

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Pirfenidone Viatris 267 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 267 mg pirfenidooni.

Pirfenidone Viatris 534 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 534 mg pirfenidooni.

Pirfenidone Viatris 801 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 801 mg pirfenidooni.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Pirfenidone Viatris 267 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pirfenidone Viatris 267 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased ovaalsed kaksikkumerad, mõlemalt küljelt siledad õhukese polümeerikattega tabletid mõõtudega ligikaudu 13 x 6 mm.

Pirfenidone Viatris 534 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pirfenidone Viatris 534 mg õhukese polümeerikattega tabletid on oranžid ovaalsed kaksikkumerad, mõlemalt küljelt siledad õhukese polümeerikattega tabletid mõõtudega ligikaudu 16 x 8 mm.

Pirfenidone Viatris 801 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pirfenidone Viatris 801 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pruunid ovaalsed kaksikkumerad, mõlemalt küljelt siledad õhukese polümeerikattega tabletid mõõtudega ligikaudu 20 x 9 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pirfenidone Viatris on näidustatud idiopaatilise kopsufibroosi raviks täiskasvanutele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Annustamine

Täiskasvanud

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

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

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

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

Patsientidel, kellel jääb Pirfenidone Viatriis võtmata vähemalt 14 järjestikusel päeval, tuleb ravi alustada uuesti, korrates 2-nädalast tiitrimisskeemi soovitatava ööpäevase annuseni.

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

Annuse kohandamine ja muud ohutu kasutamise kaalutlused

Seedetrakti häired

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

Fotosensitiivsusreaktsioon või lööve

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

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

Maksafunktsioon

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

Patsientide erirühmad

Eakad

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

Maksakahjustus

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

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka neerukahjustusega (CrCl 30...50 ml/min) patsientide puhul peab Pirfenidone Viatrist kasutama ettevaatusega. Pirfenidone Viatrist ei tohi kasutada raske neerukahjustusega ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) ega lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, kes vajavad dialüüsi (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Lapsed

Puudub Pirfenidone Viatrise asjakohane kasutus lastel idiopaatilise kopsufibroosi näidustusel.

Manustamisviis

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

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Varasem pirfenidooni kasutamisel tekkinud angioödeem (vt lõik 4.4).
- Samaaegne fluvoksamiini kasutamine (vt lõik 4.5).
- Raske maksakahjustus või lõppstaadiumis maksahaigus (vt lõigud 4.2 ja 4.4).
- Raske neerukahjustus ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) või lõppstaadiumis olev neeruhaigus, mis vajab dialüüsravi (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksafunktsioon

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

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

Ravimist tingitud maksakahjustus

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

Lisaks maksafunktsiooni analüüsides soovitatavale regulaarsele jälgimisele tuleb patsientidele, kelle poolt teatatud sümptomid, sealhulgas väsimus, isutus, ebamugavustunne paremal pool ülakõhus, tume

uriin või ikterus, võivad viidata maksakahjustusele, kiiresti teha kliiniline hindamine ja maksafunktsiooni analüüsid.

Kui patsiendil suureneb aminotransferaaside aktiivsus $> 3 \dots < 5$ korda üle referentsvahemiku ülemise piiri ja sellega kaasnevad hüperbilirubineemia või maksakahjustusele viitavad kliinilised nähud või sümptomid, tuleb Pirfenidone Viatriise kasutamine alatiseks lõpetada ja patsiendi ravi ei tohi uuesti alustada.

Kui patsiendil suureneb aminotransferaaside aktiivsus ≥ 5 korra üle referentsvahemiku ülemise piiri, tuleb Pirfenidone Viatriise kasutamine alatiseks lõpetada ja patsiendi ravi ei tohi uuesti alustada.

Maksakahjustus

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

Fotosensitiivsusreaktsioon ja lööve

Ravi ajal Pirfenidone Viatriisega tuleb vältida või minimeerida vahetut kokkupuudet otsese päikesevalgusega (sh solaariumivalgusega). Patsientidele tuleb soovitada kasutada iga päev päikesekaitsekreemi, kanda päikese eest varjavaid riideid ja mitte kasutada muid meditsiinitooteid, mis teadaolevalt põhjustavad fotosensitiivsust. Patsientidele tuleb anda korraldus teatada arstile fotosensitiivsusreaktsiooni või lööbe sümptomitest. Raskeid fotosensitiivsusreaktsioone esineb aeg-ajalt. Fotosensitiivsusreaktsiooni või lööbe kergete kuni raskete juhtude korral võib olla vaja annust kohandada või ravi ajutiselt katkestada (vt lõik 4.2).

