

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Pirfenidone axunio 267 mg filmom obalené tablety  
Pirfenidone axunio 534 mg filmom obalené tablety  
Pirfenidone axunio 801 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 267 mg pirfenidónu.  
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 534 mg pirfenidónu  
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 801 mg pirfenidónu

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Pirfenidone axunio 267 mg filmom obalené tablety sú žlté, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety s označením „LP2“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane, s rozmermi približne 13,2 x 6,4 mm.

Pirfenidone axunio 534 mg filmom obalené tablety sú oranžové, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety s označením „LP5“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane, s rozmermi približne 16,1 x 8,1 mm.

Pirfenidone axunio 801 mg filmom obalené tablety sú hnedé, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety s označením „LP8“. na jednej strane a bez označenia na druhej strane, s rozmermi približne 20,1 x 9,4 mm

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Pirfenidone axunio je indikovaný dospelým na liečbu idiopatickej pľúcnej fibrózy (IPF).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Pirfenidone axunioom majú začať a riadiť odborní lekári so skúsenosťami v diagnostike a liečbe IPF.

#### Dávkovanie

##### Dospelí

Po začatí liečby sa dávka má titrovať až po odporúčanú dennú dávku 2 403 mg/deň počas 14 dní takto:

- 1. až 7. deň: 267 mg dávka podávaná trikrát denne (801 mg/deň),
- 8. až 14. deň: 534 mg dávka podávaná trikrát denne (1 602 mg/deň),
- od 15. dňa: 801 mg dávka podávaná trikrát denne (2 403 mg/deň).

Odporúčaná udržiavacia denná dávka Pirfenidone axuniou je 801 mg trikrát denne s jedlom, celkovo 2 403 mg/deň.

Dávka vyššia ako 2 403 mg/deň sa neodporúča nijakému pacientovi (pozri časť 4.9).

Pacienti, ktorí 14 a viac po sebe nasledujúcich dní vynechajú liečbu pirfenidónom, majú znova začať liečbu úvodným 2-týždňovým režimom titrácie až po odporúčanú dennú dávku.

Pri prerušení liečby na menej ako 14 po sebe nasledujúcich dní sa dávka môže vrátiť k predchádzajúcej odporúčanej dennej dávke bez titrácie.

### Úpravy dávky a iné dôležité činitele týkajúce sa bezpečného užívania

#### *Gastrointestinálne udalosti*

Pacientom, ktorí netolerujú liečbu v dôsledku gastrointestinálnych nežiaducich účinkov, je potrebné pripomenúť, aby liek užívali s jedlom. Ak symptómy pretrvávajú, dávka pirfenidónu sa môže znížiť na 267 mg - 534 mg, dva- až trikrát denne s jedlom, a dávka sa postupne môže znova zvyšovať až po odporúčanú dennú tolerovanú dávku. Ak symptómy pretrvávajú, pacienti môžu dostať inštrukcie na prerušenie liečby na jeden až dva týždne, aby symptómy ustúpili.

#### *Fotosenzitívna reakcia alebo vyrážka*

Pacientom, ktorí majú miernu až stredne závažnú fotosenzitívnu reakciu alebo vyrážku, je potrebné pripomenúť, aby denne používali krém s ochranným faktorom a aby sa vyhýbali expozícii slnku (pozri časť 4.4). Dávka pirfenidónu sa môže znížiť na 801 mg denne (267 mg trikrát denne). Ak vyrážka pretrváva po 7 dňoch, liečba pirfenidónom sa má prerušiť na 15 dní. Dávka sa má potom znova postupne zvyšovať až po odporúčanú dennú dávku takým spôsobom, ako pri kumulatívnom stupňovaní dávky.

Pacientov, ktorí majú závažnú fotosenzitívnu reakciu alebo vyrážku, je potrebné informovať, aby prerušili liečbu a vyhľadali lekársku pomoc (pozri časť 4.4). Ak rozhodne lekár, pirfenidón sa po odznení vyrážky môže začať znova užívať a dávka sa opäť môže postupne zvyšovať až po odporúčanú dennú dávku.

#### *Funkcia pečene*

V prípade výrazného zvýšenia hladiny alanínaminotransferázy a/alebo aspartátaminotransferázy (ALT/AST) so zvýšením bilirubínu alebo bez zvýšenia bilirubínu sa má dávka pirfenidónu prispôbiť alebo liečba prerušiť podľa usmernení uvedených v časti 4.4.

### Osobitné skupiny pacientov

#### Starší

U pacientov starších vo veku 65 rokov a viac nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 5.2).

#### Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky (t. j. triedy A a B podľa Childa-Pugha). Keďže sa u niektorých jedincov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene môže zvýšiť plazmatická hladina pirfenidónu, je pri liečbe pirfenidónom v tejto skupine pacientov potrebná obozretnosť. Liečba pirfenidónom sa nemá používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene alebo v terminálnom štádiu ochorenia pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Pirfenidón sa má používať s obozretnosťou u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl 30-50 ml/min). Liečba pirfenidónom sa nemá používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl <30 ml/min.) alebo pri ochorení obličiek v terminálnom štádiu vyžadujúcom dialýzu (pozri časti 4.3 a 5.2).

#### Pediatrická populácia

Použitie pirfenidónu sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu IPF.

## Spôsob podávania

Pirfenidone axunio sa užíva perorálne. Tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť vodou. Užíva sa s jedlom, aby sa znížila možnosť výskytu nauzey a závratov (pozri časti 4.8 a 5.2).

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- V anamnéze angioedém po liečbe pirfenidónom (pozri časť 4.4).
- Súbežné použitie fluvoxamínu (pozri časť 4.5).
- Závažná porucha funkcie pečene alebo ochorenie pečene v terminálnom štádiu (pozri časti 4.2 a 4.4).
- Závažná porucha funkcie obličiek ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min.}$ ) alebo ochorenie obličiek v terminálnom štádiu vyžadujúce dialýzu (pozri časti 4.2 a 5.2).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri užívaní**

#### Funkcia pečene

U pacientov liečených pirfenidónom boli často hlásené zvýšenia transamináz. Testy funkcií pečene (ALT, AST a bilirubín) sa majú vykonať pred začatím liečby pirfenidónom, v mesačných intervaloch počas prvých 6 mesiacov a potom každé tri mesiace (pozri časť 4.8).

U pacientov, ktorí majú po začatí liečby pirfenidónom zvýšenú hladinu aminotransferázy  $> 3$  až  $< 5$  x ULN bez zvýšenia hladiny bilirubínu a bez príznakov alebo prejavov poškodenia pečene vyvolaného liekom, sa majú vylúčiť iné príčiny a pacient má byť pozorne sledovaný. Zvážiť sa má ukončenie liečby inými liekmi spojenými s toxicitou pečene. Ak je to klinicky vhodné, dávka pirfenidónu sa má znížiť alebo liečba prerušiť. Keď sú výsledky testov na funkciu pečene v referenčnom rozpätí, dávka pirfenidónu sa môže znova postupne zvyšovať až po odporúčanú dennú tolerovanú dávku.

#### Poškodenie pečene vyvolané liekom

Zvýšenia AST a ALT boli menej často spojené so súčasným zvýšením hladiny bilirubínu. Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady závažného poškodenia pečene vyvolaného liekom vrátane ojedinelých prípadov s fatálnym výsledkom (pozri časť 4.8).

U pacientov, ktorí hlásia príznaky, ktoré môžu poukazovať na poškodenie pečene, vrátane únavy, anorexie, diskomfortu v pravom hornom brušnom kvadrante, tmavého moču alebo žltacky, sa má okrem odporúčaného pravidelného monitorovania testov funkcií pečene urobiť rýchle klinické vyšetrenie a vykonanie testov funkcií pečene.

Ak má pacient zvýšenú hladinu aminotransferázy  $> 3$  až  $< 5$  x ULN sprevádzanú hyperbilirubinémiou alebo klinické prejavy a príznaky poškodenia pečene, liečba pirfenidónom sa má natrvalo ukončiť a pacient nemá liek znova užívať.

Ak má pacient zvýšenú hladinu aminotransferázy  $\geq 5$  x ULN, liečba pirfenidónom sa má natrvalo ukončiť a pacient nemá liek znova užívať.

