

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Pirfenidone axunio 267 mg filmuhúðaðar töflur  
Pirfenidone axunio 534 mg filmuhúðaðar töflur  
Pirfenidone axunio 801 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 267 mg af pírfenidóni.  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 534 mg af pírfenidóni.  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 801 mg af pírfenidóni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

Pirfenidone axunio 267 mg filmuhúðaðar töflur eru gular, sporöskjulaga, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur ígreypstar með „LP2“ á annarri hliðinni og sléttar á hinn hliðinni, um það bil 13,2 x 6,4 mm að stærð. Pirfenidone axunio 543 mg filmuhúðaðar töflur eru appelsínugular, sporöskjulaga, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur ígreypstar með „LP5“ á annarri hliðinni og sléttar á hinn hliðinni, um það bil 16,1 x 8,1 mm að stærð.

Pirfenidone axunio 801 mg filmuhúðaðar töflur eru brúnar, sporöskjulaga, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur ígreypstar með „LP8“ á annarri hliðinni og sléttar á hinn hliðinni, um það bil 20,1 x 9,4 mm að stærð.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Pirfenidone axunio er ætlað til notkunar hjá fullorðnum til meðferðar við sjálfvakinni lungnatrefjun (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðingar með reynslu í greiningu og meðferð á sjálfvakinni lungnatrefjun (IPF) skulu hefja meðferð með Pirfenidone axunio og hafa eftirlit með henni.

#### Skammtar

#### Fullorðnir

Þegar meðferð er hafin skal aðlaga skammtinn smám saman, að ráðlögðum dagsskammti sem er 2.403 mg/dag, á 14 daga tímabili eins og tilgreint er hér á eftir:

- Dagar 1 til 7: 267 mg skammtur, gefinn þrisvar sinnum á dag (801 mg/dag)
- Dagar 8 til 14: 534 mg skammtur, gefinn þrisvar sinnum á dag (1.602 mg/dag)
- Dagar 15 og áfram: 801 mg skammtur, gefinn þrisvar sinnum á dag (2.403 mg/dag)

Ráðlagður daglegur viðhaldsskammtur af Pirfenidone axunio er 801 mg þrisvar sinnum á dag með mat, samtals 2.403 mg/dag.

Skammtar hærri en 2.403 mg/dag eru ekki ráðlagðir hjá neinum sjúklingum (sjá kafla 4.9).

Sjúklingar sem missa úr meðferð með pírfenidóni 14 daga í röð skulu byrja meðferð að nýju samkvæmt upphaflega tveggja vikna skammtaaðlögunarferlinu upp í ráðlagðan dagsskammt.

Við meðferðarhlé sem eru styttri en 14 dagar í röð, má hefja meðferð að nýju og halda áfram með ráðlögðum dagsskammti, án skammtaaðlögunar.

### Skammtaaðlögun og önnur íhugunarefni tengd öryggi notkunar

#### *Aukaverkanir í meltingarfærum*

Sjúklinga sem þola illa meðferðina vegna aukaverkana frá meltingarfærum á að minna á að taka lyfið með mat. Ef einkennin verða viðvarandi má minnka skammtinn af pírfenidóni niður í 267 mg – 534 mg tvisvar til þrisvar sinnum á dag með mat og auka síðan aftur upp í ráðlagðan dagsskammt ef þolist. Ef einkennin hverfa ekki mætti ráðleggja sjúklingum að gera hlé á meðferð í eina til tvær vikur og leyfa einkennum að ganga til baka.

#### *Ljósæmisviðbrögð eða útbrot*

Sjúklinga sem finna fyrir vægum til miðlungi alvarlegum ljósæmisviðbrögðum eða útbrotum á að minna á daglega notkun sólvarnar og að forðast útsetningu fyrir sól (sjá kafla 4.4). Skammtinn af pírfenidóni má minnka niður í 801 mg á dag (267 mg þrisvar sinnum á dag). Ef útbrotin eru enn til staðar eftir 7 daga á að hætta notkun pírfenidóns í 15 daga og auka skammta síðan smám saman að ráðlögðum dagsskammti á sama hátt og í skammtahækkunarferlinu.

Sjúklingum sem finna fyrir alvarlegum ljósæmisviðbrögðum eða útbrotum skal ráðlagt að gera hlé á skömmtun og leita læknis (sjá kafla 4.4). Þegar útbrotin hafa gengið til baka má hefja notkun pírfenidóns að nýju og auka skammtinn upp í ráðlagðan dagsskammt samkvæmt ákvörðun læknisins.

#### *Lifrarstarfsemi*

Ef veruleg hækkun verður á alanín- og/eða aspartatamínótransferasa (ALT/AST) með eða án hækkunar á bilírúbíni skal aðlaga skammtinn af pírfenidóni eða gera hlé á meðferð samkvæmt ráðleggingum í kafla 4.4.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum 65 ára og eldri (sjá kafla 5.2).

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum með vægt til miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi (þ.e. Child-Pugh flokkar A og B). Þar sem plasmáþétni pírfenidóns getur hækkað hjá sumum einstaklingum með vægt til miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi skal hins vegar gæta varúðar við meðferð með pírfenidóni hjá þessum sjúklingum. Ekki ætti að nota pírfenidónmeðferð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi eða lifrarsjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar þegar pírfenidón er notað hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CrCl 30-50 ml/mín). Ekki skal nota pírfenidón hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CrCl < 30 ml/mín) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þarfnast skilunar (sjá kafla 4.3 og 5.2).

#### *Börn*

Notkun pírfenidóns á ekki við hjá börnum við ábendingunni sjálfvakín lungnatrefjun (IPF).

#### *Lyfjagjöf*

Pírfenidone axunio er til inntöku. Töflurnar skal gleypa í heilu lagi með vatni og taka með fæðu til að draga úr hugsanlegri ógleði og sundli (sjá kafla 4.8 og 5.2).

### 4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Saga um ofnæmisbjúg við notkun pírfenidóns (sjá kafla 4.4),
- Samhliða notkun flúvoxamíns (sjá kafla 4.5),
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi eða lifrarsjúkdómur á lokastigi (sjá kafla 4.2 og 4.4),
- Alvarlega skert nýrnastarfsemi ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/mín}$ ) eða nýrnasjúkdómur á lokastigi sem þarfnast skilunar (sjá kafla 4.2 og 5.2).

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Lifrarstarfsemi

Algengt er að tilkynnt hafi verið um hækkun á gildum transamínasa hjá sjúklingum sem fá meðferð með pírfenidóni. Gera skal lifrarpróf (ALAT, ASAT og bilírúbín) áður en meðferð með pírfenidóni er hafin og síðan einu sinni í mánuði fyrstu 6 mánuðina og á 3 mánaða fresti eftir það (sjá kafla 4.8).

Ef hækkun á aminótransferasa upp í  $>3$  til  $<5$  x eðlileg efri mörk kemur fram hjá sjúklingi án hækkunar á gildi gallrauða og án einkenna eða teikna lifrarskemmda af völdum lyfsins eftir að meðferð með pírfenidóni er hafin, skal útiloka aðrar orsakir og hafa nákvæmt eftirlit með sjúklingnum. Íhuga á að hætta notkun annarra lyfja sem tengjast eituráhrifum á lifur. Ef það er klínískt viðeigandi skal minnka skammtinn af pírfenidóni eða gera hlé á meðferð. Þegar lifrarpróf hafa náð eðlilegum mörkum má auka skammta af pírfenidóni aftur upp í ráðlagðan dagsskammt ef hann þolist.

#### Lifrarskemmdir af völdum lyfsins

Í sjaldgæfum tilvikum tengdust hækkunir á gildum ASAT og ALAT samfarandi hækkun á gildi gallrauða. Tilkynnt hefur verið um tilvik alvarlegra lifrarskemmda af völdum lyfsins, þ.m.t. einstök banvæn tilvik, eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.8).

Auk reglulegs ráðlagðs eftirlits með lifrarprófum á tafarlaust að framkvæma klínískt mat og gera lifrarpróf hjá sjúklingum sem tilkynna um einkenni sem geta bent til lifrarskemmda, þ.m.t. þreytu, lystarleysi, óþægindi hægra megin í efri hluta kviðarhols, dökkt þvag eða gulu.

Ef hækkun aminótransferasa upp í  $>3$  til  $<5$  x eðlileg efri mörk kemur fram hjá sjúklingi ásamt of háu bilírúbíni í blóði eða ef klínísk teikn eða einkenni sem geta bent til lifrarskemmda koma fram skal hætta notkun pírfenidóns fyrir fullt og allt og ekki gefa sjúklingnum lyfið aftur.

Ef hækkun aminótransferasa upp í  $\geq 5$  x eðlileg efri mörk kemur fram hjá sjúklingi skal meðferð með pírfenidóni hætt fyrir fullt og allt og sjúklingnum ekki gefið lyfið aftur.