Rasked nahareaktsioonid

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

Angioödeem/anafülaksia

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

Pearinglus

Pirfenidooni võtvatel patsientidel on teatatud pearinglusest. Seetõttu peavad patsiendid enne vaimset erksust või head koordinatsiooni nõudvate tegevuste alustamist välja selgitama, kuidas nad reageerivad ravimile (vt lõik 4.7). Kliinilistes uuringutes esines pearinglust enamasti üksikjuhtudena ja

enamik juhtudest taandus; kestuse mediaanne väärtus oli 22 päeva. Kui pearinglus ei leevene või süveneb, võib olla põhjendatud Pirfenidone Viatrise annust kohandada või isegi ravi lõpetada.

Väsimus

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

Kehakaalu vähenemine

Pirfenidooniga ravitud patsientidel on teatatud kehakaalu vähenemisest (vt lõik 4.8). Arstid peavad jälgima patsiendi kehakaalu ja vajaduse korral, kui ilmneb kliiniliselt oluline kehakaalu vähenemine, soovutama patsiendil suurendada oma toidu energiasisaldust.

Hüponatreemia

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

Abiained

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Greibimahla tarbimisega kaasneb CYP1A2 inhibeerimine ja ravi ajal pirfenidooniga tuleb seda vältida.

Fluvoksamiin ja CYP1A2 inhibiitorid

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

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

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

Pirfenidooni ja 750 mg tsiprofloksatsiini (mõõdukas CYP1A2 inhibiitor) koosmanustamisel suurenes pirfenidooni ekspositsioon 81%. Kui tsiprofloksatsiini manustamist annuses 750 mg kaks korda ööpäevas ei ole võimalik vältida, tuleb vähendada pirfenidooni annust 1602 mg-ni ööpäevas (534 mg

kolm korda ööpäevas). Kui tsiprofloksatsiini kasutatakse annuses 250 mg või 500 mg üks või kaks korda ööpäevas, tuleb Pirfenidone Viatrist kasutada ettevaatusega.

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

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

Sigaretisuitsetamine ja ensüümi CYP1A2 indutseerivad ained

Ühes I faasi koostoimeuuringus hinnati sigaretisuitsetamise (ensüümi CYP1A2 indutseerija) mõju pirfenidooni farmakokineetikale. Pirfenidooni ekspositsioon oli suitsetajatel 50% mittersuitsetajatel täheldatust. Suitsetamine võib suurendada maksaensüümide produktsiooni, mille tõttu võib kiirenedada ravimi kliirens ja väheneda ekspositsioon. Ravi ajal Pirfenidone Viatrisega tuleb vältida tugevate ensüümi CYP1A2 indutseerivate ainete samaaegset kasutamist, sh suitsetamist, sest on täheldatud seost sigaretisuitsetamise ja CYP1A2 indutseeriva toime vahel. Pirfenidooniga ravi ajal ja enne seda tuleb patsientidele soovitada tugevate ensüümi CYP1A2 indutseerivate ainete kasutamine lõpetada ja suitsetamisest loobuda.

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Pirfenidooni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

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

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

Imetamine

Ei ole teada, kas pirfenidoon või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamilised andmed loomadel on näidanud, et pirfenidooni ja/või selle metaboliidid erituvad piima, ning tõenäosust, et pirfenidoon ja/või selle metaboliidid võivad piimas kumuleeruda (vt lõik 5.3). Riski rinnaga toidetavale imikule ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine Pirfenidone Viatrisega tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja Pirfenidone Viatrise ravi kasu emale.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

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

Tabel 1 Kõrvaltoimed organsüsteemi klasside ja MedDRA esinemissageduste järgi

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	Ülemiste hingamisteede infektsioon
Sage	Kuseteede infektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Aeg-ajalt	Agranulotsütoos ¹
Immuunsüsteemi häired	
Aeg-ajalt	Angioödeem ¹
Teadmata	Anafülaksia ¹
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	Kehakaalu vähenemine; söögiisu vähenemine
Aeg-ajalt	Hüponatreemia ¹
Psühhiaatrilised häired	
Väga sage	Unetus
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	Peavalu; peeringlus
Sage	Somnolentsus; düsgeusia; letargia
Vaskulaarsed häired	
Sage	Kuumahood
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	Düspnoe; köha
Sage	Rögaeritusega köha