#### Porucha funkcie pečene

V prípade jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (t. j. trieda B podľa Childa-Pugh) sa expozícia pirfenidónu zvýšila o 60 %. Pirfenidón sa má používať obozretne u pacientov s existujúcou ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (t. j. triedy A a B podľa Childa-Pugh) vzhľadom na možnú zvýšenú expozíciu pirfenidónu. Pacienti majú byť pozorne sledovaní z hľadiska prejavov toxicity, najmä ak súbežne užívajú známy inhibítor CYP1A2 (pozri časti 4.5 a 5.2). Pirfenidón sa

neskúmal u jedincov s ťažkou poruchou funkcie pečene a nesmie sa používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

### Fotosenzitívna reakcia alebo vyrážka

Počas liečby pirfenidónom sa pacienti majú vyhýbať vystaveniu priamemu slnečnému žiareniu (vrátane horského slnka) alebo takéto vystavenie minimalizovať. Pacientov je potrebné informovať, aby denne používali krém s ochranným faktorom, nosili odev, ktorý chráni pred slnkom a aby sa vyhýbali iným liekom, o ktorých je známe, že spôsobujú fotosenzitivitu. Pacientov treba informovať, aby svojmu lekárovi nahlásili symptómy fotosenzitívnej reakcie alebo vyrážky. Závažné fotosenzitívne reakcie sú menej časté. V prípade miernej až závažnej fotosenzitívnej reakcie alebo vyrážky môže byť nevyhnutné upraviť dávku alebo dočasne prerušiť liečbu (pozri časť 4.2).

### Závažné kožné reakcie

Po uvedení lieku na trh boli v súvislosti s liečbou pirfenidónom hlásené Stevenson-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a lieková reakcia s eozinofíliou a so systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, Pirfenidone axunio sa musí ihneď vysadiť. Ak sa u pacienta vyvinul SJS, TEN alebo DRESS pri užívaní pirfenidónu, liečba Pirfenidone axunioom sa nesmie znova začať a musí sa natrvalo prerušiť.

### Angioedém/Anafylaxia

V súvislosti s použitím pirfenidónu po uvedení na trh boli hlásené prípady angioedému (v niektorých prípadoch závažného), ako je opuch tváre, pier a/alebo jazyka, ktoré môžu súvisieť s ťažkosťami s dýchaním alebo s pískavým dýchaním. Boli prijaté aj hlásenia o anafylaktických reakciách. Preto pacienti, u ktorých sa objavia prejavy alebo príznaky angioedému alebo závažných alergických reakcií po podaní pirfenidónu, musia okamžite prerušiť liečbu. Pacienti s angioedémom alebo so závažnými alergickými reakciami sa musia liečiť podľa zásad štandardnej zdravotnej starostlivosti. Pirfenidón sa nesmie používať u pacientov, ktorí majú v anamnéze angioedém alebo precitlivosť spôsobenú pirfenidónom (pozri časť 4.3).

### Závraty

U pacientov užívajúcich pirfenidón boli hlásené závraty. Pacienti majú preto vedieť, ako reagujú na tento liek, skôr než začnú vykonávať činnosti vyžadujúce duševnú bdelosť alebo koordináciu (pozri časť 4.7). V klinických štúdiách prebehla u väčšiny pacientov, u ktorých sa prejavili závraty, jedna udalosť a väčšina udalostí ustúpila v priemere počas 22 dní. Ak závraty neustúpia alebo ak sa zhorší ich závažnosť, môže byť potrebné prispôbiť dávku alebo dokonca prerušiť liečbu pirfenidónom.

### Únava

U pacientov užívajúcich pirfenidón bola hlásená únava. Pacienti preto majú vedieť, ako reagujú na tento liek, skôr než začnú vykonávať činnosti vyžadujúce duševnú bdelosť alebo koordináciu (pozri časť 4.7).

### Úbytok hmotnosti

U pacientov liečených pirfenidónom bol hlásený úbytok hmotnosti (pozri časť 4.8). Lekári majú sledovať hmotnosť pacienta a v prípade potreby podporiť zvýšenie príjmu kalórií, ak sa úbytok hmotnosti považuje za klinicky významný.

### Hyponatriémia

U pacientov liečených pirfenidónom bola hlásená hyponatriémia (pozri časť 4.8). Keďže príznaky hyponatriémie môžu byť nepatrné a maskované prítomnosťou sprievodných ochorení, odporúča sa

pravidelné monitorovanie príslušných laboratórnych parametrov, najmä v prípade evokujúcich prejavov a príznakov, ako sú nauzea, bolesti hlavy alebo závraty.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### Pirfenidone axunio 534 mg filmom obalené tablety

Tento liek obsahuje azo farbivá, ktoré môžu spôsobiť alergické reakcie.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Približne 70 - 80 % pirfenidónu sa metabolizuje prostredníctvom CYP1A2 s menším príspevom iných izoenzýmov CYP vrátane CYP2C9, 2C19, 2D6 a 2E1.

Konzumácia grapefruitového džúsu je spojená s inhibíciou CYP1A2 a počas liečby pirfenidónom sa jej pacienti majú vyhýbať.

#### Fluvoxamín a inhibítory CYP1A2

V štúdií fázy 1 viedlo súbežné podávanie pirfenidónu a fluvoxamínu (silný inhibítory CYP1A2 s inhibičnými účinkami na iné izoenzýmy CYP [CYP2C9, 2C19 a 2D6]) u nefajčiarov k 4-násobnému zvýšeniu expozície pirfenidónu.

Pirfenidón je kontraindikovaný u pacientov, ktorí súbežne užívajú fluvoxamín (pozri časť 4.3). Fluvoxamín sa má pred začatím liečby pirfenidónom vysadiť a počas liečby pirfenidónom sa nemá užívať vzhľadom na znížený klírens pirfenidónu. Počas liečby pirfenidónom je potrebné vyhnúť sa ďalšej liečbe, ktorá inhibuje CYP1A2 a jeden alebo viac iných izoenzýmov CYP, ktoré sa podieľajú na metabolizme pirfenidónu (napr. CYP2C9, 2C19 a 2D6).

Extrapolácie podmienok *in vitro* a *in vivo* naznačujú, že silné a selektívne inhibítory CYP1A2 (napr. enoxacín) môžu zvýšiť expozíciu pirfenidónu približne 2- až 4-násobne. Ak sa nedá vyhnúť súbežnému použitiu pirfenidónu so silným a selektívnym inhibítory CYP1A2, dávka pirfenidónu sa má znížiť na 801 mg denne (267 mg trikrát denne). Pacientov treba pozorne sledovať z hľadiska výskytu nežiaducich reakcií spojených s liečbou pirfenidónu. Ak je to potrebné, vysaďte pirfenidón (pozri časti 4.2 a 4.4).

Súčasné podávanie pirfenidónu a 750 mg ciprofloxacínu (stredne silný inhibítory CYP1A2) zvyšovalo expozíciu pirfenidónu o 81 %. Ak je podávanie ciprofloxacínu v dávkach 750 mg dvakrát denne potrebné, dávku pirfenidónu treba znížiť na 1 602 mg denne (534 mg trikrát denne). Pirfenidón treba podávať s opatnosťou, ak je ciprofloxacín podávaný v dávkach 250 mg alebo 500 mg raz alebo dvakrát denne.

Pirfenidón sa má užívať obozretne u pacientov liečených inými stredne silnými inhibítormi CYP1A2 (napr. amiodarón, propafenón).

Mimoriadna obozretnosť je tiež potrebná, keď sa inhibítory CYP1A2 používajú súbežne so silnými inhibítormi jedného alebo viacerých ďalších izoenzýmov CYP, ktoré sa podieľajú na metabolizme pirfenidónu, ako je CYP2C9 (napr. amiodarón, flukonazol), 2C19 (napr. chloramfenikol) a 2D6 (napr. fluoxetín, paroxetín).

#### Fajčenie cigariet a induktory CYP1A2

Interakčná štúdia fázy 1 hodnotila vplyv fajčenia cigariet (induktor CYP1A2) na farmakokinetiku pirfenidónu. Expozícia pirfenidónu u fajčiarov bola 50 % v porovnaní s expozíciou u nefajčiarov. Fajčenie môže indukovať tvorbu pečenevých enzýmov, a teda zvyšovať klírens lieku a znižovať

expozíciu. Počas liečby pirfenidónom je potrebné vyhýbať sa súbežnému užívaniu silných induktorov CYP1A2 vrátane fajčenia na základe pozorovaného vzťahu medzi fajčením cigariet a potenciálom indukovať CYP1A2. Pacientom sa má odporučiť, aby prestali užívať silné induktory CYP1A2 a aby pred liečbou a počas liečby pirfenidónom nefajčili.

V prípade stredne silných induktorov CYP1A2 (napr. omeprazol) môže súbežné užitie teoreticky viesť k zníženiu plazmatickej hladiny pirfenidónu.

Súbežné podávanie liekov, ktoré účinkujú ako silné induktory CYP1A2 a iných izoenzýmov CYP podieľajúcich sa na metabolizme pirfenidónu (napr. rifampicín), môže viesť k výraznému zníženiu plazmatickej hladiny pirfenidónu. Týmto liekom je potrebné vyhnúť sa vždy, keď je to možné.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití pirfenidónu u gravidných žien.

U zvierat dochádza k prieniku pirfenidónu a/alebo jeho metabolitov cez placentu s možnosťou hromadenia pirfenidónu a/alebo jeho metabolitov v amniotickej tekutine.