#### Skert lifrarstarfsemi

Útsetning fyrir pírfenidóni jókst um 60% hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi (þ.e. Child-Pugh flokk B). Gæta skal varúðar við notkun pírfenidóns hjá sjúklingum þegar væg eða miðlungi alvarlega skert lifrarstarfsemi er til staðar (þ.e. Child-Pugh flokkar A og B) vegna hugsanlegrar aukningar á útsetningu fyrir pírfenidóni. Fylgjast skal nákvæmlega með einkennum eiturverkana hjá sjúklingum, sérstaklega ef þeir taka þekktan CYP1A2 hemil samhliða (sjá kafla 4.5 og 5.2). Notkun pírfenidóns hefur ekki verið rannsökuð hjá einstaklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi og ekki má nota pírfenidón hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjákafla 4.3).

#### Ljósnaemisviðbrögð og útbrot

Útsetningu fyrir beinu sólarljósi (þ.m.t. sólbekkjum) ætti að forðast eða halda í lágmarki meðan á meðferð með pírfenidóni stendur. Sjúklingar skulu fá fyrirmæli um að bera á sig sólvörn daglega, vera í fötum sem verja gegn útsetningu fyrir sól og forðast önnur lyf sem vitað er að valda

Ljósnáemi. Sjúklingum skal sagt að greina læknum frá einkennum ljósnaemisviðbragða eða útbrotum. Alvarleg ljósnaemisviðbrögð eru sjaldgæf. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta eða gera tímabundið hlé á meðferð ef væg til alvarleg ljósnaemisviðbrögð eða útbrot koma fram (sjá kafla 4.2).

### Alvarleg húðviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos (toxic epidermal necrolysis), og lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), sem getur verið lífshættulegt eða banvænt, í tengslum við meðferð með pírfenidóni eftir markaðssetningu lyfsins. Ef teikn eða einkenni sem benda til þessara viðbragða koma fram á að hætta notkun pírfenidóns tafarlaust. Ef sjúklingur fær Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos eða DRESS við notkun pírfenidóns má ekki hefja meðferð með pírfenidóni á ný, heldur hætta henni fyrir fullt og allt.

### Ofnæmisbjúgur/bráðaofnæmi

Tilkynningar um ofnæmisbjúg (sumar alvarlegar) eins og bólgu í andliti, vörum og/eða tungu, sem geta tengst öndunarerfiðleikum eða önghljóðum, hafa borist í tengslum við notkun á pírfenidóni eftir markaðssetningu. Einnig hefur verið tilkynnt um bráðaofnæmisviðbrögð. Því skulu sjúklingar sem fá einkenni ofnæmisbjúgs eða alvarleg ofnæmisviðbrögð eftir lyfjagjöf með pírfenidóni hætta meðferðinni tafarlaust. Beita skal hefðbundnum meðferðum til að meðhöndla sjúklinga með ofnæmisbjúg eða alvarleg ofnæmisviðbrögð. Ekki má nota pírfenidón hjá sjúklingum með sögu um ofnæmisbjúg eða ofnæmi vegna notkunar pírfenidóni (sjá kafla 4.3).

### Sundl

Greint hefur verið frá sundli hjá sjúklingum sem taka pírfenidón. Því ættu sjúklingar að þekkja viðbrögð sín við þessu lyfi áður en þeir taka þátt í verkefnum sem krefjast andlegrar árvekni eða samhæfingar (sjá kafla 4.7). Hjá flestum sjúklingum sem fundu fyrir sundli í klínískum rannsóknum var um stakt tilvik að ræða og í flestum tilvikum gekk það til baka á tímabili sem var að miðgildi 22 dagar. Ef sundl hverfur ekki eða versnar getur þurft að aðlaga skammta eða jafnvel hætta notkun pírfenidóns.

### Þreyta

Greint hefur verið frá þreytu hjá sjúklingum sem taka pírfenidón. Því ættu sjúklingar að þekkja viðbrögð sín við þessu lyfi áður en þeir taka þátt í verkefnum sem krefjast andlegrar árvekni eða samhæfingar (sjá kafla 4.7).

### Þyngdartap

Greint hefur verið frá þyngdartapi hjá sjúklingum sem fá meðferð með pírfenidóni (sjá kafla 4.8). Læknar skulu fylgjast með þyngd sjúklinga og hvetja til aukinnar hitaeninganeyslu ef þyngdartap er talið hafa klíníska þýðingu.

### Blóðnatríumlækkun

Tilkynnt hefur verið um blóðnatríumlækkun hjá sjúklingum sem fá meðferð með pírfenidóni (sjá kafla 4.8). Þar sem einkenni blóðnatríumlækkunar geta verið lítt áberandi og aðrir samfarandi kvillar geta dulið þau er ráðlagt að fylgjast reglulega með mæligildum sem skipta máli, einkum ef til staðar eru teikn eða einkenni sem leiða hugann að blóðnatríumlækkun, svo sem ógleði, höfuðverkur eða sundl.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### Pírfenidone axunio 534 mg filmuhúðaðar töflur

Lyfið inniheldur azólitarefni sem geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Um 70-80% af pírfenidóni eru umbrotin fyrir tilstilli CYP1A2 en að litlu leyti umbrotin fyrir tilstilli annarra CYP ísóensíma, þ.m.t. CYP2C9, 2C19, 2D6 og 2E1.

Neysla greipaldinsafa tengist hindrun CYP1A2 og hana ætti því að forðast meðan á meðferð með pírfenidóni stendur.

##### Flúvoxamín og CYP1A2 hemlar

Í 1. stigs rannsókn leiddi samhliða gjöf pírfenidóni og flúvoxamíns (öflugur CYP1A2 hemils sem hefur hindrandi áhrif á önnur CYP ísóensím [CYP2C9, 2C19 og 2D6]) til þess að útsetning fyrir pírfenidóni fjórfaldaðist hjá þeim sem ekki reyktu.

Ekki má nota pírfenidón hjá sjúklingum sem nota flúvoxamín (sjá kafla 4.3). Hætta á notkun flúvoxamíns áður en meðferð með pírfenidóni er hafin og forðast hana á meðan meðferð með pírfenidóni stendur vegna minni úthreinsunar pírfenidóns. Aðrar meðferðir sem hindra bæði CYP1A2 og eitt eða fleiri CYP ísóensím sem taka þátt í umbrotum pírfenidóns (t.d. CYP2C9, 2C19 og 2D6) skal forðast meðan á meðferð með pírfenidóni stendur.

Framreikningar *in vitro* og *in vivo* benda til þess að öflugir og sérhæfðir CYP1A2 hemlar (t.d. enoxacín) geti hugsanlega aukið útsetninguna fyrir pírfenidóni u.þ.b. 2-falt til 4-falt. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun pírfenidóns og öflugur, sérhæfðs CYP1A2 hemils skal minnka skammtinn af pírfenidóni niður í 801 mg daglega (267 mg, þrisvar sinnum á dag). Fylgjast skal náið með sjúklingum með tilliti til aukaverkana sem tengjast meðferð með pírfenidóni. Stöðvið meðferð með pírfenidóni ef nauðsyn krefur (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Samhliða gjöf pírfenidóns og 750 mg af cíprófloxacín (miðlungi öflugur CYP1A2 hemill) jók útsetningu fyrir pírfenidóni um 81%. Ef ekki er hægt að komast hjá skammtagjöf cíprófloxacíns sem nemur 750 mg tvisvar á dag skal minnka skammtinn af pírfenidóni í 1.602 mg á dag (534 mg, þrisvar sinnum á dag).

Nota skal pírfenidón með varúð þegar cíprófloxacín er notað við skammta sem nema 250 mg eða 500 mg einu sinni eða tvisvar á dag.

Gæta skal varúðar við notkun pírfenidóns hjá sjúklingum sem eru í meðferð með öðrum miðlungi öflugum CYP1A2 hemlum (t.d. amíódaróni, própafenóni). Einnig skal gæta sérstakrar varúðar ef verið er að nota CYP1A2 hemla samhliða öflugum hemlum eins eða fleiri CYP ísóensíma sem taka þátt í umbrotum pírfenidóns, svo sem CYP2C9 (t.d. amíódarón, flúkónazól), 2C19 (t.d. klóramfenikól og 2D6 (t.d. flúoxetín, paroxetín).

##### Sígarettureykingar og CYP1A2 örvar

1. stigs rannsókn á milliverkunum lagði mat á áhrif sígarettureykinga (CYP1A2 örvun) á lyfjahlvörf pírfenidóns. Útsetning fyrir pírfenidóni hjá reykingamönnum var 50% af því sem kom fram hjá þeim sem ekki reyktu. Reykingar geta örvað framleiðslu lifrarensíma og þannig aukið úthreinsun lyfsins og minnkað útsetningu. Samhliða notkun öflugra CYP1A2 örva, þ.m.t. reykingar, ætti að forðast meðan á meðferð með pírfenidóni stendur vegna sambandsins sem kom fram á milli sígarettureykinga og hæfni þeirra til að örva CYP1A2. Hvetja ætti sjúklinga til að hætta notkun öflugra CYP1A2 örva og að hætta að reykja áður en meðferð með pírfenidóni er hafin og meðan á henni stendur.