Seedetrakti häired	
Väga sage	Düspepsia; iiveldus; kõhulahtisus; gastroösofageaalne reflukshaigus; oksendamine; kõhukinnisus
Sage	Gaaside kogunemine; ebamugavustunne kõhus; kõhuvalu; valu ülakõhus; ebamugavustunne maos; gastriit; kõhupuhitus
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	ALAT-i aktiivsus suurenenud; ASAT-i aktiivsus suurenenud; gammaglutamüüli transferaasi aktiivsus suurenenud
Aeg-ajalt	Seerumi üldbilirubiini sisalduse suurenemine koos ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemisega ¹ , ravimist tingitud maksakahjustus ²
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	Lööve
Sage	Fotosensitiivsusreaktsioon; kihelus; erüteem; nahakuivus; erütematoosne lööve; makulaarne lööve; pruriitiline lööve
Teadmata	Stevensi-Johnsoni sündroom ¹ ; toksiline epidermaalne nekrolüüs ¹ ; eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS) ¹
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	Artralgia
Sage	Müalgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	Väsimus
Sage	Asteenial; mittekardiaalne valu rindkeres
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	
Sage	Päikesepõletus

¹ Turuletulekujärgse järelevalve põhjal (vt lõik 4.4).

² Turuletulekujärgse järelevalve jooksul on teatatud rasketest ravimist tingitud maksakahjustuste juhtudest, sealhulgas teated surmlõppega juhtudest (vt lõigud 4.3, 4.4).

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Söögiisu vähenemine

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

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

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

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

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

Pirfenidoon vähendab fibroblastide proliferatsiooni, fibroosiga seotud valkude ja tsütokiinide teket ning ekstratsellulaarse maatriksi suurenenud biosünteesi ja akumulatsiooni, mida põhjustavad tsütokiinide kasvufaktorid, näiteks transformeeriv β -kasvufaktor (*transforming growth factor-beta*, TGF- β) ja trombotsüütidest pärinev kasvufaktor (*platelet-derived growth factor*, PDGF).

Kliiniline efektiivsus

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

Uuringutes PIPF-004 ja PIPF-006 võrreldi ravi pirfenidooni annusega 2403 mg ööpäevas ja platseebot. Uuringud olid ülesehituselt peaaegu samad, väiksed erinevused olid ainult PIPF-004 uuringus, milles oli ka vahepealse annusega rühm (1197 mg ööpäevas). Mõlemas uuringus manustati ravimit kolm korda ööpäevas vähemalt 72 nädala jooksul. Mõlemas uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks see, kui palju muutus eeldatav forsseeritud vitaalkapatsiteet (*Forced Vital Capacity*, FVC) protsentides algtasemest kuni 72. nädalani. Liidetud PIPF-004 ja PIPF-006 populatsioonis, mis hõlmas kokku 692 patsienti, keda raviti annusega 2403 mg ööpäevas, oli eeldatava FVC protsentuaalse algväärtuse mediaan pirfenidooni rühmas 73,9% ja platseeborühmas 72,0% (vahemik vastavalt 50...123% ja 48...138%) ning eeldatava süsinikmonooksiidi difusioonikapatsiteedi (*Carbon Monoxide Diffusing Capacity*, DL_{CO}) protsentuaalse algväärtuse mediaan pirfenidooni rühmas 45,1% ja platseeborühmas 45,6% (vahemik vastavalt 25...81% ja 21...94%). Uuringu PIPF-004 alguses oli 2,4%-l pirfenidooni rühmas ja 2,1%-l platseeborühmas eeldatav FVC protsentides alla 50% ja/või eeldatav DL_{CO} protsentides alla 35%. Uuringu PIPF-006 alguses oli 1,0%-l pirfenidooni rühmas ja 1,4%-l platseeborühmas eeldatav FVC protsentides alla 50% ja/või eeldatav DL_{CO} protsentides alla 35%.