Pri vysokých dávkach ( $\geq 1\ 000$  mg/kg/deň) sa u potkanov pozorovalo predĺženie gestácie a zníženie životaschopnosti plodov.

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu pirfenidónu počas gravidity.

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa pirfenidón alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvierat preukázali vylučovanie pirfenidónu a/alebo jeho metabolitov do mlieka s možnosťou hromadenia pirfenidónu a/alebo jeho metabolitov v mlieku (pozri časť 5.3). Riziko pre dojčené dieťa sa nedá vylúčiť.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu pirfenidónom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pirfenidónom pre matku.

##### Fertilita

V predklinických štúdiách sa nepozoroval nežiaduci vplyv na fertilitu (pozri časť 5.3).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Pirfenidón môže spôsobiť závraty a únavu, čo môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Pri výskyte týchto príznakov majú byť preto pacienti opatrní pri vedení vozidiel a obsluhu strojov.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn bezpečnostného profilu

K najčastejšie hláseným nežiaducim reakciám počas klinických štúdií skúmajúcich pirfenidón v dávke 2 403 mg/deň v porovnaní s placebom patrila nauzea (32,4 % v porovnaní s 12,2 %), vyrážka (26,2 % v porovnaní so 7,7 %), hnačka (18,8 % v porovnaní so 14,4 %), únava (18,5 % v porovnaní s 10,4 %), dyspepsia (16,1 % v porovnaní s 5,0 %), znížená chuť do jedla (20,7 % v porovnaní s 8,0 %), bolesť hlavy (10,1 % v porovnaní so 7,7 %) a fotosenzitívna reakcia (9,3 % v porovnaní s 1,1 %).

##### Súhrn nežiaducich reakcií uvedených v tabuľke

Bezpečnosť pirfenidónu sa hodnotila v klinických štúdiách zahŕňajúcich 1 650 dobrovoľníkov a pacientov. Viac ako 170 pacientov bolo testovaných v nezaslepených štúdiách dlhšie ako päť rokov a niektorí až do 10 rokov.

Tabuľka 1 uvádza nežiaduce reakcie hlásené s frekvenciou  $\geq 2\%$  u 623 pacientov užívajúcich pifrenidón v odporúčanej dávke 2 403 mg/deň v troch súhrnných pivotných štúdiách fázy 3. Nežiaduce reakcie hlásené v období po uvedení lieku na trh sú tiež uvedené v tabuľke 1. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a v každej skupine frekvencií [veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )], neznáme (z dostupných údajov)] sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.



<b>Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie podľa MedDRA</b>	
<b>Infekcie a nákazy</b>	
Veľmi časté	infekcia horných dýchacích ciest
Časté	infekcia močových ciest
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
Menej časté	agranulocytóza <sup>1</sup>
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Menej časté	angioedém <sup>1</sup>
Neznáme	anafylaxia <sup>1</sup>
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Veľmi časté	úbytok hmotnosti; znížená chuť do jedla
Menej časté	hyponatriémia <sup>1</sup>
<b>Psychické poruchy</b>	
Veľmi časté	Nespavosť
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Veľmi časté	bolesť hlavy; závraty
Časté	somnolencia; dysgeúzia; letargia
<b>Poruchy ciev</b>	
Časté	návaly tepla
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Veľmi časté	dyspnoe; kašeľ
Časté	produktívny kašeľ
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Veľmi časté	dyspepsia; nauzea; hnačka; gastroezofágová refluxová choroba; vracanie; zápcha
Časté	abdominálna distenzia; abdominálny diskomfort; abdominálna bolesť; bolesť v hornej časti brucha; žalúdočný diskomfort; gastritída; flatulencia
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	
Časté	zvýšená hladina ALT; zvýšená hladina AST; zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy
Menej časté	zvýšená hladina celkového bilirubínu v sére v kombinácii so zvýšenou hladinou ALT a AST <sup>1</sup> , poškodenie pečene vyvolané liekom <sup>2</sup>
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Veľmi časté	Vyrážka
Časté	fotosenzitívna reakcia; pruritus; erytém; suchá koža; erytematózna vyrážka; makulárna vyrážka; svrbíaca vyrážka
Neznáme	Stevensov-Johnsonov syndróm <sup>1</sup> ; toxická epidermálna nekrolýza <sup>1</sup> , lieková reakcia s eozinofiliou a so systémovými príznakmi (DRESS) <sup>1</sup>
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Veľmi časté	Artralgia
Časté	Myalgia
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Veľmi časté	Únava
Časté	asténia; bolesť na hrudníku iná ako srdcová
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>	
Časté	Popálenina od slnka

1. Identifikované počas pozorovania po uvedení lieku na trh (pozri časť 4.4)

2. Počas pozorovania po uvedení lieku na trh boli identifikované prípady závažného poškodenie pečene vyvolaného liekom, vrátane prípadov s fatálnym výsledkom (pozri časti 4.3, 4.4).

Analýzy súhrnných klinických skúšaní u pacientov s IPF upravené vzhľadom na expozíciu potvrdili, že profil bezpečnosti a znášanlivosti pirfenidónu u pacientov s IPF v pokročilom štádiu ochorenia (n = 366) sa zhoduje s profilom stanoveným u pacientov s IPF, ktorí nie sú v pokročilom štádiu ochorenia (n = 942).

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Znížená chuť do jedla*

Počas pivotných klinických skúšaní boli prípady zníženej chuti do jedla ľahko zvládnuteľné a spravidla neboli spojené s významnými následkami. Menej často boli prípady zníženej chuti do jedla spojené s významným úbytkom hmotnosti s potrebou lekárskej intervencie.

##### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

#### **4.9 Predávkovanie**

Existuje málo klinických skúseností s predávkovaním. Zdravým dospelým dobrovoľníkom sa počas 12 dní opakovane podávali postupne zvyšované dávky pirfenidónu až do celkovej dávky 4 806 mg/deň vo forme šiestich 267 mg kapsúl trikrát denne. Nežiaduce reakcie boli mierne, prechodné a zhodovali sa s najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami na pirfenidón.

V prípade podozrenia na predávkovanie sa má poskytnúť podporná lekárska starostlivosť vrátane sledovania vitálnych známk a pozorného sledovania klinického stavu pacienta.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, iné imunosupresíva, kód ATC: L04AX05

Mechanizmus účinku pirfenidónu sa ešte celkom nestanovil. Z existujúcich údajov však vyplýva, že pirfenidón v rôznych systémoch *in vitro* a v živočíšnych modeloch pľúcnej fibrózy (fibróza vyvolaná bleomycínom a transplantáciou) prejavuje antifibrotické a protizápalové vlastnosti.

IPF je chronické fibrotické a zápalové ochorenie pľúc ovplyvnené syntézou a uvoľňovaním prozápalových cytokínov vrátane tumor nektrotizujúceho faktora alfa (TNF- $\alpha$ ) a interleukínu-1–beta (IL-1 $\beta$ ) a zistilo sa, že pirfenidón znižuje hromadenie zápalových buniek ako reakciu na rôzne podnety.

Pirfenidón tlmí proliferáciu fibroblastov, tvorbu bielkovín a cytokínov spojených s fibrózou a zvýšenú biosyntézu a hromadenie mimobunkového matrix ako reakciu na cytokínové rastové faktory, ako je napríklad transformujúci rastový faktor beta (TGF- $\beta$ ) a rastový faktor odvodený z krvných doštičiek (PDGF).

#### Klinická účinnosť

Klinická účinnosť pirfenidónu sa skúmala v štyroch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách fázy 3 kontrolovaných placebom u pacientov s IPF. Tri z týchto štúdií fázy 3 (PIPF-004, PIPF-006 a PIPF-016) boli mnohonárodné a jedna štúdia (SP3) sa uskutočnila v Japonsku.

Štúdie PIPF-004 a PIPF-006 porovnávali liečbu pirfenidónom v dávke 2 403 mg/deň s placebom. Tieto štúdie boli takmer rovnaké, pokiaľ ide o dizajn, s niekoľkými výnimkami vrátane skupiny, v ktorej sa podávala stredne veľká dávka (1 197 mg/deň), v štúdiu PIPF-004. V oboch štúdiách sa liečba podávala trikrát denne minimálne počas 72 týždňov. Primárnym cieľovým ukazovateľom v oboch štúdiách bola zmena hodnoty úsilnej vitálnej kapacity (Forced Vital Capacity, FVC), vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 72. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou. V kombinovanej populácii zo štúdií PIPF-004 a PIPF-006 liečenej dávkou 2 403 mg/deň, pozostávajúcej z celkovo 692 pacientov, bol medián východiskovej hodnoty FVC na úrovni 73,9 % referenčnej hodnoty v skupine s pirfenidónom a 72,0 % referenčnej hodnoty v skupine s placebom (rozpätie: 50 – 123 % a 48 – 138 % v uvedenom poradí) a medián východiskovej hodnoty merania difúznej kapacity pľúc CO (Carbon Monoxide Diffusing Capacity, DL<sub>CO</sub>) bol na úrovni 45,1 % referenčnej hodnoty v skupine s pirfenidónom a 45,6 % referenčnej hodnoty v skupine s placebom (rozpätie: 25 – 81 % a 21 – 94 % v uvedenom poradí). V štúdiu PIPF-004 mali 2,4 % pacientov v skupine s pirfenidónom a 2,1 % pacientov v skupine s placebom východiskovú hodnotu FVC pod 50 % referenčnej hodnoty a/alebo východiskovú hodnotu DL<sub>CO</sub> pod 35 % referenčnej hodnoty. V štúdiu PIPF-006 malo 1,0 % pacientov v skupine s pirfenidónom a 1,4 % pacientov v skupine s placebom východiskovú hodnotu FVC pod 50 % referenčnej hodnoty a/alebo východiskovú hodnotu DL<sub>CO</sub> pod 35 % referenčnej hodnoty.

