem eller hypersensitivitet forårsaket av pirfenidon (se pkt. 4.3).

Svimmelhet

Svimmelhet er rapportert hos pasienter som bruker pirfenidon. Pasienter bør derfor finne ut hvordan de reagerer på dette legemidlet før de deltar i aktiviteter som krever mental årvåkenhet eller koordinasjon (se pkt. 4.7). I kliniske studier fikk de fleste pasientene som opplevde svimmelhet, kun ett tilfelle av dette, og de fleste tilfellene gikk over, med en median varighet på 22 døgn. Hvis svimmelhet ikke bedres eller den forverres i styrke, kan det være nødvendig med dosejustering eller seponering av pirfenidon.

Fatigue

Tretthet (fatigue) er rapportert hos pasienter som bruker pirfenidon. Pasienter bør derfor finne ut hvordan de reagerer på dette legemidlet før de deltar i aktiviteter som krever mental årvåkenhet eller koordinasjon (se pkt. 4.7).

Vekttap

Vekttap er rapportert hos pasienter som behandles med pirfenidon (se pkt. 4.8). Legen bør følge pasientens vekt, og eventuelt oppfordre til økt kaloriinntak hvis vekttapet anses å ha klinisk betydning.

Hyponatremi

Hyponatremi er rapportert hos pasienter behandlet med pirfenidon (se pkt. 4.8). Siden symptomene på hyponatremi kan være subtile og maskert av tilstedeværelsen av samtidige sykdomsforhold, anbefales regelmessig overvåking av relevante laboratorieparametere. Særlig ved tegn som påvirker stemningsleie og symptomer som kvalme, hodepine eller svimmelhet.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdasjerte tablett, og er så godt som «natriumfritt».

Pirfenidone axunio 534 mg tabletter, filmdrasjerte

Dette legemidlet inneholder nitro-fargestoffer som kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Cirka 70-80 % av pirfenidon metaboliseres via CYP1A2, med mindre bidrag fra andre CYP-isoenzymer som CYP2C9, 2C19, 2D6 og 2E1.

Inntak av grapefruktjuice er forbundet med CYP1A2-hemming og bør unngås under behandling med pirfenidon.

Fluvoksamin og CYP1A2-hemmere

I en fase 1-studie medførte samtidig administrasjon av pirfenidon og fluvoksamin (en potent CYP1A2-hemmer med hemmende effekt på andre CYP-isoenzymer [CYP2C9, 2C19, og 2D6]) 4 ganger økt eksponering for pirfenidon hos ikke-røykere.

Pirfenidon er kontraindisert hos pasienter som samtidig bruker fluvoksamin (se pkt. 4.3). Fluvoksamin skal seponeres før oppstart av pirfenidon-behandling og unngås under pirfenidon-behandling på grunn av redusert pirfenidonclearance. Annen behandling som hemmer både CYP1A2 og ett eller flere andre CYP-isoenzymer involvert i pirfenidons metabolisme (f.eks. CYP2C9, 2C19 og 2D6), bør unngås under pirfenidon-behandling.

In vitro og *in vivo* ekstrapoleringer indikerer at sterke og selektive hemmere av CYP1A2 (f.eks. enoksacin) har potensiale til å øke eksponeringen for pirfenidon omtrent 2 til 4 ganger. Dersom samtidig bruk av pirfenidon og en sterk og selektiv hemmer av CYP1A2 ikke kan unngås, bør dosen av pirfenidon reduseres til 801 mg daglig (267 mg tre ganger daglig). Pasientene bør følges nøye med tanke på utvikling av bivirkninger relatert til behandlingen med pirfenidon. Seponer om nødvendig pirfenidon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Samtidig administrering av pirfenidon og 750 mg ciprofloksacin (en moderat hemmer av CYP1A2) økte eksponeringen for pirfenidon med 81 %. Dersom en dosering på 750 mg ciprofloksacin to ganger daglig ikke kan unngås, bør dosen av pirfenidon reduseres til 1602 mg daglig (534 mg tre ganger per døgn). Pirfenidon må brukes med forsiktighet når ciprofloksacin blir brukt i en dose på 250 mg eller 500 mg én eller to ganger daglig.

Pirfenidon bør brukes med forsiktighet hos pasienter som behandles med andre moderate hemmere av CYP1A2 (f.eks. amiodaron, propafenon).

Det bør også utvises spesiell forsiktighet hvis CYP1A2-hemmere brukes samtidig med potente hemmere av ett eller flere andre CYP-isoenzymer involvert i pirfenidons metabolisme, som CYP2C9 (f.eks. amiodaron, flukonazol), 2C19 (f.eks. kloramfenikol) og 2D6 (f.eks. fluoksetin, paroksetin).

Sigarettrøyking og CYP1A2-induktorer

En fase 1 interaksjonsstudie vurderte effekten av sigaretttrøyking (CYP1A2-induktor) på farmakokinetikken til pirfenidon. Pirfenidonksponeringen hos røykere var 50 % av det som ble observert hos ikke-røykere. Røyking kan indusere leverenzymproduksjon og dermed øke legemiddelclearance og redusere eksponering. Samtidig bruk av sterke CYP1A2-induktorer, inkludert røyking, bør unngås under pirfenidon-behandling, basert på den observerte sammenhengen mellom sigaretttrøyking og dets evne til å indusere CYP1A2. Pasienter bør oppfordres til å seponere sterke CYP1A2-induktorer og slutte å røyke før og under behandling med pirfenidon.

Samtidig bruk av moderate CYP1A2-induktorer (f.eks. omeprazol) kan teoretisk medføre reduksjon av pirfenidons plasmanivå.

Samtidig bruk av legemidler som er potente induktorer av både CYP1A2 og andre CYP-isoenzymer involvert i pirfenidons metabolisme (f.eks. rifampicin), kan medføre signifikant reduksjon av pirfenidons plasmanivå. Disse legemidlene bør unngås hvis mulig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen data på bruk av pifrenidon hos gravide kvinner. Hos dyr går pifrenidon og/eller metabolitter over i placenta, med fare for akkumulering av pifrenidon og/eller metabolitter i fostervann.

Høye doser (≥ 1000 mg/kg/døgn) gir forlenget drektighet og redusert fosteroverlevelse hos rotter. Som en forholdsregel bør bruk av pifrenidon under graviditet unngås.