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

Tabel 2 Kategoriseeritud hinnang eeldatava FVC protsendi muutusele algtasemest 72. nädalani uuringus PIPF-004

	Pirfenidoon 2403 mg ööpäevas (N = 174)	Platseebo (N = 174)
≥ 10%-line vähenemine või surm või kopsutransplantaat	35 (20%)	60 (34%)
Vähem kui 10%-line vähenemine	97 (56%)	90 (52%)
Vähendamist ei ole (FVC muutus > 0%)	42 (24%)	24 (14%)

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

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

Tabel 3 Kategoriseeritud hinnang eeldatava FVC protsendi muutusele algtasemest 72. nädalani uuringus PIPF-006

	Pirfenidoon 2403 mg ööpäevas (N = 171)	Platseebo (N = 173)
≥ 10%-line vähenemine või surm või kopsutransplantaat	39 (23%)	46 (27%)
Vähem kui 10%-line vähenemine	88 (52%)	89 (51%)
Vähendamist ei ole (FVC muutus > 0%)	44 (26%)	38 (22%)

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

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

Uuringus PIPF-016 võrreldi ravi pirfenidooniga 2403 mg ööpäevas ja platseebot. Ravi manustati kolm korda ööpäevas 52 nädala jooksul. Esmane tulemusnäitaja oli eeldatava FVC protsendi muutus algtasemega võrreldes 52. nädalaks. Kokku 555 patsiendil olid mediaanne algtaseme eeldatav FVC protsentides ja süsinikmonooksiidi difusioonikapatsiteet protsentides (*diffusing capacity for carbon monoxide*, %DL_{CO}) vastavalt 68% (vahemik: 48...91%) ja 42% (vahemik: 27...170%). 2%-l patsientidest oli algtaseme eeldatav FVC protsentides alla 50% ning 21%-l patsientidest oli algtaseme eeldatav DL_{CO} protsentides alla 35%.

Uuringus PIPF-016 vähenes oluliselt eeldatava FVC protsendi langus 52. nädalaks algtasemest pirfenidooni kasutanud patsientidel (N = 278) võrreldes platseebot kasutanud patsientidega (N = 277; p < 0,000001, astakteisendustega kovariatsioonanalüüs). Ravi pirfenidooniga vähendas ka oluliselt eeldatava FVC protsendi vähenemist algtasemest 13. (p < 0,000001), 26. (p < 0,000001) ja 39. nädalaks (p = 0,000002). 52. nädalaks täheldati eeldatava FVC protsendi vähenemist algtasemest

≥ 10% või surma 17%-l pirfenidooni kasutanud patsientidest võrreldes 32%-ga platseebot kasutanud patsientidest (tabel 4).

Tabel 4 **Kategoriseeritud hinnang eeldatava FVC protsendi muutusele algtasemest 52. nädalani uuringus PIPF-016**

	Pirfenidoon 2403 mg ööpäevas (N = 278)	Platseebo (N = 277)
≥ 10%-line vähenemine või surm	46 (17%)	88 (32%)
Vähem kui 10%-line vähenemine	169 (61%)	162 (58%)
Vähendamist ei ole (FVC muutus > 0%)	63 (23%)	27 (10%)

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

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

Jaapani patsientidel tehtud uuringus (SP3) võrreldi pirfenidooni 1800 mg ööpäevast annust (kehakaalu alusel normaliseerituna on see võrreldav 2403 mg-ga ööpäevas uuringutes PIPF-004 ja 006 vaadeldud Ameerika Ühendriikide ja Euroopa populatsioonides) platseeboga (vastavalt $N = 110$ ja $N = 109$). Pirfenidooniga ravimine vähendas oluliselt vitaalkapatsiteedi (*vital capacity*, VC) keskmist vähenemist 52. nädalaks (esmane tulemusnäitaja) võrreldes platseeboga ($-0,09 \pm 0,02$ l ja $-0,16 \pm 0,02$ l; $p = 0,042$).

Kaugelearenenud kopsufunktsiooni halvenemisega IPF patsiendid

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

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

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama viidatava ravimiga, mis sisaldab pirfenidooni, läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta idiopaatilise kopsufibroosi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Võrreldes pirfenidooni kapslite tühja kõhuga manustamisega vähendab koos toiduga manustamine oluliselt C_{max} -i (50% võrra) ja vähem ka kõveraallust pindala (*area under the curve*, AUC). Pärast pirfenidooni 801 mg ühekordse annuse suukaudset manustamist tervetele eakatele (50...66-aastased)

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

Pirfenidooni absoluutset biosaadavust inimestel ei ole määratud.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Pirfenidooni ja selle metaboliidi 5-karboksüpirfenidooni farmakokineetikat võrreldi mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B) ja normaalse maksafunktsiooniga uuringualustel. Tulemustest selgus, et pärast 801 mg pirfenidooni manustamist ühekordse annusena (3 x 267 mg kapslit) suurenes mõõduka maksakahjustusega patsientidel pirfenidooni ekspositsioon keskmiselt 60% võrra. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel tuleb pirfenidooni kasutada ettevaatusega ja patsiente tuleb toksilisusnähtude osas hoolikalt jälgida, eriti kui nad võtavad samal ajal teadaolevat CYP1A2 inhibiitorit (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Pirfenidooni kasutamine raske maksakahjustuse ja lõppstaadiumis oleva maksahaiguse korral on vastunäidustatud (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Neerukahjustus