Ef um miðlungi öfluga CYP1A2 örva er að ræða (t.d. ómeprazól) getur samhliða notkun fræðilega valdið lækkun á þétni pírfenidóns í plasma.

Samhliða gjöf lyfja sem hafa áhrif bæði sem öflugir CYP1A2 örvar og örvar annarra CYP ísóensíma sem taka þátt í umbrotum pírfenidóns (t.d. rifampicín) getur valdið marktækri lækkun á þéttni pírfenidóns í plasma. Þessi lyf ætti ávallt að forðast ef unnt er.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun pírfenidóns á meðgöngu. Hjá dýrum kemur fram flutningur á pírfenidóni og/eða umbrotsefnum þess um fylgju og því er hugsanlegt að pírfenidón og/eða umbrotsefni þess safnist upp í legvatni.

Við háa skammta ( $\geq 1.000$  mg/kg/dag) dróst meðgangan á langinn og lífslíkur fóstura minnkuðu hjá rottum.

Til öryggis ætti að forðast notkun pírfenidóns á meðgöngu.

##### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort pírfenidón eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Upplýsingar um lyfjahvörf hjá dýrum hafa sýnt útskilnað pírfenidóns og/eða umbrotsefna þess yfir í mjólk og því er hugsanlegt að pírfenidón og/eða umbrotsefni þess safnist upp í mjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir ungabörn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með pírfenidóni.

##### Frjósemi

Ekki komu fram neinar aukaverkanir á frjósemi í forklínískum rannsóknum (sjá kafla 5.3).

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Pírfenidón getur valdið sundli og þreytu, sem getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla og því eiga sjúklingar að gæta varúðar við akstur og stjórnun véla ef slík einkenni koma fram.

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í klínískum rannsóknum á pírfenidóni með skammti sem var 2.403 mg/dag í samanburði við lyfleysu voru, í þessari röð, ógleði (32,4% samanborið við 12,2%), útbrot (26,2% samanborið við 7,7%), niðurgangur (18,8% samanborið við 14,4%), þreyta (18,5% samanborið við 10,4%), meltingartruflanir (16,1% samanborið við 5,0%), minnkuð matarlyst (20,7% samanborið við 8,0%), höfuðverkur (10,1% samanborið við 7,7%) og ljósnæmisviðbrögð (9,3% samanborið við 1,1%).

##### Tafla yfir aukaverkanir

Öryggi pírfenidóns hefur verið metið í klínískum rannsóknum sem 1.650 sjálfboðaliðar og sjúklingar tóku þátt í. Yfir 170 sjúklingar hafa verið rannsakaðir í opnum rannsóknum í meira en fimm ár og sumir í allt að tíu ár.

Tafla 1 sýnir aukaverkanir sem greint var frá í tíðni sem var  $\geq 2\%$  hjá 623 sjúklingum sem fengu pírfenidón í ráðlögðum skammti, 2.403 mg/dag í sameiginlegri greiningu á þremur mikilvægum 3. stigs rannsóknum. Aukaverkanir sem lýst hefur verið eftir markaðssetningu eru einnig settar fram í töflu 1. Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt líffæraflokkum og tíðni [Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)], innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

<b>Tafla 1 Aukaverkanir samkvæmt flokkun eftir líffærum og MeDRA tíðniflokkun</b>	
<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>	
Mjög algengar	Sýkingar í efri hluta öndunarfæra
Algengar	Þvagfærasýkingar
<b>Blóð og eitlar</b>	
Sjaldgæfar	Kyrningahrap <sup>1</sup>
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Sjaldgæfar	Ofnæmisbjúgur <sup>1</sup>
Tíðni ekki þekkt	Bráðafnæmi <sup>1</sup>
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Mjög algengar	Þyngdartap; minnkuð matarlyst
Sjaldgæfar	Blóðnatríumlækkun <sup>1</sup>
<b>Geðræn vandamál</b>	
Mjög algengar	Svefnleysi
<b>Taugakerfi</b>	
Mjög algengar	Höfuðverkur; sundl
Algengar	Svefndrungi; bragðskynstruflanir; svefnhöfgi
<b>Æðar</b>	
Algengar	Hitasteypur
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Mjög algengar	Mæði; hósti
Algengar	Hósti með uppgangi
<b>Meltingarfæri</b>	
Mjög algengar	Meltingartruflanir; ógleði; niðurgangur; bakflæðissjúkdómur; uppköst; hægðatregða
Algengar	Þaninn kviður; óþægindi í kvið; kviðverkur; verkur ofarlega í kvið; óþægindi í maga; magabólga; vindgangur
<b>Lifur og gall</b>	
Algengar	Hækkun ALAT; hækkun ASAT; hækkun gammaglútamýltransferasa
Sjaldgæfar	Hækkun á heildarbilírúbíni í sermi samhliða hækkunum á ALAT og ASAT <sup>1</sup> ; lifrarskemmdir af völdum lyfsins <sup>2</sup>
<b>Húð og undirhúð</b>	
Mjög algengar	Útbrot
Algengar	Ljósnaemisviðbrögð; kláði; roðapöt; þurr húð; roðapotsútbrot; dröfnuútbrot; útbrot með kláða
Tíðni ekki þekkt	Stevens-Johnson heilkenni <sup>1</sup> ; húðþekjudrepslos <sup>1</sup> ; lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) <sup>1</sup>
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>	
Mjög algengar	Liðverkur
Algengar	Vöðvaverkur
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Mjög algengar	Þreyta
Algengar	Máttleysi; brjóstverkur annar en hjartaverkur



## Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar

Algengar

Sólbruni

<sup>1</sup>Staðfest við eftirlit með lyfjagát eftir markaðssetningu (sjá kafla 4.4)

<sup>2</sup>Tilvik alvarlegra lifrarskemmda af völdum lyfsins, þ.m.t. banvæn tilvik, hafa komið í ljós við eftirlit eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Greining á sameinuðum niðurstöðum úr klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með sjálfvakta lungnatrefjun, leiðréttum með tilliti til útsetningar, staðfesti að öryggisnið og þol pírfenidóni hjá sjúklingum með langt genginn sjúkdóm (n=366) er í samræmi við það sem staðfest hefur verið hjá sjúklingum sem ekki eru með langt genginn sjúkdóm (n=942).

### Lýsing valinna aukaverkana

#### *Minnkuð matarlyst*

Í klínískum lykilrannsóknum var auðvelt að bregðast við minnkaðri matarlyst og hún hafði yfirleitt ekki verulegar afleiðingar. Í sjaldgæfum tilvikum tengdust tilvik minnkaðrar matarlystar verulegu þyngdartapi og þörfuðust læknisinngripa.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Klínísk reynsla af ofskömmun er takmörkuð. Endurteknir skammtar af pírfenidóni, allt að 4.806 mg alls á dag, voru gefnir sem sex 267 mg hylki þrisvar á dag heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum á 12 daga skammtahækkunartímabili. Aukaverkanir voru vægar, skammvinnar og í samræmi við þær aukaverkanir sem oftast er greint frá í tengslum við pírfenidón.

Ef grunur leikur á ofskömmun skal veita stuðningsmeðferð, þ.m.t. eftirlit með lífsmörkum og nákvæmt eftirlit með klínísku ástandi sjúklingsins.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, önnur ónæmisbælandi lyf, ATC flokkur: L04AX05.

Verkunarháttur pírfenidóns er ekki að fullu þekktur. Upplýsingar sem liggja fyrir benda þó til að pírfenidón hafi eiginleika er vinni bæði gegn treffamyndun og bólgum í ýmsum in vitro kerfum og dýralíkönum fyrir bandvefssjúkdóma í lungum (bandvefssjúkdóma af völdum bleómýcíns og ígræðslu).

Sjálfvakin lungnatrefjun (IPF) er langvinnur bandvefs- og bólgusjúkdómur í lungum sem verður fyrir áhrifum af nýmyndun og losun for-bólguónæmisboðefna, þ.m.t. TNF- $\alpha$  (tumour necrosis factor-alpha) og IL-1 $\beta$  (interleukin-1-beta) og pírfenidón hefur reynst draga úr uppsöfnun bólgufrumna sem svörun við ýmsum tegundum áreita.

Pírfenidón dregur úr fjölgun bandvefskímfrumna, framleiðslu próteina og ónæmisboðefna (cytokynes) er tengjast trefjun og eykur nýmyndun og uppsöfnun utanfrumuefnis sem svörun við vaxtarþáttum ónæmisboðefna svo sem TGF- $\beta$  (transforming growth factor-beta) og PDGF (platelet-derived growth factor).

## Klínísk verkun

Klínísk verkun pírfenidóns hefur verið rannsökuð í fjórum fjölsetra, slembuðum, tvíblindum 3. stigs rannsóknum, með samanburði við lyfleysu, hjá sjúklingum með sjálfvakta lungnatrefjun (IPF). Þrjár 3. stigs rannsóknanna (PIPF-004, PIPF-006 og PIPF-016) voru alþjóðlegar og ein (SP3) var gerð í Japan.