Amming

Det er ukjent om pifrenidon eller metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakokinetiske data fra dyr har vist utskillelse av pifrenidon og/eller metabolitter i melk med fare for akkumulering av pifrenidon og/eller metabolitter i melk (se pkt. 5.3). En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av pifrenidon-behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med pifrenidon skal avsluttes.

Fertilitet

Det er ikke sett skadelige effekter med hensyn på fertilitet i prekliniske studier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pifrenidon kan gi svimmelhet og tretthet (fatigue) som kan ha en moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter bør derfor utvise forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner dersom de opplever disse symptomene.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De mest hyppige rapporterte bivirkningene i kliniske studier med pifrenidon ved en dose på 2403 mg/døgn sammenlignet med placebo, var kvalme (32,4 % mot 12,2 %), utslett (26,2 % mot 7,7 %), diaré (18,8 % mot 14,4 %), fatigue (18,5 % mot 10,4 %), dyspepsi (16,1 % mot 5,0 %), redusert appetitt (20,7 % mot 8,0 %), hodepine (10,1 % mot 7,7 %) og lysfølsomhetsreaksjon (9,3 % mot 1,1 %).

Bivirkninger i tabellform

Sikkerheten til pifrenidon er undersøkt i kliniske studier med 1650 friske forsøkspersoner og pasienter. Over 170 pasienter har blitt undersøkt i åpne studier i mer enn fem år og noen i opptil 10 år.

Tabell 1 viser bivirkninger rapportert med en frekvens ≥ 2 % hos 623 pasienter som fikk pifrenidon i anbefalt dose på 2 403 mg/døgn i tre sammenlagte avgjørende fase 3-studier. Bivirkninger observert etter markedsføring vises også i tabell 1. Bivirkningene er presentert etter organklassesystem og innenfor hver frekvensgruppering: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data) er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkninger etter organklassesystem og MedDRA-frekvens	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige	Øvre luftveisinfeksjon

Vanlige	Urinveisinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Mindre vanlige	Agranulocytose ¹
Forstyrrelser i immunsystemet	
Mindre vanlige	Angioødem ¹
Ikke kjent	Anafylaksi ¹
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	Vekttap, redusert appetitt
Mindre vanlige	Hyponatremi ¹
Psykiatriske lidelser	
Svært vanlige	Søvnløshet
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Hodepine, svimmelhet
Vanlige	Søvnighet, dysgeusi, letargi
Karsykdommer	
Vanlige	Hetetokter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	Dyspné, hoste
Vanlige	Produktiv hoste
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Dyspepsi, kvalme, diaré, gastroøsofageal reflukssykdom, oppkast, forstoppelse
Vanlige	Abdominal distensjon, abdominalt ubehag, abdominalsmerter, smerter i øvre abdomen, mageubehag, gastritt, flatulens
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige	Økt ALAT, økt ASAT, økt gammaglutamyltransferase
Mindre vanlige	Økning i total serumbilirubin i kombinasjon med økning i ALAT og ASAT ¹ , legemiddelindusert leverskade ²
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	Utslett
Vanlige	Lysfølsomhetsreaksjon, kløe, erytem, tørr hud, erytematøst utslett, makulært utslett, kløende utslett
Ikke kjent	Stevens-Johnson syndrom ¹ , toksisk epidermal nekrolyse ¹ , legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ¹
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	Artralgi
Vanlige	Myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Fatigue
Vanlige	Asteni, ikke hjerterelaterte brystmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Solforbrenning

¹Identifisert ved overvåkning etter markedsføring (se pkt. 4.4)

²Tilfeller av alvorlig legemiddelindusert leverskade, inkludert tilfeller med dødelig utfall, har blitt identifisert via overvåkning etter markedsføringstillatelse (se pkt. 4.3, 4.4)

Eksponeringsjusterte analyser av sammenlagte kliniske studier i ILF bekreftet at sikkerhets- og toleranseprofilen av pirfenidon hos ILF-pasienter med avansert sykdom (n=366) er konsistent med det som er etablert hos ILF-pasienter med ikke-avansert sykdom (n=942).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nedsatt appetitt

Ved gjennomføringen av de pivotale kliniske studiene, var tilfeller av nedsatt appetitt lett håndterbare og generelt sett var disse ikke assosiert med signifikant sekvele. Det var mindre vanlig at tilfeller av nedsatt appetitt var assosiert med signifikant vekttap og behov for medisinsk intervensjon.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V

4.9 Overdosering

Det er begrenset klinisk erfaring med overdosering. Gjentatte pirfenidondoser på inntil total dose 4806 mg/døgn ble gitt som seks 267 mg kapsler tre ganger daglig til friske, voksne forsøkspersoner i en doseøkingsperiode på 12 døgn. Bivirkningene var lette, forbigående og forenlige med de hyppigst rapporterte bivirkningene av pirfenidon.

Ved mistanke om overdosering bør det gis støttende medisinsk behandling, inkludert overvåking av vitale tegn og pasientens kliniske status.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, andre immunsuppressive midler, ATC-kode: L04A X05

Virkningsmekanismen til pirfenidon er ikke helt klarlagt, men data indikerer at pirfenidon har både antifibrotiske og antiinflammatoriske egenskaper i en rekke *in vitro*-systemer og dyremodeller av lungefibrose (bleomycin- og transplantatindusert fibrose).

ILF er en kronisk fibrotisk og inflammatorisk lungesykdom med syntese og frisetting av inflammatoriske cytokiner, inkludert tumornekrosefaktor-alfa (TNF- α) og interleukin-1-beta (IL-1 β), og pirfenidon er vist å redusere akkumulering av inflammatoriske celler som respons på ulike stimuli.

Pirfenidon hemmer fibroblastproliferasjon, produksjon av fibroserelaterte proteiner og cytokiner samt økt biosyntese og akkumulering av ekstracellulær matris som respons på cytokinvekstfaktorer som transformerende vekstfaktor-beta (TGF- β) og platederivert vekstfaktor (PDGF).

Klinisk effekt

Klinisk effekt av pirfenidon er undersøkt i fire multisenter, randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte fase 3-studier med pasienter med ILF. Tre av fase 3-studiene (PIPF-004, PIPF-006 og PIPF-016) var multinasjonale og den fjerde (SP3) ble utført i Japan.

