

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pirfenidone axunio 267 mg potahované tablety
Pirfenidone axunio 534 mg potahované tablety
Pirfenidone axunio 801 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 267 mg pirfenidonu.
Jedna potahovaná tableta obsahuje 534 mg pirfenidonu.
Jedna potahovaná tableta obsahuje 801 mg pirfenidonu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Pirfenidone axunio 267 mg potahované tablety jsou žluté, oválné, bikonvexní potahované tablety s vyraženým nápisem „LP2“ na jedné straně a hladké na druhé straně o rozměrech cca 13,2 x 6,4 mm.
Pirfenidone axunio 534 mg potahované tablety jsou oranžové, oválné, bikonvexní potahované tablety s vyraženým nápisem „LP5“ na jedné straně a hladké na druhé straně o rozměrech cca 16,1 x 8,1 mm.
Pirfenidone axunio 801 mg potahované tablety jsou hnědé, oválné, bikonvexní potahované tablety s vyraženým nápisem „LP8“ na jedné straně a hladké na druhé straně o rozměrech cca 20,1 x 9,4 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Pirfenidone axunio je určen k léčbě mírné až středně závažné idiopatické plicní fibrózy (IPF) u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Pirfenidone axunio má zahájit a sledovat odborný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě idiopatické plicní fibrózy.

Dávkování

Dospělí

Denní dávka se má během 14 dnů od zahájení léčby postupně zvýšit až na doporučenou dávku 2403 mg/denně následujícím způsobem:

- 1. až 7. den: dávka 267 mg podána třikrát denně (801 mg denně),
- 8. až 14. den: dávka 534 mg podána třikrát denně (1 602 mg denně),
- 15. den a další dny: dávka 801 mg podána třikrát denně (2 403 mg denně).

Doporučená denní udržovací dávka přípravku Pirfenidone axunio je 801 mg třikrát denně s jídlem, což činí celkem 2403 mg/den.

Dávky vyšší než 2403 mg denně se nedoporučují u žádného pacienta (viz bod 4.9).

Pacienti, kteří přerušili léčbu pirfenidonem na 14 a více po sobě jdoucích dnů, mají znovu zahájit léčbu tak, že první 2 týdny budou opět dodržovat režim postupného zvyšování dávky až k doporučené denní dávce.

Pokud je přerušeni léčby kratší než 14 po sobě jdoucích dnů, může se léčba znovu zahájit rovnou na dávce odpovídající předchozí doporučené denní dávce bez nutnosti postupného zvyšování.

Úpravy dávkování a další doporučení pro bezpečné užívání

Gastrointestinální příhody

Pokud pacienti netolerují léčbu z důvodů gastrointestinálních nežádoucích účinků, je třeba je upozornit, aby léčivý přípravek užívali s jídlem. Pokud příznaky přetrvávají, je možné dávku pirfenidonu snížit na 267–534 mg dvakrát až třikrát denně s jídlem, a poté dávku podle tolerance pacienta postupně zvyšovat k doporučené denní dávce. Pokud příznaky pokračují, je možné dát pacientovi pokyn, aby na jeden až dva týdny přerušil léčbu, aby mohly symptomy odeznít.

Fotosenzitivní reakce nebo vyrážka

Pokud se u pacientů vyskytne mírná až střední fotosenzitivní reakce nebo vyrážka, mají být znovu upozorněni na nutnost denně používat krémy s ochranným filtrem a nevystavovat se slunečnímu záření (viz bod 4.4). Dávkování pirfenidonu je možné snížit na 801 mg denně (267 mg třikrát denně). Pokud vyrážka přetrvává i po 7 dnech, má se léčba pirfenidonem na 15 dní přerušit, přičemž při novém zahájení léčby je třeba postupně zvyšovat doporučenou denní dávku stejným způsobem jako během úvodního období postupného zvyšování dávky.

Pokud se u pacienta objeví závažná fotosenzitivní reakce nebo vyrážka, je třeba mu dát pokyn, aby přerušil léčbu a vyhledal lékařskou pomoc (viz bod 4.4). Jakmile vyrážka zmizí, je možné znovu začít podávat pirfenidon a postupně zvýšit dávkování až na doporučenou denní dávku podle uvážení lékaře.

Jaterní funkce

Pokud se vyskytne významné zvýšení hladiny alanin a/nebo aspartát aminotransferáz (ALT/AST) s nebo bez zvýšení hladiny bilirubinu, je třeba dávkování pirfenidonu upravit nebo léčbu přerušit podle pokynů uvedených v bodě 4.4.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a více není třeba dávkování upravovat (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (tj. Child Pugh třída A a B) není nutná žádná úprava dávkování. Protože však u některých jedinců s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater může být zvýšena hladina pirfenidonu v plazmě, je třeba u této skupiny pacientů při léčbě pirfenidonem postupovat obezřetně. Léčba pirfenidonem se nemá používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebo s terminálním onemocněním jater (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Pirfenidon se má používat s opatrností u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–50 ml/min). Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) nebo s terminálním onemocněním ledvin vyžadujícím dialýzu nemají být pirfenidonem léčeni (viz body 4.3 a 5.2).