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

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

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

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

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

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

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

Tervetel või neerukahjustusega uuringualustel tehtud nelja uuringu ja idiopaatilise kopsufibroosiga patsientidel tehtud ühe uuringu populatsioonide farmakokineetika analüüs ei näidanud, et vanusel, sool või kehamassil oleks pirfenidooni farmakokineetikale kliiniliselt oluline mõju.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

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

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

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

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

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos (E 460)
Naatriumkroskarmelloos (E 468)
Povidoon (E 1201)
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E 551)
Magneesiumstearaat (E 572)

Tableti kate

Polü(vinüülalkohol) (E 1203)
Titaandioksiid (E 171)
Makrogool (E 1521)
Talk (E 553b)

267 mg õhukese polümeerikattega tablett

Kollane raudoksiid (E 172)

534 mg õhukese polümeerikattega tablett

Kollane raudoksiid (E 172)
Punane raudoksiid (E 172)

801 mg õhukese polümeerikattega tablett

Must raudoksiid (E 172)
Punane raudoksiid (E 172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev PVC/PCTFE – alumiiniumblister

267 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Blisterpakendid, mis sisaldavad 63, 90 või 252 õhukese polümeerikattega tabletti.
Kalenderblisterpakendid, mis sisaldavad 63 või 252 õhukese polümeerikattega tabletti.
Perforeeritud üksikannuste blisterpakendid, mis sisaldavad 63 x 1 või 252 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

534 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Blisterpakendid, mis sisaldavad 21 või 84 õhukese polümeerikattega tabletti.
Perforeeritud üksikannuste blisterpakendid, mis sisaldavad 21 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

801 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Blisterpakendid, mis sisaldavad 84, 90 või 252 õhukese polümeerikattega tabletti.
Kalenderblisterpakendid, mis sisaldavad 84 õhukese polümeerikattega tabletti.
Perforeeritud üksikannuste blisterpakendid, mis sisaldavad 84 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1707/001
EU/1/22/1707/002
EU/1/22/1707/003
EU/1/22/1707/004
EU/1/22/1707/005
EU/1/22/1707/006
EU/1/22/1707/007
EU/1/22/1707/008

EU/1/22/1707/009
EU/1/22/1707/010
EU/1/22/1707/011
EU/1/22/1707/012
EU/1/22/1707/013
EU/1/22/1707/014
EU/1/22/1707/015

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloo esmase väljastamise kuupäev: 10. jaanuar 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

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

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

Laboratorios Licons, S.A.
Avda. Miralcampo, N° 7
Polígono Industrial Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares
Guadalajara
Hispaania

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab tagama, et ravimi turustamise alustamisel on kõigile arstidele, kes võivad Pirfenidone Viatrist määrata, antud arsti teabepakett, mis sisaldab järgmist:

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

Pirfenidone Viatrise ohutuse kontroll-loend peab sisaldama järgmisi põhielemente maksafunktsiooni, ravimist tingitud maksakahjustuse ja fotosensitiivsuse kohta.

Maksafunktsioon, ravimist tingitud maksakahjustus

- Pirfenidone Viatris on vastunäidustatud raske maksakahjustuse või lõppstaadiumis maksahaigusega patsientidele.

- Pirfenidone Viatrisega ravi ajal võib seerumi transaminaaside aktiivsus suurened.
- Maksafunktsiooni tuleb kontrollida enne Pirfenidone Viatrisega ravi alustamist ja jälgida regulaarselt selle ajal.
- Hoolikalt on vaja jälgida patsiente, kellel maksaensüümide aktiivsus suureneb; nendel tuleb annust kohandada või ravi katkestada.
- Patsiente, kellel tekivad maksakahjustuse nähud või sümptomid, tuleb kohe kliiniliselt hinnata ja teha maksafunktsiooni laboratoorsed analüüsid.