PIPF-004 og PIPF-006 sammenlignet behandling med pirfenidon 2403 mg/døgn og placebo. Studiene hadde nesten identisk design, med få unntak, inkludert en middels dosegruppe (1197 mg/døgn) i PIPF-004. I begge studier ble behandling gitt tre ganger daglig i minst 72 uker. Primært endepunkt i begge studier var endring fra "baseline" til uke 72 i prosentvis anslått forsert vitalkapasitet (FVC). I den

kombinerte PIPF-004 og PIPF-006 populasjonen, bestående av totalt 692 pasienter som ble behandlet med 2403 mg/døgn, var median "baseline" prosentvis anslåtte FVC-verdier 73,9 % i pirfenidongruppen og 72,0 % i placebogruppen (henholdsvis område: 50-123 % og 48-138 %), og median "baseline" prosentvis anslått karbonmonoksid diffusjonskapasitet (DL_{CO}) 45,1 % i pirfenidongruppen og 45,6 % i placebogruppen (henholdsvis område: 25-81 % og 21-94 %). I PIPF-004 hadde 2,4 % i pirfenidongruppen og 2,1 % i placebogruppen prosentvis anslått FVC under 50 % og/eller prosentvis anslått DL_{CO} under 35 % ved "baseline". I PIPF-006 hadde 1,0 % i pirfenidongruppen og 1,4 % i placebogruppen prosentvis anslått FVC under 50 % og/eller prosentvis anslått DL_{CO} under 35 % ved "baseline".

I studie PIPF-004 var nedgangen i prosentvis anslått FVC fra "baseline" til uke 72 av behandlingen signifikant redusert hos pasienter som fikk pirfenidon (n=174), sammenlignet med pasienter som fikk placebo (n=174, p=0,001, rang ANCOVA). Behandling med pirfenidon reduserte også signifikant nedgangen i prosentvis anslått FVC fra "baseline" til uke 24 (p=0,014), uke 36 (p < 0,001), uke 48 (p < 0,001) og uke 60 (p < 0,001). I uke 72 ble det sett en nedgang fra "baseline" i prosentvis anslått FVC ≥ 10 % (en verdi som indikerer mortalitetsrisiko ved ILF) hos 20 % av pasientene som fikk pirfenidon, sammenlignet med 35 % for placebo (tabell 2).

Tabell 2 Kategorisk vurdering av endring fra "baseline" til uke 72 i prosentvis anslått FVC i studie PIPF-004		
	Pirfenidon 2403 mg/døgn (n=174)	Placebo (n=174)
Nedgang ≥ 10 % eller dødsfall eller lungetransplantasjon	35 (20 %)	60 (34 %)
Nedgang mindre enn 10 %	97 (56 %)	90 (52 %)
Ingen nedgang (FVC-endring > 0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)

Selv om det ikke var noen forskjell mellom pasienter som fikk pirfenidon og placebo fra "baseline" til uke 72 i endring av gangdistanse i en seks minutters gangtest (6MWT) ut fra forhåndsdefinert rang ANCOVA, hadde 37 % av pasientene som fikk pirfenidon ≥ 50 m reduksjon i 6MWT-distanse sammenlignet med 47 % hos pasienter som fikk placebo i PIPF-004 i en ad hoc-analyse.

I studie PIPF-006 reduserte ikke behandling med pirfenidon (n=171) nedgangen i prosentvis anslått FVC fra "baseline" til uke 72, sammenlignet med placebo (n=173, p=0,501). Behandling med pirfenidon reduserte imidlertid nedgangen i prosentvis anslått FVC fra "baseline" til uke 24 (p < 0,001), uke 36 (p=0,011) og uke 48 (p=0,005). I uke 72 ble det sett en nedgang i FVC ≥ 10 % hos 23 % av pasientene som fikk pirfenidon og 27 % som fikk placebo (tabell 3).

Tabell 3 Kategorisk vurdering av endring fra "baseline" til uke 72 i prosentvis anslått FVC i studie PIPF-006		
	Pirfenidon 2403 mg/døgn (n=171)	Placebo (n=171)
Nedgang ≥ 10 % eller dødsfall eller lungetransplantasjon	39 (23 %)	46 (27 %)
Nedgang mindre enn 10 %	88 (52 %)	89 (51 %)
Ingen nedgang (FVC-endring > 0 %)	44 (26 %)	38 (22 %)

Nedgangen i 6MWT-distanse fra "baseline" til uke 72 ble signifikant redusert i forhold til placebo i studie PIPF-006 (p < 0,001, rang ANCOVA). I tillegg hadde 33 % av pasientene som fikk pirfenidon ≥ 50 m reduksjon i 6MWT-distanse, sammenlignet med 47 % hos pasienter som fikk placebo i PIPF-006 i en ad hoc-analyse.

I en samlet analyse av overlevelse i PIPF-004 og PIPF-006 var dødeligheten med pirfenidon 2403 mg/døgn 7,8 % sammenlignet med 9,8 % med placebo (HR 0,77, 95 % KI, 0,47-1,28).

PIPF-016 sammenlignet behandling med pirfenidon 2403 mg/dag mot placebo. Behandlingen ble administrert tre ganger daglig i 52 uker. Det primære endepunktet var endring fra "baseline" til uke 52 i prosentvis forventet FVC. Hos til sammen 555 pasienter var prosentvis forventet FVC for median "baseline" og % DL_{CO} henholdsvis 68 % (område: 48-91 %) og 42 % (område: 27-170 %). To prosent av pasientene hadde prosentvis FVC under 50 %, og 21 % av pasientene hadde en prosentvis forventet DL_{CO} på under 35 % ved "baseline".

I studie PIPF-016 var nedgangen i forventet prosentvis FVC fra "baseline" etter 52 ukers behandling signifikant redusert hos pasienter som fikk pirfenidon (n=278), sammenlignet med pasienter som fikk placebo (n=277, p < 0,000001, rang ANCOVA). Behandling med pirfenidon reduserte også signifikant nedgangen i forventet prosentvis FVC fra "baseline" etter 13 uker (p < 0,000001), 26 uker (p < 0,000001) og 39 uker (p=0,000002). Ved uke 52 ble det registrert en nedgang fra "baseline" i forventet prosentvis FVC på ≥ 10 % eller død hos 17 % av pasientene som fikk pirfenidon, sammenlignet med 32 % som fikk placebo (tabell 4).