V štúdiu PIPF-004 bol pokles hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 72. týždni liečby v porovnaní s východiskovou hodnotou významne menší u pacientov užívajúcich pirfenidón (N = 174) v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (N = 174; p = 0,001, poradová (rank) analýza kovariancie - ANCOVA). Pri liečbe pirfenidónom sa tiež dosiahol významne menší pokles hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 24. týždni (p = 0,014), v 36. týždni (p < 0,001), v 48. týždni (p < 0,001) a v 60. týždni (p < 0,001) v porovnaní s východiskovou hodnotou. V 72. týždni sa pokles hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, o  $\geq 10$  % (čo je prahová hodnota poukazujúca na riziko úmrtia na IPF) v porovnaní s východiskovou hodnotou zaznamenal u 20 % pacientov užívajúcich pirfenidón v porovnaní s 35 % pacientmi užívajúcimi placebo (tabuľka 2).

<b>Tabuľka 2 Vyhodnotenie zmeny hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 72. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou v štúdiu PIPF-004, podľa kategórií</b>		
	<b>Pirfenidón 2 403 mg/deň (N = 174)</b>	<b>Placebo (N = 174)</b>
Pokles o $\geq 10$ % alebo úmrtie alebo transplantácia pľúc	35 (20 %)	60 (34 %)
Pokles o menej ako 10 %	97 (56 %)	90 (52 %)
Žiadny pokles (zmena FVC > 0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)

Napriek tomu, že podľa vopred špecifikovanej poradovej (rank) ANCOVA nebol medzi pacientmi užívajúcimi pirfenidón a pacientmi užívajúcimi placebo žiadny rozdiel z hľadiska zmeny vzdialenosti prejdenej v šesťminútovom teste chôdzou (six minute walk test, 6MWT) v 72. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou, v *ad hoc* analýze sa zistilo skrátenie vzdialenosti prejdenej v 6MWT o  $\geq 50$  m u 37 % pacientov užívajúcich pirfenidón v porovnaní so 47 % pacientmi užívajúcimi placebo v štúdiu PIPF-004.

V štúdiu PIPF-006 sa pri liečbe pirfenidónom (N = 171) v porovnaní s placebom (N = 173) nedosiahol menší pokles hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 72. týždni liečby v porovnaní s východiskovou hodnotou (p = 0,501). Pri liečbe pirfenidónom sa však dosiahol menší pokles hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 24. týždni (p < 0,001), v 36. týždni (p = 0,011) a v 48. týždni (p = 0,005) v porovnaní s východiskovou hodnotou. V 72. týždni sa pokles hodnoty FVC o  $\geq 10$  % zaznamenal u 23 % pacientov užívajúcich pirfenidón a u 27 % pacientov užívajúcich placebo (tabuľka 3).

<b>Tabuľka 3 Vyhodnotenie zmeny hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 72. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou v štúdií PIPF-006, podľa kategórií</b>		
	<b>Pirfenidón 2 403 mg/deň (N = 171)</b>	<b>Placebo (N = 173)</b>
Pokles o $\geq 10$ % alebo úmrtie alebo transplantácia pľúc	39 (23 %)	46 (27 %)
Pokles o menej ako 10 %	88 (52 %)	89 (51 %)
Žiadny pokles (zmena FVC > 0 %)	44 (26 %)	38 (22 %)

V štúdií PIPF-006 bolo skrátenie vzdialenosti prejdenej v 6MWT v 72. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou významne menšie pri liečbe pirfenidónom v porovnaní s placebom ( $p < 0,001$ , poradová (rank) ANCOVA). V *ad hoc* analýze sa okrem toho zistilo skrátenie vzdialenosti prejdenej v 6MWT o  $\geq 50$  m u 33 % pacientov užívajúcich pirfenidón v porovnaní so 47 % pacientov užívajúcimi placebo v štúdií PIPF-006.

V súhrnnej analýze prežívania v štúdiách PIPF-004 a PIPF-006 bola miera mortality v skupine užívajúcej pirfenidón v dávke 2 403 mg/deň 7,8 % v porovnaní s 9,8 % pri užívaní placebo (HR 0,77 [95 % IS, 0,47 - 1,28]).

Štúdia PIPF-016 porovnávala liečbu pirfenidónom 2 403 mg/deň s placebom. Liek sa podával trikrát denne počas 52 týždňov. Primárnym cieľovým ukazovateľom bola zmena hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 52. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou. U celkovo 555 pacientov bol medián východiskovej hodnoty FVC na úrovni 68 % referenčnej hodnoty (rozpätie: 48 - 91 %) a medián východiskovej hodnoty DL<sub>CO</sub> na úrovni 42 % referenčnej hodnoty (rozpätie: 27 - 170 %). Dve percentá pacientov mali východiskovú hodnotu FVC pod 50 % referenčnej hodnoty a 21 % pacientov malo východiskovú hodnotu DL<sub>CO</sub> pod 35 % referenčnej hodnoty.

V štúdií PIPF-016 bol pokles hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 52. týždni liečby v porovnaní s východiskovou hodnotou významne menší u pacientov užívajúcich pirfenidón (N = 278) v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (N = 277;  $p < 0,000001$ , poradová (rank) ANCOVA). Pri liečbe pirfenidónom sa tiež dosiahol významne menší pokles hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 13. týždni ( $p < 0,000001$ ), v 26. týždni ( $p < 0,000001$ ) a v 39. týždni ( $p = 0,000002$ ) v porovnaní s východiskovou hodnotou. V 52. týždni sa pokles hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, o  $\geq 10$  % v porovnaní s východiskovou hodnotou alebo úmrtie zaznamenali u 17 % pacientov užívajúcich pirfenidón v porovnaní s 32 % pacientmi užívajúcimi placebo (tabuľka 4).

<b>Tabuľka 4 Vyhodnotenie zmeny hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 52. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou v štúdií PIPF-016, podľa kategórií</b>		
	<b>Pirfenidón 2 403 mg/deň (N = 278)</b>	<b>Placebo (N = 277)</b>
Pokles o $\geq 10$ % alebo úmrtie	46 (17 %)	88 (32 %)
Pokles o menej ako 10 %	169 (61 %)	162 (58 %)
Žiadny pokles (zmena FVC > 0 %)	63 (23 %)	27 (10 %)

V štúdií PIPF-016 bolo skrátenie vzdialenosti prejdenej v 6MWT v 52. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou významne menšie u pacientov užívajúcich pirfenidón v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo ( $p = 0,036$ , poradová (rank) ANCOVA); skrátenie vzdialenosti prejdenej v 6MWT o  $\geq 50$  m sa zistilo u 26 % pacientov užívajúcich pirfenidón v porovnaní s 36 % pacientov užívajúcich placebo.

Vo vopred špecifikovanej, súhrnnej analýze štúdií PIPF-016, PIPF-004 a PIPF-006 bola celková mortalita v 12. mesiaci v skupine užívajúcej pirfenidón v dávke 2 403 mg/deň významne nižšia (3,5 %, 22 zo 623 pacientov) v porovnaní s placebom (6,7 %, 42 zo 624 pacientov), čo viedlo k zníženiu rizika celkovej mortality počas prvých 12 mesiacov o 48 % (HR 0,52 [95 % IS, 0,31 - 0,87],  $p = 0,0107$ , log-rank test).

Štúdia (SP3) s japonskými pacientmi porovnávala pirfenidón v dávke 1 800 mg/deň (porovnateľná s dávkou 2 403 mg/deň podávanou v americkej a európskej populácii zo štúdie PIPF-004/006, a to v prepočte na telesnú hmotnosť) s placebom (pirfenidón:  $N = 110$ , placebo:  $N=109$ ). Pri liečbe pirfenidónom sa dosiahol významne menší priemerný pokles vitálnej kapacity (VC) v 52. týždni (primárny cieľový ukazovateľ) v porovnaní s placebom ( $-0,09 \pm 0,02$  l pri pirfenidóne v porovnaní s  $-0,16 \pm 0,02$  l pri placebe,  $p = 0,042$ ).