PIPF-004 og PIPF-006 báru saman meðferð með pírfenidóni 2.403 mg/dag og lyfleysu. Hönnun rannsóknanna var næstum eins, með fáum undantekningum, þ.m.t. hópur sem fékk millistærð af skammti (1.197 mg/dag) í PIPF-004. Í báðum rannsóknum var meðferð gefin þrisvar á dag í að lágmarki 72 vikur. Meginendapunktur í báðum rannsóknum var breyting frá grunnildi að viku 72 í hlutfalli áætlaðrar loftrýmdar kröftugar útöndunar (percent predicted Forced Vital Capacity, FVC). Í sameinuðu þýði úr PIPF-004 og PIPF-006 rannsóknunum, sem fékk skammta sem námu 2.403 mg/dag og tók alls til 692 sjúklinga, var miðgildi hlutfalls áætlaðrar loftrýmdar kröftugar útöndunar við upphaf rannsókna 73,9% í hópnum sem fékk pírfenidóni og 72,0% í hópnum sem fékk lyfleysu (á bilinu 50-123% og 48-138%, í þeirri röð), og miðgildi hlutfalls áætlaðra loftskipta fyrir kolmónoxíð (carbon monoxide diffusing capacity, DL<sub>CO</sub>) við upphaf rannsókna var 45,1% í hópnum sem fékk pírfenidóni og 45,6% í hópnum sem fékk lyfleysu (á bilinu 25-81% og 21-94%, í þeirri röð). Í PIPF-004 rannsókninni voru 2,4% sjúklinga í hópnum sem fékk pírfenidóni og 2,1% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu með hlutfall áætlaðrar loftrýmdar kröftugar útöndunar undir 50% og/eða hlutfall áætlaðs DL<sub>CO</sub> undir 35% við upphaf rannsóknarinnar. Í PIPF-006 rannsókninni voru 1,0% sjúklinga í hópnum sem fékk pírfenidóni og 1,4% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu með hlutfall áætlaðrar loftrýmdar kröftugar útöndunar undir 50% og/eða hlutfall áætlaðs DL<sub>CO</sub> undir 35% við upphaf rannsóknarinnar.

Í rannsókninni PIPF-004 var skerðing á hlutfalli áætlaðs FVC frá grunnildi í viku 72 í meðferð verulega minnkuð hjá sjúklingum sem fengu pírfenidóni (N=174) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (N=174; p=0,001, rank ANCOVA). Meðferð með pírfenidóni dró einnig verulega úr skerðingu á hlutfalli áætlaðs FVC frá grunnildi í vikum 24 (p=0,014), 36 (p<0,001), 48 (p<0,001) og 60 (p<0,001). Í viku 72 kom fram skerðing frá grunnildi á hlutfalli áætlaðs FVC ≥ 10% (þröskuldsgildi sem vísar til hættu á dauðsföllum vegna sjálfvakinnar lungnatrefjunar (IPF)) hjá 20% sjúklinga sem fengu pírfenidóni samanborið við 35% hjá þeim sem fengu lyfleysu (Tafla 2).

<b>Tafla 2 Flokkun breytinga frá grunnildi að viku 72 á hlutfalli áætlaðs FVC í rannsókninni PIPF-004</b>		
	<b>Pírfenidón 2403 mg/dag (N = 174)</b>	<b>Lyfleysa (N = 174)</b>
Skerðing ≥10% eða dauðsfall eða lungnaígræðsla	35 (20%)	60 (34%)
Skerðing minni en 10%	97 (56%)	90 (52%)
Engin skerðing (breyting FVC >0%)	42 (24%)	24 (14%)

Þó enginn munur hafi verið á milli sjúklinga sem fengu pírfenidón og sjúklinga sem fengu lyfleysu varðandi breytingu frá grunnildi að viku 72 í vegalengd sem var gengin á sex mínútna gönguprófi (6MWT) samkvæmt fyrirfram skilgreindri aðferð (rank ANCOVA), í sértækri (ad hoc) greiningu, reyndist skerðing hjá 37% sjúklinga sem fengu pírfenidón vera ≥ 50 m í 6MWT vegalengd, samanborið við 47% sjúklinga sem fengu lyfleysu í PIPF-004.

Í PIPF-006 rannsókninni dró meðferð með pírfenidón (N=171) ekki úr skerðingu á hlutfalli áætlaðs FVC frá grunnildi í viku 72 samanborið við lyfleysu (N=173; p=0,501). Meðferð með pírfenidóni dró hins vegar úr skerðingu á hlutfalli áætlaðs FVC frá grunnildi í vikum 24 (p<0,001), 36 (p=0,011) og 48 (p=0,005). Í viku 72 kom fram ≥ 10% skerðing á FVC hjá 23% sjúklinga sem fengu pírfenidón og 27% þeirra sem fengu lyfleysu (Tafla 3).

<b>Tafla 3 Flokkun breytinga frá grunnildi að viku 72 á hlutfalli áætlaðs FVC í rannsókninni PIPF-006</b>
---

	<b>Pírfenidón 2403 mg/dag (N = 171)</b>	<b>Lyfleysa (N = 173)</b>
Skerðing $\geq 10\%$ eða dauðsfall eða lungnaígræðsla	39 (23%)	46 (27%)
Skerðing minni en 10%	88 (52%)	89 (51%)
Engin skerðing (breyting FVC $>0\%$ )	44 (26%)	38 (22%)

Skerðingin á 6MWT vegalengd frá grunnildi að viku 72 var marktækt minni í rannsókn PIPF-006 ( $p < 0,001$ , rank ANCOVA) samanborið við lyfleysu. Auk þess reyndist skerðing í sértækri (ad hoc) greiningu hjá 33% sjúklinga sem fengu pírfenidón vera  $\geq 50$  m á 6MWT lengd, samanborið við 47% sjúklinga sem fengu lyfleysu í PIPF-006.

Í safngreiningu á lifun í PIPF-004 og PIPF-006 var dánartíðni í hópnum sem fékk pírfenidón 2.403 mg/dag 7,8%, samanborið við 9,8% hjá lyfleysu (HR 0,77 [95% CI, 0,47-1,28]).

PIPF-016 bar saman meðferð með pírfenidóni 2.403 mg/sólarhring við lyfleysu. Meðferð var gefin þrisvar á dag í 52 vikur. Meginendapunkturinn var breytingin frá grunnildi að viku 52 á hlutfalli áætlaðs FVC. Hjá samtals 555 sjúklingum var miðgildi grunnildis í hlutfalli áætlaðs FVC og %DLCO 68% (á bilinu: 48–91%) og 42% (á bilinu: 27–170%), í þeirri röð. Hjá 2% sjúklinga var hlutfall áætlaðs FVC undir 50% og hjá 21% sjúklinga var hlutfall áætlaðs DLCO undir 35% við grunnildi.

Í rannsókn PIPF-016 var skerðingin frá grunnildi á hlutfalli áætlaðs FVC í meðferðarviku 52 marktækt minni hjá sjúklingum sem fengu pírfenidón (N=278) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (N=277,  $p < 0,000001$ , rank ANCOVA). Meðferð með pírfenidóni minnkaði einnig marktækt skerðingu frá grunnildi á hlutfalli áætlaðs FVC í viku 13 ( $p < 0,000001$ ), 26 ( $p < 0,000001$ ) og 39 ( $p = 0,000002$ ). Á 52. viku kom fram skerðing frá grunnildi á hlutfalli áætlaðs FVC  $\geq 10\%$  eða dauðsföllum hjá 17% af sjúklingum sem fengu pírfenidón samanborið við 32% sem fengu lyfleysu (tafla 4).

<b>Tafla 4 Flokkun breytinga frá grunnildi að viku 52 á hlutfalli áætlaðs FVC í rannsókninni PIPF-016</b>		
	<b>Pírfenidón 2403 mg/dag (N = 278)</b>	<b>Lyfleysa (N = 277)</b>
Skerðing $\geq 10\%$ eða dauðsfall	46 (17%)	88 (32%)
Skerðing minni en 10%	169 (61%)	162 (58%)
Engin skerðing (breyting FVC $>0\%$ )	63 (23%)	27 (10%)

Skerðingin á 6MWT vegalengd frá grunnildi að viku 52 var marktækt minni í rannsókn PIPF-016 ( $p = 0,036$ , rank ANCOVA) hjá sjúklingum sem fengu pírfenidón samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu; skerðing hjá 26% sjúklinga sem fengu pírfenidón reyndist vera  $\geq 50$  m á 6MWT vegalengd, samanborið við 36% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Í fyrirfram skilgreindri safngreiningu á dánartíðni í rannsóknnum PIPF-016, PIPF-004 og PIPF-006 í 12. mánuði var dánartíðni af öllum orsökum marktækt lægri hjá hópnum sem fékk pírfenidón 2.403 mg/sólarhring (3,5%, 22 af 623 sjúklingum) samanborið við lyfleysu (6,7%, 42 af 624 sjúklingum), sem leiðir til 48% lækkunar á hættu á dauðsföllum af öllum orsökum á fyrstu 12 mánuðunum (HR 0,52 [95% CI, 0,31-0,87],  $p = 0,0107$ , log-rank próf).