Tabell 4 Kategorisk vurdering av endring fra "baseline" til uke 52 i forventet prosentvis FVC i studie PIPF-016		
	Pirfenidon 2403 mg/dag (n=278)	Placebo (n=277)
Nedgang på ≥ 10 % eller død	46 (17 %)	88 (32 %)
Nedgang på mindre enn 10 %	169 (61 %)	162 (58 %)
Ingen nedgang (FVC-endring > 0 %)	63 (23 %)	27 (10 %)

Nedgangen i 6MWT-distansse fra "baseline" til uke 52 ble signifikant redusert hos pasienter som fikk pirfenidon, sammenlignet med pasienter som fikk placebo i PIPF-016 (p=0,036, rang ANCOVA). I tillegg hadde 26 % av pasientene som fikk pirfenidon en nedgang på ≥ 50 m i 6MWT-distansse, sammenlignet med 36 % av pasientene som fikk placebo.

I en forhåndsdefinert, samlet analyse av studie PIPF-016, PIPF-004 og PIPF-006 ved måned 12, var mortalitet uansett årsak signifikant lavere hos gruppen med pirfenidon 2 403 mg/dag (3,5 %, 22 av 623 pasienter), sammenlignet med placebo (6,7 %, 42 av 624 pasienter). Dette resulterte i en 48 % reduksjon i risikoen for mortalitet uansett årsak i løpet av de første 12 månedene (HR 0,52[95 % KI, 0,31-0,87], p=0,0107, log-rank-test).

Studie (SP3) med japanske pasienter sammenlignet pirfenidon 1 800 mg/døgn (sammenlignbart med 2 403 mg/døgn hos populasjonene i USA og Europa i PIPF-004/006 på vektnormalisert basis) med placebo (n=110 og n=109). Behandling med pirfenidon reduserte gjennomsnittlig fall i vitalkapasitet (VC) ved uke 52 (primært endepunkt) signifikant, sammenlignet med placebo (-0,09 \pm 0,02 l mot -0,16 \pm 0,02 l, p=0,042).

ILF-pasienter med avansert nedsatt lungefunksjon

I sammenlagte post-hoc analyser av studiene PIPF-004, PIPF-006 og PIPF-016 i populasjonen med avansert ILF (n=170) med FVC < 50 % ved "baseline" og/eller DL_{CO} < 35 % ved "baseline", var årlig nedgang av FVC hos pasienter som fikk pirfenidon (n=90) sammenlignet med pasienter som fikk placebo (n=80) henholdsvis -150,9 ml og -277,6 ml.

I MA29957, en støttende 52-ukers fase IIb, multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert klinisk studie hos ILF-pasienter med avansert nedsatt lungefunksjon (DL_{CO} < 40 % av anslått) og med høy risiko for grad 3 pulmonal hypertensjon, ble 89 pasienter behandlet med pirfenidon som monoterapi og hadde lignende nedgang i FVC som pasienter som hadde blitt behandlet

med pirfenidon i post-hoc analysen av de sammenlagte fase 3 studiene PIPF-004, PIPF-006 og PIPF-016.

Pediatriisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med pirfenidon i alle undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved ILF (se punkt 4.2 for informasjon om pediatriisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Administrasjon av pirfenidon kapsler sammen med mat medfører en stor reduksjon i C_{max} (50 %) og en mindre effekt på AUC, sammenlignet med fastende tilstand. Etter oral administrasjon av en enkeltdose på 801 mg til friske, eldre forsøkspersoner (50-66 år) som hadde spist, ble pirfenidons absorpsjon forsinket, mens AUC var ca. 80-85 % av AUC observert i fastende tilstand. Bioekvivalens ble vist i den fastende tilstanden ved sammenligning av 801 mg tablett mot tre 267 mg kapsler. Hos de som hadde spist nådde 801 mg tablett bioekvivalens kriteriene basert på AUC målinger sammenlignet med kapsler, mens 90 % konfidensintervall for C_{max} (108,26 % - 125,60 %) delvis gikk over den øvre grense for standard bioekvivalens (90 % KI; 80,00 %-125,00 %). Effekten av mat på oral AUC for pirfenidon var konsistent mellom tablett og kapselformuleringene. Sammenlignet med fastende tilstand, ble C_{max} for pirfenidon redusert for begge formuleringene ved administrasjon sammen med mat, hvor pirfenidon tablett reduserte C_{max} litt mindre (med 40 %) enn pirfenidon kapsler (med 50 %). Redusert forekomst av bivirkninger (kvalme og svimmelhet) ble sett hos forsøkspersoner som hadde spist, sammenlignet med en fastende gruppe. Det anbefales derfor å ta pirfenidon sammen med mat for å redusere forekomsten av kvalme og svimmelhet.

Pirfenidons absolutte biotilgjengelighet er ikke undersøkt hos mennesker.

Distribusjon

Pirfenidon bindes til humane plasmaproteiner, hovedsakelig serumalbumin. Samlet gjennomsnittlig binding var 50 % til 58 % ved konsentrasjoner observert i kliniske studier (1 til 100 mikrog/ml). Gjennomsnittlig tilsynelatende oralt distribusjonsvolum ved steady state er ca. 70 liter, noe som indikerer liten pirfenidondistribusjon til vev.

Biotransformasjon

Cirka 70-80 % av pirfenidon metaboliseres via CYP1A2, med mindre bidrag fra andre CYP-isoenzymer som CYP2C9, 2C19, 2D6 og 2E1. In vitro data indikerer noe relevant farmakologisk aktivitet hos hovedmetabolitten (5-karboksympirfenidon) ved konsentrasjoner som overstiger maksimale plasmakonsentrasjoner hos ILF-pasienter. Dette kan bli klinisk relevant hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon der plasmaeksposering for 5-karboksympirfenidon er økt.