#### *Pacienti s IPF s pokročilým poškodením pľúcnych funkcií*

V súhrnnej post-hoc analýze štúdií PIPF-004, PIPF-006 a PIPF-016 sa v populácii s pokročilou IPF ( $n = 170$ ) s východiskovou hodnotou FVC  $< 50$  % referenčnej hodnoty a/alebo východiskovou hodnotou DL<sub>CO</sub>  $< 35$  % referenčnej hodnoty zistil pokles hodnoty FVC za rok o  $-150,9$  ml u pacientov užívajúcich pirfenidónu ( $n = 90$ ) v porovnaní s  $-277,6$  ml u pacientov užívajúcich placebo ( $n = 80$ ).

V MA29957, čo je podporné 52-týždňové, multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie fázy IIb u pacientov s IPF s pokročilým poškodením pľúcnych funkcií (DL<sub>CO</sub>  $< 40$  % referenčnej hodnoty) a s vysokým rizikom rozvoja pľúcnej hypertenzie 3. stupňa, sa u 89 pacientov liečených pirfenidónu v monoterapii zaznamenal pokles hodnoty FVC podobný poklesu zistenému u pacientov liečených pirfenidónu v post-hoc analýze súhrnných klinických skúšaní fázy 3 PIPF-004, PIPF-006 a PIPF-016.

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s pirfenidónom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s IPF (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Podávanie kapsúl pirfenidónu s jedlom vedie k veľkému zníženiu  $C_{max}$  (o 50 %) a k menšiemu vplyvu na AUC v porovnaní s užívaním lieku bez jedla. Po perorálnom podaní jednorazovej dávky 801 mg zdravým starším dospelým dobrovoľníkom (vo veku 50 - 66 rokov) s jedlom sa rýchlosť absorpcie pirfenidónu spomalila, kým AUC po podaní lieku s jedlom predstavovala približne 80 - 85 % hodnoty AUC pozorovanej po podaní lieku nalačno. Pri porovnávaní 801 mg tablety s tromi 267 mg kapsulami sa preukázala bioekvivalencia, keď sa podávali nalačno. Keď sa podávali s jedlom, 801 mg tableta splnila kritériá bioekvivalencie na základe meraní AUC v porovnaní s kapsulami, zatiaľ čo 90 % intervaly spoľahlivosti pre  $C_{max}$  (108,26 % - 125,60 %) mierne prekročili hornú hranicu štandardných medzných hodnôt bioekvivalencie (90% IS: 80,00 % - 125,00 %). Vplyv jedla na AUC pirfenidónu po perorálnom podaní bol medzi tabletou a kapsulami zhodný. V porovnaní s podaním nalačno, viedlo podanie ktorejkoľvek z uvedených liekových foriem s jedlom k zníženiu  $C_{max}$  pirfenidónu, pričom pri tablete pirfenidónu bolo zníženie  $C_{max}$  mierne nižšie (o 40 %) ako pri kapsulách pirfenidónu (o 50 %). U jedincov, ktorí užívali liek s jedlom, sa pozoroval znížený výskyt nežiaducich udalostí (nauzea a závraty) v porovnaní so skupinou, ktorá užívala liek nalačno. Odporúča sa preto podávať pirfenidón s jedlom, aby sa znížil výskyt nauzey a závratov.

Absolútna biologická dostupnosť pirfenidónu u ľudí sa nestanovila.

## Distribúcia

Pirfenidón sa viaže na ľudské plazmatické bielkoviny, najmä na sérový albumín. Celková priemerná väzba je od 50 % do 58 % v koncentráciách pozorovaných v klinických štúdiách (1 až 100 µg/ml). Priemerný zdanlivý distribučný objem v rovnovážnom stave po perorálnom podaní je približne 70 l, z čoho vyplýva, že distribúcia pirfenidónu do tkanív je nízka.

## Biotransformácia

Približne 70–80 % pirfenidónu sa metabolizuje prostredníctvom CYP1A2 s menším príspevom iných izoenzýmov CYP vrátane CYP2C9, 2C19, 2D6 a 2E1. *In vitro* údaje naznačujú určitý farmakologicky relevantný účinok hlavného metabolitu (5-karboxy-pirfenidón) v koncentráciách vyšších ako maximálne plazmatické koncentrácie u pacientov s IPF. Môže to byť klinicky relevantné u pacientov so stredne ťažkou poruchou obličiek, keď je zvýšená plazmatická expozícia 5-karboxy-pirfenidónu.

## Eliminácia

Zdá sa, že perorálny klírens pirfenidónu je mierne saturovateľný. V štúdií s opakovanými dávkami skúmajúcej dávkové rozmedzie u zdravých starších dospelých, ktorým sa podávali dávky od 267 mg do 1 335 mg trikrát denne, bol priemerný klírens znížený približne o 25 % pri dávke vyššej ako 801 mg trikrát denne. Po podaní jednorazovej dávky pirfenidónu zdravým starším dospelým bol priemerný zdanlivý terminálny polčas eliminácie približne 2,4 hodiny. Približne 80 % perorálne podanej dávky pirfenidónu sa vylúči močom do 24 hodín po podaní dávky. Väčšina (> 95 %) pirfenidónu sa vylúči vo forme metabolitu 5-karboxy-pirfenidónu a menej ako 1 % pirfenidónu sa vylúči močom v nezmenenej forme.

## Osobitné skupiny pacientov

### Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika pirfenidónu a metabolitu 5-karboxy-pirfenidónu sa porovnávala u jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) a u jedincov s normálnou funkciou pečene. Výsledky ukázali, že u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bolo priemerné zvýšenie expozície pirfenidónu po jednorazovej dávke pirfenidónu 801 mg (3 x 267 mg kapsula) 60 %. Pirfenidón sa má používať obozretne u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a pacienti musia byť pozorne sledovaní z hľadiska prejavov toxicity, najmä keď súbežne užívajú známy inhibítor CYP1A2 (pozri časti 4.2 a 4.4). Pirfenidón je kontraindikovaný pri ťažkej poruche pečene a pri ochorení pečene v terminálnom štádiu (pozri časti 4.2 a 4.3).

### Porucha funkcie obličiek

Vo farmakokinetike pirfenidónu sa u jedincov s ľahkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek nepozorovali klinicky významné rozdiely v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek. Materská látka sa predominantne metabolizuje najmä na 5-karboxy-pirfenidón. Priemer (SD) AUC<sub>0-∞</sub> 5-karboxy-pirfenidónu bol významne vyšší u pacientov v skupine so stredne ťažkou (p = 0,009) a ťažkou (p < 0,0001) poruchou funkcie obličiek v porovnaní so skupinou s normálnou funkciou obličiek; 100 (26,3) mg•h/l a 168 (67,4) mg•h/l v porovnaní s 28,7 (4,99) mg•h/l.

Skupina s poruchou funkcie obličiek	Štatistika	AUC <sub>0-∞</sub> (mg•h/l)	
		Pirfenidón	5-karboxy-pirfenidón

normálna n = 6	Priemer (SD) Medián (25.–75.)	42,6 (17,9) 42,0 (33,1–55,6)	28,7 (4,99) 30,8 (24,1–32,1)
ľahká n = 6	Priemer (SD) Medián (25.–75.)	59,1 (21,5) 51,6 (43,7–80,3)	49,3 <sup>a</sup> (14,6) 43,0 (38,8–56,8)
stredne ťažká n = 6	Priemer (SD) Medián (25.–75.)	63,5 (19,5) 66,7 (47,7–76,7)	100 <sup>b</sup> (26,3) 96,3 (75,2–123)
ťažká n = 6	Priemer (SD) Medián (25.–75.)	46,7 (10,9) 49,4 (40,7–55,8)	168 <sup>c</sup> (67,4) 150 (123–248)

AUC<sub>0-∞</sub> = plocha pod krivkou pre plazmatickú koncentráciu v rovnovážnom stave

<sup>a</sup>p-hodnota oproti normálu = 1,00 (párové porovnanie Bonferroniho testom)

<sup>b</sup>p-hodnota oproti normálu = 0,009 (párové porovnanie Bonferroniho testom)

<sup>c</sup>p-hodnota oproti normálu < 0,0001 (párové porovnanie Bonferroniho testom)

Expozícia 5-karboxy-pirfenidónu sa zvyšuje u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek 3,5-násobne alebo viacnásobne. Klinicky relevantná farmakodynamická aktivita metabolitu u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nemôže byť vylúčená. U pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek, ktorí užívajú pirfenidón, nie je potrebná úprava dávkovania. Pirfenidón sa má používať s obozretnosťou u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. Použitie pirfenidónu je kontraindikované u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl <30ml/min.) alebo pri ochorení obličiek v terminálnom štádiu vyžadujúcom dialýzu (pozri časti 4.2 a 4.3).