Rannsóknin (SP3) hjá japönskum sjúklingum bar saman pírfenidón 1.800 mg/dag (sambærilegt við 2.403 mg/dag í bandarískum og evrópskum þýðum PIPF-004/006 þegar tekið hefur verið tillit til þyngdar) og lyfleysu (annars vegar N=110, hins vegar N=109). Meðferð með pírfenidón dró marktækt úr meðalskerðingu á lungnarárm (vital capacity, VC) í viku 52 (meginendapunkti) samanborið við lyfleysu ( $-0,09 \pm 0,02$  l samanborið við  $-0,16 \pm 0,02$  l,  $p = 0,042$ ).

## *Sjúklingar með sjálfvakta lungnatrefjun og langt gengna skerðingu á lungnastarfsemi*

Í eftirágreiningu (post-hoc) á sameinuðum gögnum úr PIPF-004, PIPF-006 og PIPF-016 rannsóknunum, hjá þýði með langt gengna sjálfvakta lungnatrefjun ( $n = 170$ ) með FVC  $<50\%$  við upphaf rannsókna og/eða DL<sub>CO</sub>  $<35\%$  við upphaf rannsókna, var árleg versnun FVC hjá sjúklingum sem fengu pírfenidóni ( $n=90$ ) -150,9 ml en -277,6 ml hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ( $n=80$ ).

Í MA29957-rannsókninni, 52 vikna fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, klínískri stuðningsrannsókn á stigi IIb með samanburði við lyfleysu, sem gerð var hjá sjúklingum með sjálfvakta lungnatrefjun og langt gengna skerðingu á lungnastarfsemi (DL<sub>CO</sub>  $<40\%$  af spáðu gildi) og í mikilli hættu á að fá 3. stigs lungnaháþrýsting, varð svipuð versnun á FVC hjá 89 sjúklingum sem fengu einlyfjameðferð með pírfenidóni og hjá sjúklingum sem fengu meðferð með pírfenidóni í eftirágreiningunni (post-hoc) á sameinuðum gögnum úr PIPF-004, PIPF-006 og PIPF-016 rannsóknunum.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á pírfenidóni hjá öllum undirhópum barna við sjálfvakinni lungnatrefjun (IPF) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásog

Gjöf pírfenidón-hylkja með mat veldur mikilli skerðingu á C<sub>max</sub> (um 50%) og minni áhrifum á AUC, samanborið við gjöf á fastandi maga. Eftir gjöf á stökum 801 mg skammti til inntöku hjá heilbrigðum eldri fullorðnum sjálfboðaliðum (50-66 ára) eftir máltíð hægði á hraða frásogs pírfenidóns, meðan AUC eftir máltíð var u.þ.b. 80-85% af AUC sem kom fram við töku á fastandi maga. Við töku lyfsins á fastandi maga var sýnt fram á jafngildi (bioequivalence) milli 801 mg töflu og þriggja 267 mg hylkja. Eftir neyslu matar náði 801 mg taflan viðmiðum fyrir jafngildi við hylkin á grundvelli mælinga á AUC, en 90% öryggismörk fyrir C<sub>max</sub> (108,26% - 125,60%) fóru lítilla yfir efri mörk venjulegra jafngildismarka (90% öryggismörk: 80,00% - 125,00%). Áhrif fæðu á AUC fyrir pírfenidón eftir inntöku voru eins fyrir töflur og hylki. Í samanburði við inntöku á fastandi maga minnkaði C<sub>max</sub> fyrir pírfenidón við inntöku beggja lyfjaforma með mat, og minnkaði C<sub>max</sub> heldur minna þegar pírfenidón-töflur voru teknar (um 40%) en þegar pírfenidón-hylki voru tekin (um 50%). Lægri tíðni aukaverkana (ógleði og sundls) kom fram við töku eftir máltíð samanborið við fastandi hópinn. Því er mælt með að pírfenidón sé gefið með mat til að lækka tíðni ógleði og sundls.

Nýting pírfenidóns hefur ekki verið ákvörðuð hjá mönnum.

### Dreifing

Pírfenidón binst próteinum í plasma hjá mönnum, einkum albúmíni í sermi. Meðal heildarbinding var á bilinu 50% til 58% við þéttni sem kom fram í klínískum rannsóknum (1 til 100 míkróg/ml). Áætlað meðaldreifingarrúmmál við jafnvægi eftir inntöku er u.þ.b. 70 l, sem bendir til að dreifing pírfenidóns um vefi sé hófleg.

### Umbrot

Um 70-80% af pírfenidóni eru umbrotin fyrir tilstilli CYP1A2 en að litlu leyti umbrotin fyrir tilstilli annarra CYP ísóensíma, þ.m.t. CYP2C9, 2C19, 2D6 og 2E1. In vitro gögn benda til einherrar lyfjafraðilegrar virkni meginumbrotsefnisins (5-karboxý-pírfenidóns) við þéttni yfir hámarksþéttni í plasma hjá sjúklingum með sjálfvakta lungnatrefjun (IPF). Þetta getur haft klíníska þýðingu hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi, þar sem útsetning fyrir 5-karboxý-pírfenidóni í plasma er aukin.

## Brotthvarf

Úthreinsun pírfenidóns eftir inntöku virðist geta mettað hluta. Í fjölskammta rannsókn á skammtabili, hjá heilbrigðum eldri fullorðnum sem fegnu skammta á bilinu frá 267 mg til 1.335 mg þrisvar á dag, skertist meðalúthreinsun um u.þ.b. 25% við skammta yfir 801 mg þrisvar á dag. Eftir gjöf stakra skammta af pírfenidóni hjá heilbrigðum eldri fullorðnum var áætlaður meðal lokahelmingunartími brotthvarfs um 2,4 klst. U.þ.b. 80% af skammti af pírfenidóni eru skilin út í þvagi innan 24 klst. frá inntöku. Meginhluti pírfenidóns er skilinn út sem 5-karboxý-pírfenidón umbrotsefnið (> 95% af því sem endurheimtist) og innan við 1% pírfenidóns er skilið út óbreytt í þvagi.

## Sérstakir sjúklingahópar

### Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahlífur pírfenidóns og 5-karboxý-pírfenidón umbrotsefnisins voru borin saman hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokki B) og hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Niðurstöður sýndu að útsetning fyrir pírfenidóni hækkaði að meðaltali um 60% eftir stakan 801 mg skammt af pírfenidóni (3 x 267 mg hylki) hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar við notkun pírfenidóns hjá sjúklingum með væga til miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi og fylgjast skal nákvæmlega með einkennum eiturverkana hjá sjúklingum, sérstaklega ef þeir taka þekktan CYP1A2 hemil samhliða (sjá kafla 4.2 og 4.4). Pírfenidón má ekki nota hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi eða lifrarsjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.2 og 4.3).

### Skert nýrnastarfsemi

Enginn munur á lyfjahlífurum pírfenidóns, af klínískri þýðingu, kom fram hjá einstaklingum með væga til alvarlega skerta nýrnastarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Óbreytt efnið er umbrotið aðallega í 5-karboxý-pírfenidón. Meðalgildi (SD) AUC<sub>0-∞</sub> fyrir 5-karboxý-pírfenidón var marktækt hærra hjá hópum einstaklinga með miðlungi alvarlega (p = 0,009) og alvarlega (p < 0,0001) skerta nýrnastarfsemi heldur en hjá hópi einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi; 100 (26,3) mg•klst./l og 168 (67,4) mg•klst./l borið saman við 28,7 (4,99) mg•klst./l, talið í sömu röð.

Nýrnastarfsemi	Tölfræðibreytur	AUC <sub>0-∞</sub> (mg•klst./l)	
		pírfenidón	5-karboxý-pírfenidón
Eðlileg n = 6	Meðaltal (SD) Miðgildi (25.-75. prósentumörk)	42,6 (17,9) 42,0 (33,1–55,6)	28,7 (4,99) 30,8 (24,1–32,1)
Vægt skert n = 6	Meðaltal (SD) Miðgildi (25.-75. prósentumörk)	59,1 (21,5) 51,6 (43,7–80,3)	<sup>a</sup> 49,3 (14,6) 43,0 (38,8–56,8)
Miðlungi alvarlega skert n = 6	Meðaltal (SD) Miðgildi (25.-75. prósentumörk)	63,5 (19,5) 66,7 (47,7–76,7)	<sup>b</sup> 100 (26,3) 96,3 (75,2–123)
Alvarlega skert n = 6	Meðaltal (SD) Miðgildi (25.-75. prósentumörk)	46,7 (10,9) 49,4 (40,7–55,8)	<sup>c</sup> 168 (67,4) 150 (123–248)

AUC<sub>0-∞</sub> = flatarmál undir ferli frá tímanum núll til óendanlegs.