Eliminasjon

Oral clearance av pirfenidon synes i liten grad å være mettbart. I en dosefinnende studie hos friske, eldre forsøkspersoner med gjentatt dosering med 267 mg til 1335 mg tre ganger daglig, falt gjennomsnittlig clearance med ca. 25 % ved doser over 801 mg tre ganger daglig. Etter administrasjon av enkeltdoser med pirfenidon til friske, eldre forsøkspersoner var gjennomsnittlig, tilsynelatende, terminal eliminasjonshalveringstid ca. 2,4 timer. Ca. 80 % av en oral dose av pirfenidon utskilles i urin innen 24 timer etter dosering. Mesteparten av pirfenidon utskilles som metabolitten 5-karboksympirfenidon (> 95 % av det som gjenfinnes), og under 1 % pirfenidon utskilles uendret i urin.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til pirfenidon og 5-karboksy-pirfenidonmetabolitten ble sammenlignet mellom personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh grad B) og personer med normal leverfunksjon. Resultater viste gjennomsnittlig 60 % økning i pirfenidonkonsentrasjon etter en enkeltdose på 801 mg pirfenidon (3 x 267 mg kapsel) hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Pirfenidon bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon, og pasienter bør overvåkes nøye for toksisitetstegn, spesielt hvis de samtidig bruker en CYP1A2-hemmer (se pkt. 4.2 og 4.4). Pirfenidon er kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon og terminal leversykdom (se pkt. 4.2 og 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Det ble ikke sett klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til pirfenidon hos personer med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Modersubstansen metaboliseres hovedsakelig til 5-karboksy-pirfenidon. Den gjennomsnittlige (SD) $AUC_{0-\infty}$ av 5-karboksy-pirfenidon var signifikant høyere i gruppene med moderat ($p = 0,009$) og alvorlig ($p < 0,0001$) nedsatt nyrefunksjon enn i gruppen med normal nyrefunksjon; henholdsvis 100 (26,3) $mg \cdot t/l$ og 168 (67,4) $mg \cdot t/l$, sammenlignet med 28,7 (4,99) $mg \cdot t/l$.

Nedsatt nyrefunksjon gruppe	Statistikk	$AUC_{0-\infty}$ (mg·t/l)	
		pirfenidon	5-karboksy-pirfenidon
Normal n = 6	Gjennomsnitt (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Median (25.–75.)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Lett n = 6	Gjennomsnitt (SD)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	Median (25.–75.)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Moderat n = 6	Gjennomsnitt (SD)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	Median (25.–75.)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Alvorlig n = 6	Gjennomsnitt (SD)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	Median (25.–75.)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

$AUC_{0-\infty}$ = område under konsentrasjon-tidskurven fra tid null til uendelig.

^a p-verdi versus normal = 1,00 (parvis sammenligning med Bonferroni)

^b p-verdi versus normal = 0,009 (parvis sammenligning med Bonferroni)

^c p-verdi versus normal < 0,0001 (parvis sammenligning med Bonferroni)

Eksponeering for 5-karboksy-pirfenidon øker 3,5 ganger eller mer hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Klinisk relevant farmakodynamisk aktivitet av metabolitten hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon kan ikke utelukkes. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon som får pirfenidon. Pirfenidon skal brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Bruk av pirfenidon er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($CrCl < 30$ ml/minutt) eller terminal nyresykdom som krever dialyse (se pkt. 4.2 og 4.3).

Populasjonsfarmakokinetiske analyser fra 4 studier med friske forsøkspersoner og personer med nedsatt nyrefunksjon og én studie med pasienter med ILF, viste ingen klinisk relevant effekt av alder, kjønn eller kroppsstørrelse på pirfenidons farmakokinetikk.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

Toksisitetstester ved gjentatt dosering viste økt levervekt hos mus, rotter og hunder, ofte ledsaget av centrilobulær leverhypertrofi, reversibelt ved seponering av behandling. Karsinogenitetsstudier viste økt forekomst av leversvulster hos rotter og mus. Leverfunnene er forenlige med induksjon av mikrosomale leverenzym, en effekt som ikke er sett hos pasienter som får pirfenidon. Funnene anses ikke relevante for mennesker.

Statistisk signifikant økt forekomst av livmorsvulster ble sett hos hunnrotter som fikk 1500 mg/kg/døgn, 37 ganger den humane dosen på 2403 mg/døgn. Mekanistiske studier indikerer at forekomst av livmorsvulster sannsynligvis er relatert til en kronisk dopaminmediert kjønnehormonforstyrrelse som omfatter en artsspesifikk endokrin mekanisme hos rotter som ikke forekommer hos mennesker.

Studier av reproduksjonstoksisitet viste ingen negative effekter på fertilitet hos hanner og hunner eller postnatal utvikling av avkom hos rotter, og det var ingen holdepunkter for teratogenitet hos rotter (1000 mg/kg/døgn) eller kaniner (300 mg/kg/døgn). Hos dyr går pirfenidon og/eller dets metabolitter over i placenta, med fare for akkumulering av pirfenidon og/eller dets metabolitter i fostervann. Høye doser (≥ 450 mg/kg/døgn) gir forlenget brunstperiode og høy forekomst av uregelmessige perioder hos rotter. Høye doser (≥ 1000 mg/kg/døgn) gir forlenget drektighet og redusert fosteroverlevelse hos rotter. Studier med diende rotter indikerer at pirfenidon og/eller dets metabolitter utskilles i melk med fare for akkumulering av pirfenidon og/eller dets metabolitter i melk.

Pirfenidon viste ingen tegn på mutagen eller gentoksisk aktivitet i et standardutvalg av tester og var ikke mutagent ved UV-eksponering. Ved UV-eksponering testet pirfenidon positivt i en fotoklastogenitetstest med lungeceller fra kinesisk hamster.

Fototoksisitet og irritasjon ble registrert hos marsvin etter oral administrasjon av pirfenidon og ved eksponering for UVA/UVB-lys. Alvorlighetsgraden av fototoksisitetslesjoner ble redusert ved bruk av solbeskyttelse.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Mannitol (E421)

Krysskarmellosenatrium

Povidon

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Kolloidalt vannfritt silika

Natriumstearylfumarat

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert (E1203)

Titandioksid (E171)

Makrogol (E1521)

Talkum (E553b)

267 mg tablett

Gult jernoksid (E172)

534 mg tablett

Paraoransje FCF aluminiumslakk (E110)

801 mg tabletter

Rødt jernoksid (E172)

Svart jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit ugjennomsiktig HDPE-flaske (High-Density Polyethylene) med en barnesikret og manipuleringsikker skruelukk i polypropylen eller hvit ugjennomsiktig PVC/PE/PCTFE-aluminiumsblisterpakning.