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití pirfenidonu u pediatrické populace v léčbě onemocnění IPF.

Způsob podání

Přípravek Pirfenidone axunio se používá perorálně. Tablety se polykají vcelku, zapijí se vodou a užívají se spolu s jídlem, aby se snížila pravděpodobnost vzniku nevolnosti a závratí (viz body 4.8 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

- Angioedém v souvislosti s pirfenidonem v anamnéze (viz bod 4.4).
- Současné užívání fluvoxaminu (viz bod 4.5).
- Těžká porucha funkce jater nebo terminální onemocnění jater (viz body 4.2 a 4.4).
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) nebo terminální onemocnění ledvin vyžadující dialýzu (viz body 4.2 a 5.2).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Jaterní funkce

U pacientů léčených pirfenidonem byly často hlášené zvýšené hladiny aminotransferáz. Před zahájením léčby pirfenidonem mají být provedeny testy jaterních funkcí (ALT, AST a bilirubin), přičemž tyto testy se poté mají opakovat během prvních 6 měsíců v měsíčních intervalech a posléze každé 3 měsíce (viz bod 4.8).

Pokud u pacienta dojde po zahájení léčby pirfenidonem ke zvýšení hladiny aminotransferáz v rozmezí > 3 až < 5násobku ULN bez zvýšení hodnot bilirubinu a bez příznaků nebo známek polékové poškození jater, mají být vyloučeny jiné příčiny a pacienta je třeba pečlivě sledovat. Má být zváženo přerušení podávání jiných léčivých přípravků, které mohou souviset s jaterní toxicitou. Pokud je to klinicky vhodné, dávkování pirfenidonu má být sníženo nebo přerušeno. Jakmile se hodnoty testů jaterních funkcí vrátí do normálního rozmezí, je možné opět začít podávat pirfenidon a postupně podle tolerance zvyšovat jeho dávkování až k doporučené denní dávce.

Polékové poškození jater

Méně často byla zvýšení AST a ALT spojena se současným zvýšením hodnot bilirubinu. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy závažného polékové poškození jater včetně ojedinělých fatálních případů. (viz bod 4.8).

Mimo doporučeného pravidelného monitorování testů jaterních funkcí má být okamžitě prováděno klinické zhodnocení u pacientů, kteří hlásí příznaky, které mohou naznačovat poškození jater, včetně únavy, anorexie, diskomfortu v pravé horní části břicha, tmavé moči nebo žloutenky.

Pokud u pacienta dojde ke zvýšení hladiny aminotransferáz v rozmezí > 3 až < 5násobku ULN a současně se vyskytne hyperbilirubinémie nebo klinické známky nebo příznaky naznačující poškození jater, má se léčba pirfenidonem trvale ukončit a pacientovi už se léčivo nikdy nemá znovu podávat.

Pokud u pacienta dojde ke zvýšení hladiny aminotransferázy na \geq 5násobek ULN, má se léčba pirfenidonem trvale ukončit a pacientovi už se léčivo nikdy nemá znovu podávat.

Porucha funkce jater

U osob se středně těžkou poruchou funkce jater (tj. Child-Pugh třída B) se zvýšila expozice pirfenidonu o 60 %. Pirfenidon je třeba užívat obezřetně u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou jater (tj. Child-Pugh třída A a B) vzhledem k možnému zvýšení expozice pirfenidonu. Pacienti mají být pečlivě sledováni s ohledem na příznaky toxicity, zejména pokud současně užívají známý inhibitor enzymu CYP1A2 (viz body 4.5 a 5.2). Pirfenidon nebyl studován u jedinců s těžkou poruchou funkce jater a nesmí být u těchto pacientů ani používán (viz bod 4.3).

Fotosenzitivní reakce a vyrážka

Během léčby pirfenidonem je třeba zabránit či minimalizovat vystavování se přímému slunečnímu záření (včetně solárních lamp). Pacienti mají být poučeni, aby denně používali krémy s ochranným filtrem, aby nosili oděv, který chrání před slunečními paprsky, a aby neužívali žádné další léčivé přípravky, o nichž je známo, že způsobují fotosenzitivitu. Pacienti mají dostat pokyn, aby příznaky fotosenzitivní reakce nebo vyrážku oznámili svému lékaři. Závažné fotosenzitivní reakce jsou méně časté. Ve středně závažných až závažných případech fotosenzitivní reakce nebo vyrážky může být nezbytné upravit dávkování nebo dočasně přerušit léčbu (viz bod 4.2).