Fotosensitiivsus

- Patsientidele tuleb teatada, et Pirfenidone Viatrist on teadaolevalt seostatud fotosensitiivsusreaktsioonidega ja kasutusele tuleb võtta ennetavaid meetmeid.
- Patsientidel soovitatakse vältida otsest päikesevalgust (sealhulgas tehislikku päikesevalgust) või vähendada selles viibimise aega.
- Patsientidele tuleb soovitada kasutada iga päev päikesekaitsekreemi, kanda päikese eest varjavaid riideid ja mitte kasutada muid ravimeid, mis teadaolevalt põhjustavad fotosensitiivsust.

Arsti teabeleht peab kutsuma ravimit määravaid arste üles teatama tõsistest kõrvaltoimetest ja erihuvi pakkuvatest kliiniliselt olulistest kõrvaltoimetest, sealhulgas järgmistest:

- Fotosensitiivsusreaktsioonid ja nahalööve
- Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides
- Ravimist tingitud maksakahjustus
- Mis tahes muu kliiniliselt oluline kõrvaltoime, millest ravimit määrav arst peab vajalikuks teatada

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pirfenidone Viatrix 267 mg õhukese polümeerikattega tabletid
pirfenidonum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 267 mg pirfenidooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Blisterpakend: 63 õhukese polümeerikattega tabletti

Blisterpakend: 90 õhukese polümeerikattega tabletti

Blisterpakend: 252 õhukese polümeerikattega tabletti

Kalenderpakend: 63 õhukese polümeerikattega tabletti

Kalenderpakend: 252 õhukese polümeerikattega tabletti

Üksikannuseline perforeritud blisterpakend: 63 x 1 õhukese polümeerikattega tablett

Üksikannuseline perforeritud blisterpakend: 252 x 1 õhukese polümeerikattega tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1707/001 63 tabletti
EU/1/22/1707/002 90 tabletti
EU/1/22/1707/003 252 tabletti
EU/1/22/1707/004 63 tabletti
EU/1/22/1707/005 252 tabletti
EU/1/22/1707/006 63 x 1 tablett
EU/1/22/1707/007 252 x 1 tablett

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Pirfenidone Viartis 267 mg õhukese polümeerikattega tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL

BLISTER, KALENDERBLISTER, ÜHIKANNUSELINE BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pirfenidone Viatris 267 mg õhukese polümeerikattega tabletid
pirfenidonum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatis Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Suukaudne

[Ainult kalenderpakendite puhul]



E T K N R L P

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pirfenidone Viatris 534 mg õhukese polümeerikattega tabletid
pirfenidonum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 534 mg pirfenidooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Blisterpakend: 21 õhukese polümeerikattega tabletti

Blisterpakend: 84 õhukese polümeerikattega tabletti

Üksikannuseline perforatsiooniline blisterpakend: 21 x 1 õhukese polümeerikattega tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1707/008 21 tabletti
EU/1/22/1707/009 84 tabletti
EU/1/22/1707/010 21 x 1 tablett

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Pirfenidone Viartis 534 mg õhukese polümeerikattega tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL

BLISTER, ÜKSIKANNUSELINE BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pirfenidone Viatris 534 mg õhukese polümeerikattega tabletid
pirfenidonum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatris Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Suukaudne

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pirfenidone Viatris 801 mg õhukese polümeerikattega tabletid
pirfenidonum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 801 mg pirfenidooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Blisterpakend: 84 õhukese polümeerikattega tabletti

Blisterpakend: 90 õhukese polümeerikattega tabletti

Blisterpakend: 252 õhukese polümeerikattega tabletti

Kalenderpakend: 84 õhukese polümeerikattega tabletti

Üksikannuseline perforeeritud blisterpakend: 84 x 1 õhukese polümeerikattega tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1707/011 84 tabletti
EU/1/22/1707/012 90 tabletti
EU/1/22/1707/013 252 tabletti
EU/1/22/1707/014 84 tabletti
EU/1/22/1707/015 84 x 1 tablett

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Pirfenidone Viartis 801 mg õhukese polümeerikattega tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL

BLISTER, KALENDERBLISTER, ÜKHIKANNUSELINE BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pirfenidone Viatris 801 mg õhukese polümeerikattega tabletid
pirfenidonum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatis Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Suukaudne

[Ainult kalenderpakendite puhul]



E T K N R L P

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

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

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

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

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Pirfenidone Viatris ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Pirfenidone Viatrise võtmist
3. Kuidas Pirfenidone Viatrist võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Pirfenidone Viatrist säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Pirfenidone Viatris ja milleks seda kasutatakse

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

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

2. Mida on vaja teada enne Pirfenidone Viatrise võtmist

Pirfenidone Viatrist ei tohi võtta

- kui olete pirfenidooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on varem esinenud pirfenidooni kasutamisel angioödeemi, sealhulgas sümptomeid, nagu näo, huulte ja/või keele turse, millega võivad kaasneda hingamisraskus või vilistav hingamine;
- kui te võtate ravimit nimega fluvoksamiin (kasutatakse depressiooni ja obsessiiv-kompulsiivse häire ravimiseks);
- kui teil on raske või lõppstaadiumis maksahaigus;
- kui teil on raske või lõppstaadiumis neeruhaigus, mis vajab dialüüsi.