Pakningsstørrelser

267 mg filmdrasjerte tabletter

Flaske

1 flaske inneholder 90 filmdrasjerte tabletter

Blistre

63 filmdrasjerte tabletter (3 blistere med 21 filmdrasjerte tabletter hver)

252 filmdrasjerte tabletter (12 blistere med 21 filmdrasjerte tabletter hver)

63x1 filmdrasjert tablett (3 perforerte endoseblisterpakninger med 21 filmdrasjerte tabletter hver)

252x1 filmdrasjert tablett (12 perforerte endoseblisterpakninger med 21 filmdrasjerte tabletter hver)

534 mg filmdrasjerte tabletter

252 filmdrasjerte tabletter (12 blistere med 21 filmdrasjerte tabletter hver)

252x1 filmdrasjert tablett (12 perforerte endoseblisterpakninger med 21 filmdrasjerte tabletter hver)

801 mg filmdrasjerte tabletter

Flaske

1 flaske inneholder 90 filmdrasjerte tabletter

Blistre

63 filmdrasjerte tabletter (3 blistere med 21 filmdrasjerte tabletter hver)

84 filmdrasjerte tabletter (4 blistere med 21 filmdrasjerte tabletter hver)

252 filmdrasjerte tabletter (12 blistere med 21 filmdrasjerte tabletter hver)

63x1 filmdrasjert tablett (3 perforerte endoseblisterpakninger med 21 filmdrasjerte tabletter hver)

84x1 filmdrasjert tablett (4 perforerte endoseblisterpakninger med 21 filmdrasjerte tabletter hver)

252x1 filmdrasjert tablett (12 perforerte endoseblisterpakninger med 21 filmdrasjerte tabletter hver)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon <og annen håndtering>

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1655/001
EU/1/22/1655/002
EU/1/22/1655/003
EU/1/22/1655/004
EU/1/22/1655/005
EU/1/22/1655/006
EU/1/22/1655/007
EU/1/22/1655/008
EU/1/22/1655/009
EU/1/22/1655/010
EU/1/22/1655/011
EU/1/22/1655/012
EU/1/22/1655/013
EU/1/22/1655/014

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE: 20 juni 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
 - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at alle leger som forventes å foreskrive pifenidon, ved lansering mottar en informasjonspakke inneholdende følgende:

- Produktinformasjon (preparatomtale)
- Legeinformasjon (sikkerhetssjekklistor)
- Pasientinformasjon (pakningsvedlegg)

Sikkerhetssjekklistene om pirfenidon bør inneholde følgende nøkkelementer relatert til leverfunksjon, legemiddelindusert leverskade og lysfølsomhet:

Leverfunksjon, legemiddelindusert leverskade

- pirfenidon er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller terminal leversykdom.
- Økning i serumtransaminaser kan forekomme ved behandling med pirfenidon.
- Leverfunksjonsprøver skal tas før oppstart av behandling med pirfenidon og deretter med regelmessige mellomrom.
- Det kreves tett oppfølging av pasienter som får leverenzymøkning samt dosejustering eller seponering.
- Rask klinisk evaluering og leverfunksjonstester for pasienter som utvikler tegn eller symptomer på leverskade.

Lysfølsomhet

- Pasienter bør informeres om at pirfenidon er forbundet med lysfølsomhetsreaksjoner og at forebyggende tiltak må iverksettes.
- Pasienter anbefales å unngå eller begrense eksponering for direkte sollys (inkludert solarium)
- Pasienter bør gis beskjed om å bruke solkrem med høy faktor hver dag, bruke klær som beskytter mot soleksponering og unngå bruk av andre legemidler som gir lysfølsomhet.

Legeinformasjonen bør oppfordre foreskrivere til å rapportere alvorlige bivirkninger og klinisk signifikante bivirkninger av spesiell interesse, inkludert:

- Lysfølsomhetsreaksjoner og hudutslett
- Leverfunksjonsforstyrrelser
- Legemiddelindusert leverskade
- Andre bivirkninger som foreskriver anser som klinisk signifikante

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pirfenidone axunio 267 mg filmdrasjerte tabletter

pirfenidon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 267 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

Blister

63 filmdrasjerte tabletter

252 filmdrasjerte tabletter

63x1 filmdrasjerte tabletter

252x1 filmdrasjert tablett

Flaske

90 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1655/002 63 filmdrasjerte tablett
EU/1/22/1655/003 63 x 1 filmdrasjert tablett
EU/1/22/1655/004 252 filmdrasjerte tablett
EU/1/22/1655/011 252 x 1 filmdrasjert tablett
EU/1/22/1655/001 90 filmdrasjerte tablett

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Pirfenidone axunio 267 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pirfenidone axunio 267 mg filmdrasjerte tabletter

pirfenidon

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

axunio Pharma GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER <, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT- FLASK

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pirfenidone axunio 267 mg filmdrasjerte tabletter

pirfenidon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 267 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

90 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1655/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pirfenidone axunio 534 mg filmdrasjerte tabletter

pirfenidon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 534 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder nitro-fargestoff

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

252 filmdrasjerte tabletter

252 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

axunio Pharma GmbH
Van-der-Smissen-Straße 1

22767 Hamburg
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1655/005 252 filmdrasjerte tabletter
EU/1/22/1655/006 252 x 1 filmdrasjert tablett

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pirfenidone axunio 534 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pirfenidone axunio 534 mg filmdrasjerte tabletter

pirfenidon

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

axunio Pharma GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER <, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pirfenidone axunio 801 mg filmdrasjerte tablett

pirfenidon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 801 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

Blister

63 filmdrasjerte tablett

84 filmdrasjerte tablett

252 filmdrasjerte tablett

63x1 filmdrasjert tablett

84x1 filmdrasjert tablett

252x1 filmdrasjert tablett

Flaske

90 filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1655/008 63 filmdrasjerte tablett
EU/1/22/1655/009 84 filmdrasjerte tablett
EU/1/22/1655/010 252 filmdrasjerte tablett
EU/1/22/1655/012 63 x 1 filmdrasjert tablett
EU/1/22/1655/013 84 x 1 filmdrasjert tablett
EU/1/22/1655/014 252 x 1 filmdrasjert tablett
EU/1/22/1655/007 90 filmdrasjerte tablett

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pirfenidone axunio 801 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pirfenidone axunio 801 mg filmdrasjerte tabletter

pirfenidon

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

axunio Pharma GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER <, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT- FLASK

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pirfenidone axunio 801 mg filmdrasjerte tabletter

pirfenidon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 801 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

90 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1655/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Pirfenidone axunio 267 mg filmdrasjerte tabletter

Pirfenidone axunio 534 mg filmdrasjerte tabletter

Pirfenidone axunio 801 mg filmdrasjerte tabletter

pirfenidon

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Pirfenidone axunio er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Pirfenidone axunio
3. Hvordan du bruker Pirfenidone axunio
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Pirfenidone axunio
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Pirfenidone axunio er og hva det brukes mot

Pirfenidone axunio inneholder virkestoffet pirfenidon og brukes til behandling av idiopatisk lungefibrose (ILF) hos voksne.