Populačné farmakokinetické analýzy zo 4 štúdií so zdravými dobrovoľníkmi alebo jedincami s poruchou funkcie obličiek a jednej štúdie u pacientov s IPF nepreukázali klinicky významný vplyv veku, pohlavia alebo telesných proporcií na farmakokinetiku pirfenidónu.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní sa pozorovalo zvýšenie hmotnosti pečene u myši, potkanov a psov, ktoré bolo často sprevádzané centrilobulárnou hypertrofiou pečene. Po ukončení liečby sa stav vrátil do normálu. V štúdiách karcinogenicity na potkanoch a myšiach sa pozoroval zvýšený výskyt tumorov pečene. Tieto zistenia týkajúce sa pečene sú konzistentné s indukciou pečenných mikrozomálnych enzýmov, čo je účinok, ktorý sa nepozoroval u pacientov užívajúcich pirfenidón. Tieto zistenia sa nepovažujú za relevantné pre ľudí.

U potkaních samíc, ktorým sa podávala dávka 1 500 mg/kg/deň, čo bol 37-násobok dávky pre človeka, teda 2 403 mg/deň, sa pozorovalo štatisticky významné zvýšenie výskytu tumorov maternice. Z výsledkov mechanistických štúdií vyplýva, že výskyt tumorov maternice je pravdepodobne spojený s dlhodobou nerovnováhou pohlavných hormónov sprostredkovaných dopamínom, čo u potkanov zahŕňa endokrinný mechanizmus špecifický pre druh, ktorý sa u ľudí nevyskytuje.

Reprodukčné toxikologické štúdie nepreukázali nežiaduce účinky na plodnosť samcov alebo samíc potkanov, ani na postnatálny vývin potomstva a nezistil sa nijaký dôkaz teratogenity u potkanov (1 000 mg/kg/deň) alebo králikov (300 mg/kg/deň). U zvierat dochádza k prechodu pirfenidónu a/alebo jeho metabolitov cez placentu s možnosťou hromadenia pirfenidónu a/alebo jeho metabolitov v amniotickej tekutine. Pri vysokých dávkach (≥ 450 mg/kg/deň) mali potkany dlhší estrálny cyklus a vysoký výskyt nepravidelných cyklov. Pri vysokých dávkach (≥ 1 000 mg/kg/deň) sa u potkanov vyskytovala predĺžená gestácia a plody mali zníženú životaschopnosť. Štúdie na laktujúcich potkanoch naznačujú, že pirfenidón a/alebo jeho metabolity sa vylučujú do mlieka s potenciálnym hromadením pirfenidónu a/alebo jeho metabolitov v mlieku.

Na základe štandardných testov sa nezískal nijaký dôkaz o mutagénnom alebo genotoxickom účinku pirferidónu a pri testovaní expozície UV sa nezistil mutagénny účinok. Pri testovaní pod expozíciou UV bol pirferidón pozitívny vo fotoklastogénnom teste pľúcnych buniek čínskeho škrečka.

V prípade morčiat sa po perorálnom podaní pirferidónu a pri expozícii svetlu UVA/UVB pozorovala fototoxická a podráždenie. Závažnosť fototoxických lézií sa minimalizovala použitím ochrany proti slnku.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Obsah tablety

manitol (E421)  
sodná soľ kroskarmelózy  
povidón  
mikrokryštalická celulóza (E460)  
bezvodý koloidný oxid kremičitý,  
stearyl-fumarát sodný

#### Filmový obal:

čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203)  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol (E1521)  
mastenec (E553b)

#### 267 mg tableta

žltý oxid železitý (E172)

#### 534 mg tableta

hliníkový lak oranžovej žlti FCF

#### 801 mg tableta

červený oxid železitý (E172)  
čierny oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Biela nepriehľadná fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s detským bezpečnostným a poistným polypropylénovým skrutkovacím viečkom alebo biely nepriehľadný PVC/PE/PCTFE hliníkovým blister.



## Veľkosti balenia

### 267 mg filmom obalené tablety

#### *Fľaša*

1 fľaša obsahujúca 90 filmom obalených tabliet

#### *Blister*

63 filmom obalených tabliet (3 blistre, každý obsahujúci 21 filmom obalených tabliet)

252 filmom obalených tabliet (12 blisterov, každý obsahujúci 21 filmom obalených tabliet)

63 x 1 filmom obalená tableta (3 perforované jednodávkové blistre, každý obsahujúci 21 filmom obalených tabliet)

252 x 1 filmom obalená tableta (12 perforovaných jednodávkových blisterov, každý obsahujúci 21 filmom obalených tabliet)

### 534 mg filmom obalené tablety

252 filmom obalených tabliet (12 blisterov, každý obsahujúci 21 filmom obalených tabliet)

252 x 1 filmom obalená tableta (12 perforovaných jednodávkových blisterov, každý obsahujúci 21 filmom obalených tabliet)

### 801 mg filmom obalené tablety

#### *Fľaša*

1 fľaša obsahujúca 90 filmom obalených tabliet

#### *Blister*

63 filmom obalených tabliet (3 blistre, každý s obsahom 21 filmom obalených tabliet)

84 filmom obalených tabliet (4 blistre, každý s obsahom 21 filmom obalených tabliet)

252 filmom obalených tabliet (12 blisterov, každý s obsahom 21 filmom obalených tabliet)

63 x 1 filmom obalená tableta (3 perforované jednodávkové blistre, každý obsahujúci 21 filmom obalených tabliet)

84 x 1 filmom obalená tableta (4 perforované jednodávkové blistre, každý obsahujúci 21 filmom obalených tabliet)

252 x 1 filmom obalená tableta (12 perforovaných jednodávkových blisterov, každý obsahujúci 21 filmom obalených tabliet)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE: 20. júna 2022

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

Tlačaná písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods.7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby pri uvedení lieku na trh všetci lekári, u ktorých sa očakáva, že budú pírifenidón predpisovať, dostali informačný balík pre lekárov obsahujúci:

- informáciu o lieku (súhrn charakteristických vlastností lieku),
- informáciu pre lekárov (kontrolný zoznam bezpečnosti),
- informáciu pre pacientov (písomná informácia pre používateľa)

Kontrolný zoznam o bezpečnosti pirfenidón má obsahovať tieto kľúčové prvky týkajúce sa funkcie pečene, poškodenia pečene vyvolaného liekom a fotosenzitivity:

#### *Funkcia pečene, poškodenie pečene vyvolané liekom*

- pirfenidón je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene alebo s ochorením pečene v terminálnom štádiu.
- Počas liečby pirfenidón sa môže vyskytnúť zvýšenie sérovej hladiny transamináz.
- Je potrebné sledovať testy na funkciu pečene pred začatím liečby pirfenidón a potom v pravidelných intervaloch.
- U každého pacienta, ktorý má zvýšenú hladinu pečeňových enzýmov, je potrebné pozorné sledovanie s príslušným prispôbením dávky alebo ukončením liečby.
- Okamžite urobiť klinické vyšetrenie a vykonať testy funkcií pečene u pacientov, u ktorých sa vyvinú prejavy a príznaky poškodenia pečene.

#### *Fotosenzitivita*

- Pacienti majú byť informovaní o tom, že pirfenidón sa spája s fotosenzitívnymi reakciami a že sa musia dodržiavať preventívne opatrenia.
- Pacientom sa odporúča, aby sa vyhýbali expozícii priamemu slnečnému žiareniu alebo aby takúto expozíciu obmedzili (vrátane horského slnka).
- Pacientov treba informovať, aby denne používali krém s ochranným faktorom, aby nosili odev, ktorý chráni pred slnkom, a aby sa vyhýbali iným liekom, o ktorých je známe, že spôsobujú fotosenzitivitu.

Informácia pre lekárov má povzbudiť lekárov predpisujúcich liek, aby hlásili závažné nežiaduce reakcie a klinicky významné nežiaduce liekové reakcie vyžadujúce osobitnú pozornosť vrátane:

- fotosenzitívnych reakcií a kožných vyrážok,
- abnormálnych výsledkov testov na funkciu pečene,
- poškodenia pečene vyvolaného liekom,
- akýchkoľvek ďalších klinicky významných nežiaducich liekových reakcií podľa uváženia lekára predpisujúceho liek.