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Pirfenidone Viatrise võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga

- Pirfenidone Viatrise võtmise ajal võite muutuda otsesele päikesevalgusele tundlikumaks (fotosensitiivsusreaktsioon).
- Vältige Pirfenidone Viatrise võtmise ajal otsest päikesevalgust (samuti solaariumivalgust). Kasutage iga päev päikesekaitsekreemi ja katke käsivarred, jalad ning pea, et vähendada kokkupuudet otsese päikesevalgusega (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).
- Te ei tohi võtta muid ravimeid, nt tetratsükliinantibiootikume (nt doksütsükliin), mis muudavad teid päikesevalgusele tundlikumaks.
- Rääkige arstile, kui teil on probleeme neerudega.
- Rääkige arstile, kui teil on kerged kuni mõõdukad maksaprobleemid.
- Enne Pirfenidone Viatrisega ravi alustamist tuleb teil suitsetamisest loobuda ja ravi ajal ei tohi suitsetada. Sigareti suitsetamine võib Pirfenidone Viatrise toimet nõrgendada.
- Pirfenidone Viatris võib põhjustada pearinglust ja väsimust. Olge hoolikas tegevuste juures, mis nõuavad ärksust ja head koordinatsiooni.
- Pirfenidone Viatris võib põhjustada kehakaalu vähenemist. Arst jälgib ravimi võtmise ajal teie kehakaalu.
- Pirfenidone Viatrise kasutamisega seoses on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomist, toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioonist (DRESS). Lõpetage Pirfenidone Viatrise kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole, kui te märkate mis tahes lõigus 4 kirjeldatud sümptomeid, mis on seotud nende tõsiste nahareaktsioonidega.

Pirfenidone Viatris võib põhjustada tõsiseid maksaprobleeme ning mõned juhud on lõppenud surmaga. Enne Pirfenidone Viatrisega ravi alustamist ning selle võtmise ajal tuleb esimese 6 kuu jooksul iga kuu aja tagant ja pärast seda iga 3 kuu tagant vereanalüüsidega kontrollida maksatalitlust. On tähtis, et teile tehtaks vereanalüüse kogu aja jooksul, mil te Pirfenidone Viatrist kasutate.

Lapsed ja noorukid

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

Muud ravimid ja Pirfenidone Viatris

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

See on eriti oluline, kui te võtate järgmisi ravimeid, mis võivad muuta Pirfenidone Viatrise toimet.

Ravimid, mis võivad Pirfenidone Viatrise kõrvaltoimeid tugevdada:

- enoksatsiin (teatud antibiootikum)
- tsiprofloksatsiin (teatud antibiootikum)
- amiodaroon (kasutatakse teatud südamehaiguste ravimiseks)
- propafenoon (kasutatakse teatud südamehaiguste ravimiseks)
- fluvoksamiin (kasutatakse depressiooni ja obsessiiv-kompulsiivse häire ravimiseks).

Ravimid, mis võivad Pirfenidone Viatrise toimet nõrgendada:

- omeprasool (kasutatakse selliste haiguste, nagu seedehäirete ja gastroösofageaalse reflukshaiguse ravimiseks)
- rifampitsiin (teatud antibiootikum).

Pirfenidone Viatris koos toidu ja joogiga

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

Rasedus ja imetamine

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

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Pirfenidone Viatris sisaldab naatriumi

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

3. Kuidas Pirfenidone Viatrist võtta

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

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

Tavaliselt antakse seda ravimit teile suurenevates annustes järgmisel viisil:

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

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

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

Annuse vähendamine kõrvaltoimete tõttu

Arst võib teie annust vähendada, kui teil esinevad kõrvaltoimed, nagu kõhuvaevused, mis tahes nahareaktsioonid päikese- või solaariumivalgusele või maksaensüümide olulised muutused.