ILF er en tilstand hvor lungevevet blir hovent og arrete over tid, noe som gjør det vanskelig å puste dypt. Det gjør det vanskelig for lungene å fungere som de skal. Pirfenidone axunio bidrar til å redusere arrdannelse og hevelse i lungene, og gjør det lettere å puste bedre.

2. Hva du må vite før du bruker Pirfenidone axunio

Bruk ikke Pirfenidone axunio

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor virkestoffet eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- hvis du tidligere har hatt angioødem i forbindelse med bruk av pirfenidon, inkludert symptomer som hevelse i ansikt, lepper og/eller tunge, noe som kan være forbundet med pusteproblemer eller hvesing
- hvis du bruker et legemiddel som kalles fluvoksamin (brukes til behandling av depresjon og tvangslidelse)
- hvis du har alvorlig eller terminal leversykdom
- hvis du har alvorlig eller terminal nyresykdom som krever dialyse

Ikke ta Pirfenidone axunio hvis noe av det ovennevnte gjelder deg. Rådfør deg med lege eller apotek hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Pirfenidone axunio.

- Du kan bli mer følsom for sollys (lysfølsomhetsreaksjon) mens du tar Pirfenidone axunio. Unngå sol (inkludert solarium) mens du tar Pirfenidone axunio. Bruk solbeskyttelse daglig og dekk til armer, ben og hode for å redusere eksponering for sollys (se avsnitt 4: Mulige

bivirkninger).

- Du bør ikke ta andre legemidler, som tetracyclinantibiotika (som doksycyklin), som kan gjøre deg mer følsom for sollys.
- Informer legen dersom du har nyreproblemer.
- Informer legen dersom du har lette til moderate leverproblemer.
- Du bør slutte å røyke før og under behandling med Pirfenidone axunio. Sigarettøyking kan redusere virkningen av Pirfenidone axunio.
- Pirfenidone axunio kan gi svimmelhet og kronisk tretthet. Vær forsiktig dersom du skal delta i aktiviteter hvor du må være årvåken og ha god koordinasjon.
- Pirfenidone axunio kan gi vekttap. Legen vil sjekke vekten din mens du tar dette legemidlet.
- Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er rapportert i forbindelse med behandling med pirfenidon. Slutt å bruke Pirfenidone axunio og kontakt lege umiddelbart hvis du merker noen av symptomene knyttet til disse alvorlige hudreaksjonene beskrevet i avsnitt 4.

Pirfenidone axunio kan forårsake alvorlige leverskader som i noen tilfeller har vært dødelige. Du må ta en blodprøve før du begynner med Pirfenidone axunio, hver måned de første 6 månedene og deretter hver 3. måned mens du tar dette legemidlet, for å sjekke om leveren fungerer som den skal. Det er viktig at du tar disse regelmessige blodprøvene så lenge du tar Pirfenidone axunio.

Barn og ungdom

Pirfenidone axunio skal ikke gis til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Pirfenidone axunio

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Dette er spesielt viktig dersom du bruker følgende legemidler, da de kan endre virkningen av Pirfenidone axunio.

Legemidler som kan øke Pirfenidone axunio bivirkninger:

- enoksacin (en type antibiotika)
- ciprofloksacin (en type antibiotika)
- amiodaron (brukes til behandling av visse typer hjertesykdom)
- propafenon (brukes til behandling av visse typer hjertesykdom)
- fluvoksamin (brukes til behandling av depresjon og tvangslidelse).

Legemidler som kan redusere Pirfenidone axunio virkning:

- omeprazol (brukes til behandling av tilstander som fordøyelsesbesvær, gastroøsofageal refluks sykdom)
- rifampicin (en type antibiotika).

Inntak av Pirfenidone axunio sammen med mat og drikke

Drikk ikke grapefruktjuice mens du tar dette legemidlet. Grapefrukt kan hindre at Pirfenidone axunio virker som det skal.

Graviditet og amming

Som forsiktighetsregel, er det best å unngå bruk av Pirfenidone axunio dersom du er gravid, planlegger å bli gravid eller tror at du kan være gravid. Risikoen for det ufødte barnet er ukjent.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar Pirfenidone axunio hvis du ammer eller planlegger å amme. Det er ukjent om Pirfenidone axunio går over i morsmelk. Hvis du ønsker å amme, vil legen snakke med deg om risiko og nytte ved å ta dette legemidlet mens du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør eller bruk maskiner hvis du er svimmel eller trett etter inntak av Pirfenidone axunio.

Pirfenidone axunio inneholder natrium

Pirfenidone axunio inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

Pirfenidone axunio 534 mg filmdrasjerte tabletter inneholder nitro-fargestoffer

Pirfenidone axunio kan forårsake allergiske reaksjoner.

3. Hvordan du bruker Pirfenidone axunio

Behandling med Pirfenidone axunio bør startes og overvåkes av spesialist med erfaring i diagnose og behandling av idiopatisk lungefibrose.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Du vil vanligvis få legemidlet i økende doser som følger:

- de første 7 dagene tas én dose på 267 mg (1 gul tablett) 3 ganger daglig sammen med mat (totalt 801 mg/døgn)
- fra dag 8 til 14 tas én dose på 534 mg (2 gule tabletter eller 1 oransje tablett) 3 ganger daglig sammen med mat (totalt 1602 mg/døgn)
- fra dag 15 og videre (vedlikehold) tas én dose på 801 mg (3 gule tabletter eller 1 brun tablett) 3 ganger daglig sammen med mat (totalt 2403 mg/døgn).

Den anbefalte daglige vedlikeholdsdosen med Pirfenidone axunio er 801 mg (3 gule tabletter eller 1 brun tablett) tre ganger daglig sammen med mat, totalt 2403 mg/døgn.

Svelg tablettene hele med vann, under eller etter et måltid for å redusere faren for bivirkninger som kvalme og svimmelhet. Oppsøk lege dersom symptomene fortsetter.

Dosereduksjon ved bivirkninger

Legen kan redusere dosen dersom du får bivirkninger som mageproblemer, hudreaksjoner på sollys eller solarium eller betydelige leverenzymforandringer.