<sup>a</sup> p-gildi borið saman við Eðlileg = 1,00 (paraður samanburður með aðferð Bonferroni)

<sup>b</sup> p-gildi borið saman við Eðlileg = 0,009 (paraður samanburður með aðferð Bonferroni)

<sup>c</sup> p-gildi borið saman við Eðlileg < 0,0001 (paraður samanburður með aðferð Bonferroni)

Útsetning fyrir 5-karboxý-pírfenidóni er aukin 3,5-falt eða meira hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Ekki er hægt að útiloka að umbrotsefnið hafi lyfhrif sem skipta máli klínískt hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi sem fá pírfenidón. Gæta skal varúðar við notkun pírfenidóns hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi. Ekki má nota pírfenidón hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi ( $CrCl < 30$  ml/mín) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þarfnast skilunar (sjá kafla 4.2 og 4.3).

Þýðisgreining á lyfjahvörfum úr 4 rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum eða einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi og einni rannsókn hjá sjúklingum með sjálfvakta lungnatrefjun (IPF) sýndi engin klínískt mikilvæg áhrif tengd aldri, kyni eða líkamsstærð á lyfjahvörf pírfenidóns.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta kom fram aukning á lifrarþyngd hjá músum, rottum og hundum; þessu fylgdi oft ofvöxtur í miðlifrablaði (hepatic centrilobular hypertrophy). Þetta sást ganga til baka eftir að meðferð var hætt. Aukin tíðni lifraræxla kom fram við rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum og músum. Þessar niðurstöður í lifur tengjast örvin ensíma úr lifrarfrymisögnum, áhrif sem ekki hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá pírfenidón. Þessar niðurstöður eru ekki taldar hafa þýðingu fyrir menn.

Tölfræðilega marktæk fjölgun æxla í legi kom fram hjá kvenrottum sem fengu 1.500 mg/kg/dag, 37-faldan skammt handa mönnum 2.403 mg/dag. Niðurstöður rannsókna á verkunarháttum benda til að framkoma æxla í legi tengist sennilega langvinnu dópamínmiðluðu ójafnvægi á kynhormónum sem tengist tegundarsértækum verkunarhætti í innkirtlum hjá rottum sem ekki er til staðar hjá mönnum.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun sýndu ekki fram á neinar aukaverkanir á frjósemi karl- eða kvendýra eða þroska unga eftir fæðingu hjá rottum og engar vísbendingar voru um vansköpunarvaldandi áhrif hjá rottum (1.000 mg/kg/dag) eða kanínum (300 mg/kg/dag). Hjá dýrum kemur flutningur pírfenidóns og/eða umbrotsefna þess um fylgju fram og því er hugsanlegt að pírfenidón og/eða umbrotsefni þess safnist upp í legvatni. Við háa skammta ( $\geq 450$  mg/kg/dag) lengdist tímgunarhringur hjá rottum og tíðni óreglulegra hringja jókst. Við háa skammta ( $\geq 1.000$  mg/kg/dag) lengdist meðgöngutíminn hjá rottum og dró úr lífslíkum fóstura. Rannsóknir á mjólkandi rottum benda til að pírfenidón og/eða umbrotsefni þess séu skilin út í mjólk ásamt mögulegri uppsöfnun pírfenidóns og/eða umbrotsefna þess í mjólk.

Engar vísbendingar komu fram um að pírfenidón hefði stökkbreytandi áhrif eða eiturverkanir á erfðaeefni í hefðbundnum samstæðum prófa og við prófun við útsetningu fyrir útfjólubláu ljósi olli það ekki stökkbreytingum. Pírfenidón reyndist jákvætt í ljósnæmislitningasundrunarprófi (photoclastogenic assay) á lungnafrumum úr kínverskum hömstrum þegar það var prófað við útsetningu fyrir útfjólubláu ljósi.

Ljósnæmisviðbrögð og erting komu fram hjá naggrísnum eftir inntöku pírfenidóns og við útsetningu fyrir UVA/UVB ljósi. Dregið var úr alvarleika sára af völdum ljósnæmis með notkun sólfarnar.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Töflukjarni

Mannitól (E421)

Natríumkroskarmellósi  
Póvídón  
Örkristallaður sellulósi (E460)  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Natríumsterýlfúmarat

### Filmuhúð

Pólývínýlalkóhól að hluta vatnsrofið (E1203)  
Títantvíoxíð (E171)  
Makrógól (E1521)  
Talkúm (E553b)

#### 267 mg töflur

Gult járnnoxíð (E172)

#### 534 mg töflur

Sólsetursgult FCF (E110)

#### 801 mg töflur

Rautt járnnoxíð (E172)

Svart járnnoxíð (E172)

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við

## **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

Glas úr hvítu ógegnsæju HDPE (high density polyethylen) með innsigliðu barnaöryggisskrúfloki úr pólýprópýleni eða hvít ógegnsæ PVC/PE/PCTFE álpynnupakkning.

### Pakkningastærðir

#### 267 mg filmuhúðaðar töflur

##### *Glas*

1 glas sem inniheldur 90 filmuhúðaðar töflur

##### *Þynna*

63 filmuhúðaðar töflur (3 þynnur sem hver inniheldur 21 filmuhúðaða töflu)

252 filmuhúðaðar töflur (12 þynnur sem hver inniheldur 21 filmuhúðaða töflu)

63x1 filmuhúðuð tafla (3 rifgataðar stakskammtaþynnur sem hver inniheldur 21 filmuhúðaða töflu)

252x1 filmuhúðuð tafla (12 rifgataðar stakskammtaþynnur sem hver inniheldur 21 filmuhúðaða töflu)

#### 534 mg filmuhúðaðar töflur

252 filmuhúðaðar töflur (12 þynnur sem hver inniheldur 21 filmuhúðaða töflu)

252x1 filmuhúðuð tafla (12 rifgataðar stakskammtaþynnur sem hver inniheldur 21 filmuhúðaða töflu)

### 801 mg filmuhúðaðar töflur

#### *Glas*

1 glas sem inniheldur 90 filmuhúðaðar töflur

#### *Þynna*

63 filmuhúðaðar töflur (3 þynnur sem hver inniheldur 21 filmuhúðaða töflu)

84 filmuhúðaðar töflur (4 þynnur sem hver inniheldur 21 filmuhúðaða töflu)

252 filmuhúðaðar töflur (12 þynnur sem hver inniheldur 21 filmuhúðaða töflu)

63x1 filmuhúðuð tafla (3 rifgataðar stakskammtaþynnur sem hver inniheldur 21 filmuhúðaða töflu)

84x1 filmuhúðuð tafla (4 rifgataðar stakskammtaþynnur sem hver inniheldur 21 filmuhúðaða töflu)

252x1 filmuhúðuð tafla (12 rifgataðar stakskammtaþynnur sem hver inniheldur 21 filmuhúðaða töflu)

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS: 20. júní 2022

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.



## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang/-föng framleiðanda/framleiðenda sem er(u) ábyrgur/ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

### **• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafinn skal tryggja að við markaðssetningu hafi allir lækna sem búist er við að ávísi Pírfenidón fengið upplýsingapakka fyrir lækna sem inniheldur eftirfarandi:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Upplýsingar fyrir lækna (gátlista yfir öryggisatriði)
- Upplýsingar fyrir sjúklinga (fylgiseðil)

Gátlisti yfir öryggisatriði fyrir Pírfenidón á að innihalda eftirfarandi lykilatriði tengd lifrarstarfsemi, lifrarskemmdum af völdum lyfsins og ljósnæmi:

*Lifrarstarfsemi, lifrarskemmdir af völdum lyfsins*

- Ekki má nota Pírfenidón hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi eða lifrarsjúkdóm á lokastigi.
- Hækkanir transamínasa í sermi geta komið fram meðan á meðferð með Pírfenidón stendur.
- Hafa þarf eftirlit með prófum á lifrarstarfsemi áður en meðferð með Pírfenidón er hafin og reglulega eftir það.
- Nákvæmt eftirlit er nauðsynlegt hjá sjúklingum þegar hækkanir lifrarensíma koma fram, með viðeigandi skammtaaðlögun eða því að hætta meðferð.
- Framkvæma á tafarlaust klínískt mat og gera lifrarpróf hjá sjúklingum sem fá teikn eða einkenni lifrarskemmda.

#### *Ljósæmi*

- Upplýsa skal sjúklinga um að þekkt er að ljósnæmisviðbrögð tengist Pírfenidón og að grípa þurfi til fyrirbyggjandi aðgerða.
- Sjúklingum skal ráðlagt að forðast eða draga úr útsetningu fyrir beinu sólarljósi (þ.m.t. sólbekkjum).
- Sjúklingum skal gefa fyrirmæli um að nota sólvörn daglega, að klæðast fatnaði sem verndar gegn útsetningu fyrir sól og að forðast önnur lyf sem vitað er að valda ljósæmi.

Í upplýsingum til lækna skal hvetja þá sem ávísar lyfinu til að greina frá alvarlegum aukaverkunum og aukaverkunum sem hafa klíníska þýðingu og sérstakur áhugi er fyrir, þ.m.t.:

- Ljósnæmisviðbrögð og útbrot á húð
- Óeðlileg lifrarpróf
- Lifrarskemmdir af völdum lyfsins
- Aðrar aukaverkanir af klínískri þýðingu að mati þess sem ávísar lyfinu

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

Pirfenidone axunio 267 mg filmuhúðaðar töflur  
pírfenidón

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 267 mg af pírfenidóni.