**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Pirfenidone axunio 267 mg filmom obalené tablety  
pirfenidón

**2. LIEČIVO**

Jedna tableta obsahuje 267 mg pirfenidónu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

Blister

63 filmom obalených tabliet

252 filmom obalených tabliet

63 x 1 filmom obalená tableta

252 x 1 filmom obalená tableta

Fľaša

90 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**



**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/22/1655/002 63 filmom obalených tabliet  
EU/1/22/1655/003 63 x 1 filmom obalená tableta  
EU/1/22/1655/004 252 filmom obalených tabliet  
EU/1/22/1655/011 252 x 1 filmom obalená tableta  
EU/1/22/1655/001 90 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Pirfenidone axunio 267 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA UVEDENÉ NA BLISTROCH  
ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Pirfenidone axunio 267 mg filmom obalené tablety  
pirfenidón

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

axunio Pharma GmbH

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**ETIKETA – FĽAŠA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Pirfenidone axunio 267 mg filmom obalené tablety  
pirfenidón

**2. LIEČIVO**

Jedna tableta obsahuje 267 mg pirfenidónu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

90 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/22/1655/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Pirfenidone axunio 534 mg filmom obalené tablety  
pirfenidón

**2. LIEČIVO**

Jedna tableta obsahuje 534 mg pirfenidónu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje azo farbivo.  
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

252 filmom obalených tabliet  
252 x 1 filmom obalená tableta

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa  
Na perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/22/1655/005 252 filmom obalené tablety  
EU/1/22/1655/006 252 x 1 filmom obalená tableta

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Pirfenidone axunio 534 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Pirfenidone axunio 534 mg filmom obalené tablety  
pirfenidón

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

axunio Pharma GmbH

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATUĽKA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Pirfenidone axunio 801 mg filmom obalené tablety  
pirfenidón

#### 2. LIEČIVO

Jedna tableta obsahuje 801 mg pirfenidónu.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

##### Blister

63 filmom obalených tabliet

84 filmom obalených tabliet

252 filmom obalených tabliet

63 x 1 filmom obalená tableta

84 x 1 filmom obalená tableta

252 x 1 filmom obalená tableta

##### Fľaša

90 filmom obalených tabliet

#### 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP



**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/22/1655/008 63 filmom obalených tabliet  
EU/1/22/1655/009 84 filmom obalených tabliet  
EU/1/22/1655/010 252 filmom obalených tabliet  
EU/1/22/1655/007 90 filmom obalených tabliet  
EU/1/22/1655/012 63 x 1 filmom obalená tableta  
EU/1/22/1655/013 84 x 1 filmom obalená tableta  
EU/1/22/1655/014 252 x 1 filmom obalená tableta

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Pirfenidone axunio 801 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Pirfenidone axunio 801 mg filmom obalené tablety  
pirfenidón

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

axunio Pharma GmbH

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**ETIKETA – FĽAŠA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Pirfenidone axunio 801 mg filmom obalené tablety  
pirfenidón

**2. LIEČIVO**

Jedna tableta obsahuje 801 mg pirfenidónu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

90 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/22/1655/007 90 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

**Písomná informácia pre používateľa**  
**Pirfenidone axunio 267 mg filmom obalené tablety**  
**Pirfenidone axunio 534 mg filmom obalené tablety**  
**Pirfenidone axunio 801 mg filmom obalené tablety**  
pirfenidón

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Pirfenidone axunio a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Pirfenidone axunio
3. Ako užívať Pirfenidone axunio
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Pirfenidone axunio
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

## **1. Čo je Pirfenidone axunio a na čo sa používa**

Pirfenidone axunio obsahuje liečivo pirfenidón a používa sa na liečbu idiopatickej pľúcnej fibrózy (IPF) u dospelých.

IPF je stav, pri ktorom tkanivá v pľúcach opúchajú a časom sa vytvára zjazvenie, v dôsledku čoho je sťažené hlboké dýchanie. Pľúca preto nepracujú primerane. Pirfenidone axunio pomáha zmierniť zjazvenie a opuch v pľúcach a umožňuje lepšie dýchanie.

## **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Pirfenidone axunio**

### **Neužívajte Pirfenidone axunio**

- ak ste alergický na pirfenidón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak sa u vás v minulosti vyskytol angioedém po použití pirfenidónu vrátane príznakov, ako sú opuch tváre, pier a/alebo jazyka, ktoré môžu súvisieť s ťažkosťami s dýchaním alebo s pískavým dýchaním,
- ak užívate liek fluvoxamín (používa sa na liečbu depresie a obsedantno-kompulzívnej poruchy [OCD]),
- ak máte závažné ochorenie pečene alebo ochorenie pečene v konečnom štádiu,
- ak máte závažné ochorenie obličiek alebo ochorenie obličiek v konečnom štádiu vyžadujúce dialýzu.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka, neužívajte Pirfenidone axunio. Ak si nie ste niečím istý, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

## Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Pirfenidone axunio, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik:

- pri užívaní Pirfenidone axuniou sa môže prejavovať väčšia citlivosť na slnečné žiarenie (fotosenzitívna reakcia); pri užívaní Pirfenidone axuniou sa vyhýbajte slnku (vrátane horského slnka); denne používajte krém s ochranným faktorom a zahaľte si ruky, nohy a hlavu, aby ste znížili vystavenie sa slnečnému žiareniu (pozri časť 4: Možné vedľajšie účinky),
- neužívajte iné lieky, napríklad tetracyklínové antibiotiká (doxycyklín), v dôsledku ktorých môžete byť citlivejší na slnečné žiarenie,
- ak máte problémy s obličkami, oznámte to svojmu lekárovi,
- ak máte mierne až stredne závažné problémy s pečeňou, oznámte to svojmu lekárovi,
- pred liečbou Pirfenidone axunioom a počas liečby nefajčíte; fajčenie cigariet môže znížiť účinok Pirfenidone axuniou,
- Pirfenidone axunio môže spôsobiť závraty a únavu; ak musíte vykonávať činnosti, ktoré si vyžadujú bdelosť a koordinovanosť, buďte obozretný,
- Pirfenidone axunio môže spôsobiť úbytok hmotnosti; počas užívania tohto lieku bude lekár sledovať vašu hmotnosť,
- V súvislosti s liečbou pirfenidónom boli hlásené Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza a reakcia na liek s eozinofiliou a so systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS). Prestaňte užívať Pirfenidone axunio a ihneď vyhľadajte lekársku pomoc, ak spozorujete niektorý z príznakov spojených s týmito závažnými kožnými reakciami popísanými v časti 4.

Pirfenidone axunio môže spôsobiť vážne problémy s pečeňou a niektoré prípady boli smrteľné. Predtým ako začnete užívať Pirfenidone axunio, budete musieť podstúpiť krvné testy; počas užívania tohto lieku sa krvné testy budú vykonávať počas prvých 6 mesiacov v mesačných intervaloch a potom každé 3 mesiace na kontrolu náležitého fungovania pečene. Kým užívate Pirfenidone axunio, je dôležité, aby sa tieto krvné testy vykonávali pravidelne.

## Deti a dospelujúci

Nedávajte Pirfenidone axunio deťom a dospelujúcim mladším ako 18 rokov.

## Iné lieky a Pirfenidone axunio

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Je to mimoriadne dôležité, ak užívate ďalej uvedené lieky, pretože môžu zmeniť účinok Pirfenidone axuniou.

Lieky, ktoré môžu zvýšiť vedľajšie účinky Pirfenidone axuniou:

- enoxacín (typ antibiotika),
- ciprofloxacín (typ antibiotika),
- amiodarón (používa sa na liečbu niektorých srdcových ochorení),
- propafenón (používa sa na liečbu niektorých srdcových ochorení),
- fluvoxamín (používa sa na liečbu depresie a obsedantno-kompulzívnej poruchy (OCD)).

Lieky, ktoré môžu znížiť účinok Pirfenidone axuniou:

- omeprazol (používa sa na liečbu stavov ako zlé trávenie a gastroezofágová refluxová choroba),
- rifampicín (typ antibiotika).

## Pirfenidone axunio a jedlo a nápoje

Pri užívaní tohto lieku nepite grapefruitový džús. Grapefruit môže brániť náležitému účinku Pirfenidone axuniou.

## Tehotenstvo a dojčenie

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu Pirfenidone axuniou, ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, keďže potenciálne riziko pre nenarodené dieťa (plod) nie je známe.

Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Pirfenidone axunio. Nie je známe, či sa Pirfenidone axunio vylučuje do materského mlieka. Ak sa rozhodnete dojčiť, váš lekár vás bude informovať o rizikách a prínosoch užívania tohto lieku počas dojčenia.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Nevedzte vozidlá alebo neobsluhujte stroje, ak máte závraty alebo ak cítite po užití Pirfenidone axuniou únavu.

### **Pirfenidone axunio obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **Pirfenidone axunio 534 mg filmomobalené tablety obsahujú azo farbivá**

Pirfenidone axunio môže spôsobiť alergické reakcie

## **3. Ako užívať Pirfenidone axunio**

Liečbu Pirfenidone axunioom má začať a riadiť odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe IPF.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Liek budete zvyčajne dostávať vo zvyšujúcich sa dávkach takto:

- počas prvých 7 dní užívajte 267 mg dávku (1 žltá tableta) trikrát denne s jedlom (celkovo 801 mg/deň),
- od 8. do 14. dňa užívajte 534 mg dávku (2 žlté tablety alebo 1 oranžová tableta) trikrát denne s jedlom (celkovo 1 602 mg/deň),
- od 15. dňa užívajte (udržiavaciu) 801 mg dávku (3 žlté tablety alebo 1 hnedá tableta) trikrát denne s jedlom (celkovo 2 403 mg/deň).