Dersom du tar for mye av Pirfenidone axunio

Kontakt omgående lege, apotek eller legevakt hvis du har fått i deg for mange tabletter, og ta med deg legemidlet.

Dersom du har glemt å ta Pirfenidone axunio

Dersom du har glemt en dose, skal du ta den så snart du husker det. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Det skal gå minst 3 timer mellom hver dose. Du skal ikke ta flere tabletter per dag enn det legen har bestemt.

Dersom du avbryter behandling med Pirfenidone axunio

I noen situasjoner kan legen din anbefale deg å avbryte behandlingen med Pirfenidone axunio. Hvis du av en eller annen årsak må slutte med Pirfenidone axunio i mer enn 14 påfølgende dager, vil legen starte behandlingen på nytt med én dose på 267 mg 3 ganger daglig og gradvis øke til én dose på 801 mg 3 ganger daglig.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Slutt å ta Pirfenidone axunio og oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart hvis du oppdager noen av de følgende symptomer eller tegn

- Hevelse i ansikt, lepper og/eller tunge, kløe, utslett, pustevansker eller piping i brystet, eller

følelse av å skulle besvime, noe som kan være tegn på angioødem, en alvorlig allergisk reaksjon eller anafylaksi.

- Gulfarging av øyne eller hud, eller urinen blir mørk, eventuelt ledsaget av kløe i huden, smerter i øvre høyre del av mageregionen (abdomen), tap av appetitt, blødning eller at du lettere får blåmerker enn normalt, eller at du føler deg trett. Dette kan være tegn på unormal leverfunksjon og kan tyde på leverskade, som er en mindre vanlig bivirkning av Pirfenidone axunio.
- Rødaktig ikke-forhøyede eller sirkulære flekker på overkroppen, ofte med sentrale blemmer, hudskalling, sår i munn, svelg, nese, kjønnsorganer, og øyne. Disse alvorlige hudutslettene kan komme etter feber og influensalignende symptomer (Stevens-Johnson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse).
- Utbredt utslett, høy kroppstemperatur og forstørrede lymfeknuter (DRESS syndrom eller legemiddeloverfølsomhet-syndrom).

Andre bivirkninger

Snakk med legen hvis du merker noen bivirkninger.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- infeksjoner i hals eller luftveiene til lungene og/eller bihulebetennelse
- kvalme
- mageproblemer som sure oppstøt, oppkast og forstoppelse
- diaré
- fordøyelsesbesvær og urolig mage
- vekttap
- nedsatt appetitt
- søvnvansker
- tretthet (fatigue)
- svimmelhet
- hodepine
- kortpustethet
- hoste
- leddsmerter.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- urinveisinfeksjoner
- søvnighet
- smaksforandringer
- hetetokter
- mageproblemer som oppblåsthet, magesmerter og ubehag, halsbrann og luft i magen
- blodprøver kan vise økte nivåer av leverenzymmer
- hudreaksjoner etter at du har vært utsatt for sol eller solarium
- hudproblemer som kløende hud, rød hud, tørr hud, hudutslett
- muskelsmerter
- svakhetsfølelse eller manglende energi
- brystmerter
- solforbrenning.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- lavt nivå av natrium i blodet. Dette kan forårsake hodepine, svimmelhet, forvirring, følelse av svakhet, muskelkramper eller kvalme og oppkast.
- blodprøver kan vise nedgang i hvite blodceller.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale**

meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Pirfenidone axunio

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på flasken, blisteret og esken etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Pirfenidone axunio

267 mg tablett

Virkestoffet er pirfenidon. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 267 mg pirfenidon.

Andre innholdsstoffer er: mannitol, krysskarmellosenatrium, povidon, mikrokrystallinsk cellulose, kolloidalt vannfritt silika, natriumstearyl fumarat.

Filmdrasjeringen består av: delvis hydrolysert polyvinylalkohol (E1203), titandioksid (E171), makrogol 3350 (E1521), talkum (E553b) og gult jernoksid (E172).

534 mg tablett

Virkestoffet er pirfenidon. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 534 mg pirfenidon.

Andre innholdsstoffer er: mannitol, krysskarmellosenatrium, povidon, mikrokrystallinsk cellulose, kolloidalt vannfritt silika, natriumstearyl fumarat.

Filmdrasjeringen består av: polyvinylalkoholdel hydrolysert (E1203), titandioksid (E171), makrogol 3350 (E1521), talkum (E553b) og paraoransje FCF aluminiumslakk (E110).

801 mg tablett

Virkestoffet er pirfenidon. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 801 mg pirfenidon.

Andre innholdsstoffer er: mannitol, krysskarmellosenatrium, povidon, mikrokrystallinsk cellulose, kolloidalt vannfritt silika, natriumstearyl fumarat.

Filmdrasjeringen består av: polyvinylalkoholdel hydrolysert (E1203), titandioksid (E171), makrogol 3350 (E1521), talkum (E553b), rødt jernoksid (E172) og svart jernoksid (E172).

Hvordan Pirfenidone axunio ser ut og innholdet i pakningen

267 mg tablett

Pirfenidone axunio 267 mg filmdrasjerte tabletter er gule, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter preget med "LP2" på den ene siden og glatte på den andre siden.

Pirfenidone axunio 267 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig i en pakning med én flaske med 90 filmdrasjerte tabletter, i blisterpakninger med 63 eller 252 filmdrasjerte tabletter og i perforerte endoseblisterpakninger med 63 x 1 eller 252 x 1 filmdrasjert tablett.

534 mg tablett

Pirfenidone axunio 534 mg filmdrasjerte tabletter er oransje, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter preget med "LP5" på den ene siden og glatte på den andre siden.

Pirfenidone axunio 534 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig i blisterpakninger med 252 filmdrasjerte tabletter og i perforerte endoseblisterpakninger med 252 x 1 filmdrasjerte tabletter.

801 mg tablett

Pirfenidone axunio 801 mg filmdrasjerte tabletter er brune, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter preget med "LP8" på den ene siden og glatte på den andre siden.

Pirfenidone axunio 801 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig i en pakning med én flaske med 90 tabletter, i blisterpakninger med 63, 84 eller 252 filmdrasjerte tabletter og i perforerte endoseblisterpakninger med 63 x 1, 84 x 1 eller 252 x 1 filmdrasjert tablett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.
17 Athinon Str., Ergates Industrial Area
2643 Ergates, Lefkosia
Kyprus

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.