#### 3. HJÁLPAFENI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

##### Þynna

63 filmuhúðaðar töflur

252 filmuhúðaðar töflur

63x1 filmuhúðuð tafla

252x1 filmuhúðuð tafla

##### Glas

90 filmuhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/22/1655/002 63 filmhúðaðar töflur  
EU/1/22/1655/003 63 x 1 filmhúðuð tafla  
EU/1/22/1655/004 252 filmhúðaðar töflur  
EU/1/22/1655/011 252 x 1 filmhúðuð tafla  
EU/1/22/1655/001 90 filmhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Pirfenidone axunio 267 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Pirfenidone axunio 267 mg filmhúðaðar töflur  
pírfenidón

**2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA**

axunio Pharma GmbH

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**



**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**MERKING – GLAS**

**1. HEITI LYFS**

Pirfenidone axunio 267 mg filmuhúðaðar töflur  
pírfenidón

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 267 mg af pírfenidóni.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

90 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

axunio Pharma GmbH

Van-der-Smissen-Straße 1  
22767 Hamburg  
Þýskalandi

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/22/1655/001 90 filmuhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Pirfenidone axunio 534 mg filmuhúðaðar töflur  
pírfenidón

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 534 mg af pírfenidóni.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur azólitarefni  
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

252 filmuhúðaðar töflur  
252x1 filmuhúðuð tafla

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/22/1655/005 252 filmuhúðaðar töflur  
EU/1/22/1655/006 252 x 1 filmuhúðuð tafla

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Pirfenidone axunio 534 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Pirfenidone axunio 534 mg filmhúðaðar töflur  
pírfenidón

**2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA**

axunio Pharma GmbH

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Pirfenidone axunio 801 mg filmuhúðaðar töflur  
pírfenidón

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 801 mg af pírfenidóni.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

Pynna

63 filmuhúðaðar töflur

84 filmuhúðaðar töflur

252 filmuhúðaðar töflur

63x1 filmuhúðuð tafla

84x1 filmuhúðuð tafla

252x1 filmuhúðuð tafla

Glas

90 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI****10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/22/1655/008 63 filmuhúðaðar töflur  
EU/1/22/1655/009 84 filmuhúðaðar töflur  
EU/1/22/1655/010 252 filmuhúðaðar töflur  
EU/1/22/1655/012 63 x 1 filmuhúðuð tafla  
EU/1/22/1655/013 84 x 1 filmuhúðuð tafla  
EU/1/22/1655/014 252 x 1 filmuhúðuð tafla  
EU/1/22/1655/007 90 filmuhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Pirfenidone axunio 801 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Pirfenidone axunio 801 mg filmhúðaðar töflur  
pírfenidón

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

axunio Pharma GmbH

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**



**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**MERKING – GLAS**

**1. HEITI LYFS**

Pirfenidone axunio 801 mg filmuhúðaðar töflur  
pírfenidón

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 801 mg af pírfenidóni.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

90 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/22/1655/007 90 filmuhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**Pirfenidone axunio 267 mg filmuhúðaðar töflur**

**Pirfenidone axunio 534 mg filmuhúðaðar töflur**

**Pirfenidone axunio 801 mg filmuhúðaðar töflur**

### Pirfenidón

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Pirfenidone axunio og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Pirfenidone axunio
3. Hvernig nota á Pirfenidone axunio
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Pirfenidone axunio
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um Pirfenidone axunio og við hverju það er notað**

Pirfenidone axunio inniheldur virka efnið pírfenidón og er notað til meðferðar við sjálfvakinni lungnatrefjun hjá fullorðnum.

Sjálfvakinn lungnatrefjun er ástand þar sem vefirnir í lungunum verða þrútnir og ör myndast í þeim með tímanum, sem gerir djúpa öndun erfiða. Þetta veldur því að lungun eiga erfitt með að starfa almennilega. Pirfenidone axunio hjálpar við að draga úr örmyndun og þrota í lungunum og auðveldar öndun.

#### **2. Áður en byrjað er að nota Pirfenidone axunio**

**Ekki má nota Pirfenidone axunio**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir pírfenidóni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú hefur fengið ofnæmisþjúg áður við notkun pírfenidóns, þar með talin einkenni eins og bólgu í andliti, vörum og/eða tungu, sem geta tengst öndunarerfiðleikum eða hvæsandi öndun
- ef þú tekur lyf sem kallast flúvoxamín (notað gegn þunglyndi og þráhyggju- og áráturöskun)
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm eða lifrarsjúkdóm á lokastigi
- ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm eða nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þarfnast skilunar.

Ekki nota Pirfenidone axunio ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Spyrðu lækninn eða lyfjafræðing ef þú ert ekki viss.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Pirfenidone axunio er notað.

- Þú getur orðið viðkvæmari fyrir sólarljósi (ljósnæmisviðbrögð) á meðan þú tekur Pirfenidone axunio. Forðastu sól (þ.m.t. sólbekki) á meðan þú tekur Pirfenidone axunio. Notaðu sólarvörn daglega og hyldu handlegg, fótleggi og höfuð til að minnka útsetningu fyrir sólarljósi (sjá kafla 4: Hugsanlegar aukaverkanir).

- Þú ættir ekki að taka önnur lyf, svo sem tetracyklín sýklalyf (svo sem doxýcyklín), sem geta aukið næmi fyrir sólarljósi.
- Þú skalt láta lækinn vita ef þú ert með nýrnvandamál.
- Þú skalt láta lækinn vita ef þú ert með væg til miðlungi alvarleg lifrарvandamál.
- Þú ættir að hætta að reykja fyrir og meðan á meðferð með Pirfenidone axunio stendur. Sígarettureykingar geta dregið úr áhrifum Pirfenidone axunio.
- Pirfenidone axunio getur valdið sundli og þreytu. Gættu varúðar ef þú tekur þátt í verkefnum sem krefjast fullrar árvekni og samhæfingar.
- Pirfenidone axunio getur valdið þyngdartapi. Læknirinn mun fylgjast með þyngd þinni á meðan þú tekur lyfið.
- Tilkynt hefur verið um Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos og lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) í tengslum við meðferð með pírfenidóni. Ef vart verður við einhver þeirra einkenna sem tengjast þessum alvarlegu húðviðbrögðum, sem lýst er í kafla 4, á að hætta notkun Pirfenidone axunio og leita læknishjálpar tafarlaust.

Pirfenidone axunio getur valdið alvarlegum lifrarkvillum sem hafa reynst banvænir í sumum tilvikum. Þú þarft að fara í blóðprufu áður en þú byrjar að taka Pirfenidone axunio og mánaðarlega fyrstu 6 mánuðina og síðan á 3 mánaða fresti á meðan þú tekur lyfið, til að fylgjast með því hvort lifrin starfi eðlilega. Það er mikilvægt að þú farir reglulega í þessar blóðprufur á meðan þú tekur Pirfenidone axunio.

### **Börn og unglingar**

Ekki má gefa börnum eða unglimum yngri en 18 ára Pirfenidone axunio.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Pirfenidone axunio**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Þetta er sérlega mikilvægt ef þú tekur eftirtalin lyf, þar sem þau geta breytt áhrifum Pirfenidone axunio.

Lyf sem geta aukið áhrif Pirfenidone axunio:

- enoxacín (sýklalyf)
- cíprófloxacín (sýklalyf)
- amíódarón (notað gegn sumum tegundum hjartasjúkdóma)
- própafenón (notað gegn sumum tegundum hjartasjúkdóma)
- flúvoxamín (notað við þunglyndi og árattu-þráhyggjuröskun (OCD)).

Lyf sem geta dregið úr áhrifum Pirfenidone axunio:

- ómeprazol (notað við t.d. meltingartruflunum, maga-vélindisbakflæðissjúkdómi)
- rífampicín (sýklalyf).

### **Notkun Pirfenidone axunio með mat eða drykk**

Ekki drekka greipaldinsafa á meðan þetta lyf er tekið. Greipaldin geta komið í veg fyrir að Pirfenidone axunio virki á réttan hátt.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Í varúðarskyni er æskilegt að forðast notkun Pirfenidone axunio ef þú ert þunguð, ætlar að verða þunguð eða heldur að þú gætir verið þunguð, þar sem hugsanleg áhætta fyrir ófætt barnið er ekki þekkt.

Talaðu við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Pirfenidone axunio ef þú ert með barn á brjósti eða áætla að hafa barn á brjósti. Þar sem ekki er vitað hvort Pírfenidone axunio berst yfir í brjóstamjólki mun læknirinn ræða við þig um áhættu og ávinning af því að nota lyfið samhliða brjóstgjöf, ef þú ákveður að gera það.

### **Akstur og notkun véla**

Ekki aka eða nota vélar ef þú finnur fyrir sundli eða þreytu eftir töku Pirfenidone axunio.

### **Pirfenidone axunio inniheldur natríum**

Pirfenidone axunio inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **Pirfenidone axunio 534 mg filmuhúðaðar töflur innihalda azólitarefni**

Pirfenidone axunio getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

## **3. Hvernig nota á Pirfenidone axunio**

Sérfræðingar með reynslu í greiningu og meðferð á sjálfvakinni lungnatrefjun (IPF) skulu hefja meðferð með Pirfenidone axunio og hafa eftirlit með henni.