Odporúčaná udržiavacia denná dávka Pirfenidone axuniou je 801 mg (3 žlté tablety alebo 1 hnedá tableta) trikrát denne s jedlom, celkovo 2 403 mg/deň.

Tablety prehltajte celé a zapite vodou počas jedla alebo po jedle, aby ste znížili riziko vedľajších účinkov, ako napríklad nauzeu (napínanie na vracanie) a závraty. Ak príznaky pretrvávajú, vyhľadajte lekára.

### Zníženie dávky v dôsledku vedľajších účinkov

Lekár vám môže znížiť dávku, ak trpíte vedľajšími účinkami, ako sú žalúdočné problémy, akékoľvek kožné reakcie na slnečné žiarenie alebo horské slnko alebo významné zmeny v pečeneových enzýmoch.

### **Ak užijete viac Pirfenidone axuniou, ako máte**

Ak ste užili viac tabliet, ako ste mali, ihneď vyhľadajte svojho lekára, lekárnika alebo najbližšiu pohotovosť a vezmite si váš liek so sebou.

### **Ak zabudnete užiť Pirfenidone axunio**

Ak ste zabudli užiť dávku, užite ju ihneď, ako si spomeniete. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Medzi jednotlivými dávkami musia uplynúť najmenej 3 hodiny. Neužívajte denne viac tabliet, ako vám prepísal váš lekár.

### **Ak prestanete užívať Pirfenidone axunio**



V niektorých prípadoch vám váš lekár môže odporučiť prestať užívať Pirfenidone axunio. Ak z nejakého dôvodu musíte prestať užívať Pirfenidone axunio na viac ako 14 po sebe nasledujúcich dní, váš lekár znova začne liečbu 267 mg dávkou trikrát denne a túto dávku bude postupne zvyšovať na 801 mg dávku trikrát denne.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov alebo prejavov, prestaňte Pirfenidone axunio užívať a vyhľadajte lekársku pomoc

- Opuch tváre, pier a/alebo jazyka, svrbenie, žihľavka, ťažkosti s dýchaním alebo pískavé dýchanie, alebo mdloby, čo sú prejavy angioedému, závažnej alergickej reakcie alebo anafylaxie.
- Zltnutie očí alebo kože, alebo stmavnutie moču, prípadne sprevádzané svrbením kože, bolesťou na pravej hornej strane v oblasti žalúdka (brucha), stratou chuti do jedla, krvácaním alebo ľahšou tvorbou modrín ako zvyčajne alebo pocitom únavy. Môžu to byť prejavy nezvyčajnej funkcie pečene a môžu naznačovať poškodenie pečene, ktoré je menej častým vedľajším účinkom Pirfenidone axuniou.
- Červenkasté nevyvýšené alebo kruhové škvrny na trupe, často s pľuzgiermi v strede, odlupovanie kože, vredy v ústach, hrdle, nose, na genitáliách a v očiach. Týmto závažným kožným vyrážkam môže predchádzať horúčka a príznaky podobné chrípke (Stevensov-Johnsonov syndróm alebo toxickú epidermálnu nekrolýzu).
- Rozsiahla vyrážka, vysoká telesná teplota a zväčšené lymfatické uzliny (syndróm DRESS alebo syndróm precitlivenosti na liek).

#### Medzi ďalšie vedľajšie účinky môžu patriť

Povedzte svojmu lekárovi ak spozorujete akékoľvek vedľajšie účinky.

#### Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- infekcie hrdla alebo dýchacích ciest prechádzajúce do pľúc a/alebo sinusitída (zápal prínosových dutín),
- napínanie na vracanie (nauzea),
- žalúdočné problémy, napríklad reflux kyseliny, vracanie a zápcha,
- hnačka,
- zlé trávenie alebo žalúdočné ťažkosti,
- úbytok hmotnosti,
- znížená chuť do jedla,
- problémy so spánkom,
- únava,
- závraty,
- bolesť hlavy,
- dýchavičnosť,
- kašeľ,
- bolesť kĺbov.

#### Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- infekcie močového mechúra,
- ospalosť,
- zmeny vnímania chuti,
- návaly tepla,
- žalúdočné problémy, napríklad nadúvanie, bolesť brucha a brušná nepohoda, pálenie záhy a plynatosť,

- krvné testy môžu preukázať zvýšené hladiny pečeňových enzýmov,
- kožné reakcie po pobyte na slnku alebo po použití horského slnka,
- kožné problémy, napríklad svrbenie kože, sčervenanie kože alebo červená koža, suchá koža, kožná vyrážka,
- bolesť svalov,
- pocit slabosti alebo nedostatku energie,
- bolesť v hrudníku,
- popálenina od slnka.

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- nízke hladiny sodíka v krvi. To môže spôsobiť bolesť hlavy, závrat, zmätenosť, slabosť, svalové kŕče alebo nevoľnosť a vracanie.
- krvné testy môžu ukázať pokles počtu bielych krviniek.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Pirfenidone axunio**

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení fľaše a na škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Pirfenidone axunio obsahuje**

#### 267 mg tablety

Liečivo je pirfenidón. Jedna filmom obalená tableta obsahuje 267 mg pirfenidónu.

Ďalšie zložky sú: manitol, sodná soľ kroskarmelózy, povidón, mikrokryštalická celulóza, bezvodý koloidný oxid kremičitý, stearyl-fumarát sodný.

Filmový obal je zložený z: čiastočne hydrolyzovaného polyvinylalkoholu (E1203), oxidu titaničitého (E171), makrogolu 3350 (E1521), mastenca (E553b) a žltého oxidu železitého (E172).

#### 534 mg tablety

Liečivo je pirfenidón. Jedna filmom obalená tableta obsahuje 534 mg pirfenidónu.

Ďalšie zložky sú: manitol, sodná soľ kroskarmelózy, povidón, mikrokryštalická celulóza, bezvodý koloidný oxid kremičitý, stearyl-fumarát sodný.

Filmový obal je zložený z: čiastočne hydrolyzovaného polyvinylalkoholu (E1203), oxidu titaničitého (E171), makrogolu 3350 (E1521), mastenca (E553b) a hliníkového laku oranžovej žlti FCF (E110).

### 801 mg tablety

Liečivo je pirfenidón. Jedna filmom obalená tableta obsahuje 801 mg pirfenidónu.

Ďalšie zložky sú: manitol, sodná soľ kroskarmelózy, povidón, mikrokryštalická celulóza, bezvodý koloidný oxid kremičitý, stearyl-fumarát sodný.

Filmový obal je zložený z: čiastočne hydrolyzovaného polyvinylalkoholu (E1203), oxidu titaničitého (E171), makrogolu 3350 (E1521), mastenca (E553b), červeného oxidu železitého (E172) a čierneho oxidu železitého (E172).

### **Ako vyzerá Pirfenidone axunio a obsah balenia**

#### 267 mg tablety

Pirfenidone axunio 267 mg filmom obalené tablety sú žlté, oválne, dvojito vypuklé, filmom obalené tablety s označením „LP2“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Pirfenidone axunio 267 mg filmom obalené tablety sú dostupné vo fľaškovom balení obsahujúcom jednu fľašu s 90 filmom obalenými tabletami, v blistrových baleniach obsahujúcich 63 alebo 252 filmom obalených tabliet a v perforovaných jednodávkových baleniach obsahujúcich 63 x 1 alebo 252 x 1 filmom obalenú tabletu.

#### 534 mg tablety

Pirfenidone axunio 534 mg filmom obalené tablety sú oranžové, oválne, dvojito vypuklé, filmom obalené tablety s označením „LP5“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Pirfenidone axunio 534 mg filmom obalené tablety sú dostupné v blistrových baleniach obsahujúcich 252 filmom obalených tabliet a v perforovaných jednodávkových baleniach obsahujúcich 252 x 1 filmom obalenú tabletu.

#### 801 mg tablety

Pirfenidone axunio 801 mg filmom obalené tablety sú hnedé, oválne, dvojito vypuklé, filmom obalené tablety s označením „LP8“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Pirfenidone axunio 801 mg filmom obalené tablety sú dostupné vo fľaškovom balení obsahujúcom jednu fľašu s 90 tabletami, blistrových baleniach obsahujúcich 63, 84 alebo 252 filmom obalených tabliet a v perforovaných jednodávkových baleniach obsahujúcich 63 x 1, 84 x 1 alebo 252 x 1 filmom obalenú tabletu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

### **Výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**AT/BE/BG/CZ/CY/DE/EE/ES/FR/HR/  
HU/IS/LU/LT/LV/MT/PL/PT/RO/  
SI/SK/UK (NI)**

**DK/FI/NO/SE**  
**ORESEUND PHARMA ApS**  
Tel: +45 5363 3916

axunio Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0)40 38 02 32 14

**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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.