Kui te võtate Pirfenidone Viatrist rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate Pirfenidone Viatrist võtta

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

Kui te lõpetate Pirfenidone Viatrise võtmise

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

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

- Näo, huulte ja/või keele turse, sügelus, nõgestõbi, hingamisraskus või vilisev hingamine või minestamine, mis on tõsise allergilise reaktsiooni (angioödeemi) või anafülaksia nähud.
- Silmad või nahk muutuvad kollaseks või uriin tumedaks, millega võib kaasneda ka nahakihelus, valu paremal pool ülakõhus, söögiisu kaotus, verejooksude või verevalumite tavalisest kergem teke või väsimustunne. Need võivad olla maksafunktsiooni kõrvalekallete nähud ja näidata maksakahjustust, mis on Pirfenidone Viatriise aeg-ajalt esinev kõrvaltoime.
- Punetavad tasapinnalised või ringjad laigud, mille keskel on tihti vill, naha irdumine, haavandid suus, kurgus, ninas, suguelunditel ja silmades. Neile tõsistele nahalöövetele võivad eelneeda palavik ja gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom või toksiline epidermaalne nekrolüüs).
- Ulatuslik lööve, kõrge kehatemperatuur ning suurenenud lümfisõlmed (DRESS-sündroom ehk ravimi ülitundlikkusreaktsiooni sündroom).

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Kui teil tekivad mis tahes kõrvaltoimed, rääkige sellest oma arstile.

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

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

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

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

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

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

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Pirfenidone Viatrist säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Pirfenidone Viatris sisaldab

Toimeaine on pirfenidoon. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 267 mg, 534 mg või 801 mg pirfenidooni.

Teised koostisosad on järgmised:

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos (E 460)

Naatriumkroskarmelloos (E 468) (vt lõik 2 „Pirfenidone Viatris sisaldab naatriumi“)

Povidoon (E 1201)

Kolloidne veevaba ränidioksiid (E 551)

Magneesiumstearaat (E 572)

Tableti kate

Polü(vinüülalkohol) (E 1203)

Titaandioksiid (E 171)

Makrogool (E 1521)

Talk (E 553b)

267 mg õhukese polümeerikattega tablett

Kollane raudoksiid (E 172)

534 mg õhukese polümeerikattega tablett

Kollane raudoksiid (E 172)

Punane raudoksiid (E 172)

801 mg õhukese polümeerikattega tablett

Must raud oksiid (E 172)

Punane raudoksiid (E 172)

Kuidas Pirfenidone Viatris välja näeb ja pakendi sisu

267 mg õhukese polümeerikattega tablett

Pirfenidone Viatris 267 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid.

Pirfenidone Viatris on saadaval blisterpakendites, mis sisaldavad 63, 90 või 252 õhukese polümeerikattega tabletti; kalenderpakendites, mis sisaldavad 63 või 252 õhukese polümeerikattega tabletti, või perforeeritud üksikannuste blisterpakendites, mis sisaldavad 63 x 1 või 252 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kolm korda päevas annuse võtmise meele pidamiseks on kõik kalenderpakendis olevad 267 mg blisterribad tähistatud järgmiste sümbolite ja nädalapäevade lühendatud nimetustega:



E T K N R L P

534 mg õhukese polümeerikattega tablett

Pirfenidone Viatris 534 mg õhukese polümeerikattega tabletid on oranžid ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid.

Pirfenidone Viatris on saadaval blisterpakendites, mis sisaldavad 21 või 84 õhukese polümeerikattega tabletti, või perforeeritud üksikannuste blisterpakendites, mis sisaldavad 21 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

801 mg õhukese polümeerikattega tablett

Pirfenidone Viatris 801 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pruunid ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid.

Pirfenidone Viatris on saadaval blisterpakendites, mis sisaldavad 84, 90 või 252 õhukese polümeerikattega tabletti; kalenderpakendites, mis sisaldavad 84 õhukese polümeerikattega tabletti, või perforeeritud üksikannuste blisterpakendites, mis sisaldavad 84 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kolm korda päevas annuse võtmise meele pidamiseks on kõik kalenderpakendis olevad 801 mg blisterribad tähistatud järgmiste sümbolite ja nädalapäevade lühendatud nimetustega:



E T K N R L P

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Viатris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Iirimaa

Tootja

Laboratorios Liconsa S.A.
Avda. Miralcampo, 7
Polígono Industrial Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares
Guadalajara
Hispaania

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

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

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