Notið lyfið alltaf eins og lækningurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningnum eða lyfjafræðingi.

Lyfið er yfirleitt gefið í hækkandi skömmtum á eftirfarandi hátt:

- takið 267 mg skammt (1 gula töflu), 3 sinnum á dag (samtals 801 mg/dag) með mat fyrstu 7 dagana
- takið 534 mg skammt (2 gular töflur eða 1 appelsínugula töflu), 3 sinnum á dag (samtals 1.602 mg/dag) með mat daga 8 til 14
- takið 801 mg skammt (3 gular töflur eða 1 brúna töflu), 3 sinnum á dag (samtals 2.403 mg/dag) með mat frá og með degi 15 (viðhaldsmeðferð).

Ráðlagður daglegur viðhaldsskammtur af Pirfenidone axunio er 801 mg (3 gular töflur eða 1 brún tafla) þrisvar sinnum á dag með mat, samtals 2.403 mg/dag.

Kyngið töflunum heilum með vatni, með eða eftir máltíð, til að draga úr hættu á aukaverkunum, svo sem ógleði og sundli. Hafið samband við lækni ef einkenni verða viðvarandi.

#### Skammtaminnkun vegna aukaverkana

Lækningurinn getur minnkað skammtinn ef þú finnur fyrir aukaverkunum, svo sem magavandamálum, einhverjum viðbrögðum í húð við sólarljósi eða sólbekkjum, eða ef verulegar breytingar verða á lífrarensímum.

#### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Hafðu strax samband við lækninginn, lyfjafræðing eða slysideild næsta sjúkrahúss ef þú hefur tekið fleiri töflur en þú átt að taka og taktu lyfið með þér.

#### **Ef gleymist að nota Pirfenidone axunio**

Ef þú gleymir skammti skalt þú taka hann um leið og þú manst eftir því. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Líða skulu að minnsta kosti 3 klst. á milli skammta. Ekki taka fleiri töflur á dag en lækningurinn hefur ávísað.

#### **Ef hætt er að nota Pirfenidone axunio**

Í sumum aðstæðum gæti lækningurinn ráðlagt þér að hætta að taka Pirfenidone axunio. Ef þú þarft af einhverjum ástæðum að hætta að taka Pirfenidone axunio í meira en 14 daga samfellt mun lækningurinn hefja meðferðina að nýju með 267 mg skammti 3 sinnum á dag og hækka smám saman í 801 mg skammt 3 sinnum á dag.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Hættu að taka Pirfenidone axunio og leitaðu strax lækni aðstoðar ef þú finnur fyrir einhverju af eftirfarandi einkennum:

- þrota í andliti, vörum og/eða tungu, kláða, ofsakláða, öndunarörðugleikum eða blísturshljóðum við öndun eða yfirliðstilfinningu, sem eru einkenni ofsabjúgs, sem er alvarlegt ofnæmisviðbragð eða bráðaofnæmi.
- Augnhvítan eða húðin gulnar eða ef þvag verður dökkt, hugsanlega ásamt kláða í húð, ef þú færð verk hægra megin í efri hluta kviðar, minni matarlyst, meiri tilhneigingu til blæðinga eða mars en venjulega eða þreytutilfinningu. Þetta geta verið merki um óeðlilega lifrarsstarfsemi og gæti bent til lifrarskemmda, sem er sjaldgæf aukaverkun af Pirfenidone axunio.
- Fram koma rauðleitir og flatir eða hringlaga blettir á bol, oft með blöðru í miðju, húðflögnun, sár í munn, hálsi, nefi, kynfærum eða augum. Stundum kemur fram hiti og ininflúensulík einkenni á undan þessum alvarlegu húðútbrotum (Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos).
- Útbreidd útbrot, hár líkamshiti og stækkaðir eitlar (DRESS-heilkenni eða lyfjaofnæmisheilkenni).

### Aðrar aukaverkanir geta verið

Ræddu við lækinn ef þú finnur fyrir einhverjum aukaverkunum.

### Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sýkingar í hálsi eða öndunarfærum sem ná til lungna og/eða skútabólga
- ógleði
- magavandamál svo sem sýrubakflæði, uppköst og hægðatregða
- niðurgangur
- meltingartruflanir eða magavandamál
- þyngdartap
- minnkuð matarlyst
- erfiðleikar með svefn
- þreyta
- sundl
- höfuðverkur
- mæði
- hósti
- eymsli í liðum/liðverkir.

### Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- blöðrusýkingar
- syfja
- breytt bragðskyn
- hitasteypur
- magavandamál svo sem uppþemba, kviðverkur og vanlíðan, brjóstsviði og vindgangur
- blóðpróf geta sýnt hækkun lifrarsímama
- viðbrögð í húð eftir að hafa verið úti í sól eða notað sólbekk
- húðvandamál svo sem kláði í húð, roði eða rauður litur á húð, þurrkur í húð, útbrot
- vöðvaverkir
- máttleysi eða þróttleysi
- brjóstverkur
- sólbruni.

### Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Lítil þéttni natríums í blóði. Þetta getur valdið höfuðverk, sundli, rugli, máttleysi, vöðvakrömpum (sinadrætti) eða ógleði og uppköstum.
- blóðprufur kunna að sýna fækkun hvítra blóðkorna.

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt**

fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Pirfenidone axunio

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum á glasinu, þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Pirfenidone axunio inniheldur

#### 267 mg töflur

Virka innihaldsefnið er pírfenidón. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 267 mg af pírfenidóni. Önnur innihaldsefni eru: mannítól, natríumkroskarmellósi, póvídón, örkristallaður sellulósi, vatnsfrí kísilkvoða og natríumsterýlfúmarat  
Í filmuhúðinni er: pólývínýlalkóhól að hluta vatnsrofið (E1203), títantvíoxíð (E171), makrógól (E1521), talkúm (E553b) og gult járnnoxíð (E172)

#### 534 mg töflur

Virka innihaldsefnið er pírfenidón. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 534 mg af pírfenidóni. Önnur innihaldsefni eru: mannítól, natríumkroskarmellósi, póvídón, örkristallaður sellulósi, vatnsfrí kísilkvoða og natríumsterýlfúmarat  
Í filmuhúðinni er: pólývínýlalkóhól að hluta vatnsrofið (E1203), títantvíoxíð (E171), makrógól (E1521), talkúm (E553b) og sólsetursgult FCF (E110)

#### 801 mg töflur

Virka innihaldsefnið er pírfenidón. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 801 mg af pírfenidóni. Önnur innihaldsefni eru: mannítól, natríumkroskarmellósi, póvídón, örkristallaður sellulósi, vatnsfrí kísilkvoða og natríumsterýlfúmarat  
Í filmuhúðinni er: pólývínýlalkóhól að hluta vatnsrofið (E1203), títantvíoxíð (E171), makrógól (E1521), talkúm (E553b), rautt járnnoxíð (E172) og svart járnnoxíð (E172)

### Lýsing á útliti Pirfenidone axunio og pakkningastærðir

#### 267 mg töflur

Pirfenidone axunio 267 mg filmuhúðaðar töflur eru gular, sporöskjulaga, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur ígreyphtar með „LP2“ á annarri hliðinni og sléttar á hinni hliðinni.

Pirfenidone axunio 267 mg filmuhúðaðar töflur eru fánlegar í glasapakkingu sem inniheldur eitt glas með 90 filmuhúðuðum töflum, í þynnupakkingum sem innihalda 63 eða 252 filmuhúðaðar töflur og í pakkingum með rifgötuðum stakskammtaþynnum sem innihalda 63x1 eða 252x1 filmuhúðaðar töflur.

#### 534 mg töflur

Pirfenidone axunio 534 mg filmuhúðaðar töflur eru appelsínugular, sporöskjulaga, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur ígreyphtar með „LP5“ á annarri hliðinni og sléttar á hinni hliðinni.

Pirfenidone axunio 534 mg filmuhúðaðar töflur eru fánlegar í þynnupakkingum sem innihalda 252 filmuhúðaðar töflur og í pakkingum með rifgötuðum stakskammtaþynnum sem innihalda 252x1 filmuhúðaðar töflur.



### 801 mg töflur

Pirfenidone axunio 801 mg filmuhúðaðar töflur eru brúnar, sporöskjulaga, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur ígreypar með „LP8“ á annarri hliðinni og sléttar á hinni hliðinni.

Pirfenidone axunio 801 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í glasapakkingu sem inniheldur eitt glas með 90 töflum, í þynnupakkingum sem innihalda 63, 84 eða 252 filmuhúðaðar töflur og í pakkingum með rifgötuðum stakskammtaþynnum sem innihalda 63x1,84x1 eða 252x1 filmuhúðuð tafla.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

### **Markaðsleyfishafi og framleiðandi**

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

### **Framleiðandi**

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**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

### **Þessi fylgiseðill var síðast endurskoðaður**

### **Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>