Závažné kožní reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny v souvislosti s léčbou pirfenidonem Stevensův- Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Pokud se objeví známky a příznaky připomínající tyto reakce, podávání přípravku Pirfenidone axunio má být okamžitě ukončeno. Pokud se u pacienta při užívání pirfenidonu vyskytl SJS nebo TEN, nesmí být léčba přípravkem Pirfenidone axunio znovu zahájena a má být trvale ukončena.

Angioedém/Anafylaxe

Byl hlášen angioedém (v některých případech závažný), jako je například otok obličeje, rtů a/nebo jazyka, který může být spojen s dýchacími obtížemi nebo sípáním, ve spojení s používáním pirfenidonu během sledování po uvedení na trh. Také byly hlášeny anafylaktické reakce. Proto pacienti, u nichž se objeví známky či příznaky angioedému nebo těžkých alergických reakcí po podání pirfenidonu, musí léčbu okamžitě přerušit. Pacienti s angioedémem nebo těžkými alergickými reakcemi se musí léčit podle standardů péče. Pirfenidon se nesmí používat u pacientů s angioedémem nebo hypersenzitivitou po podání pirfenidonu v anamnéze (viz bod 4.3).

Závratě

U pacientů užívajících pirfenidon byly hlášeny případy závratě. Pacienti proto mají vědět, jak reagují na tento léčivý přípravek před tím, než začnou provozovat činnosti vyžadující duševní bdělost či koordinaci (viz bod 4.7). U většiny pacientů, u nichž se během klinických studií vyskytly závratě, šlo o ojedinělý případ, přičemž valná část těchto příhod odezněla se střední délkou trvání 22 dnů. Pokud se závratě nezlepší nebo se jejich závažnost zhorší, je třeba zajistit úpravu dávkování nebo dokonce přerušit léčbu pirfenidonem.

Únava

U pacientů užívajících pirfenidon byla hlášena únava. Pacienti proto mají vědět, jak reagují na tento léčivý přípravek před tím, než začnou provozovat činnosti vyžadující duševní bdělost či koordinaci (viz bod 4.7).

Úbytek tělesné hmotnosti

U pacientů léčených pirfenidonem byl hlášen úbytek tělesné hmotnosti (viz bod 4.8). Lékaři mají sledovat váhu pacienta a případně mu doporučit zvýšit kalorický příjem, pokud je úbytek tělesné hmotnosti považován za klinicky významný.

Hyponatremie

U pacientů léčených pirfenidonem byla hlášena hyponatremie (viz bod 4.8). Vzhledem k tomu, že příznaky hyponatremie mohou být nepatrné a maskované přítomností komorbidit, doporučuje se pravidelné sledování příslušných laboratorních parametrů, zejména při výskytu evokujících známek a příznaků, jako jsou nauzea, bolest hlavy nebo závrať.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Pirfenidone axunio 534 mg potahované tablety

Tento léčivý přípravek obsahuje azobarviva, která mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přibližně 70–80 % pirfenidonu je metabolizováno enzymem CYP1A2 s menším přispěním dalších izoenzymů CYP včetně CYP2C9, 2C19, 2D6 a 2E1.

Pití šťávy (džusu) z grapefruitu je spojováno s inhibicí enzymu CYP1A2, a proto je třeba se ho během léčby pirfenidonem vyvarovat.

Fluvoxamin a inhibitory enzymu CYP1A2

Ve studii fáze 1 vedlo současné podání pirfenidonu a fluvoxaminu (silného inhibitoru enzymu CYP1A2 s inhibičními účinky na další izoenzymy CYP [CYP2C9, 2C19 a 2D6]) u nekuřáků ke čtyřnásobnému zvětšení expozice pirfenidonu.

Pirfenidon je kontraindikován u pacientů, kteří současně užívají fluvoxamin (viz bod 4.3). Před zahájením léčby pirfenidonem je třeba užívání fluvoxaminu přerušit a během léčby pirfenidonem se mu vyhnout kvůli snížené clearanci pirfenidonu. Další léčiva, která jsou inhibitory enzymu CYP1A2 a jednoho nebo více dalších izoenzymů CYP účastnících se metabolismu pirfenidonu (např. CYP2C9, 2C19 a 2D6), nemají být během léčby pirfenidonem podávána.

Extrapolace *in vitro* a *in vivo* ukazuje, že silné a selektivní inhibitory CYP1A2 (např. enoxacin) mají potenciál zvyšovat expozici pirfenidonu přibližně dvakrát až čtyřikrát. Pokud se užívání pirfenidonu současně se silným a selektivním a inhibitorem CYP1A2 nelze vyhnout, denní dávku pirfenidonu je třeba snížit na 801 mg (267 mg třikrát denně). Je nutné pozorně sledovat, zda u pacienta nedochází v souvislosti s léčbou pirfenidonem k nežádoucím účinkům. V případě potřeby lze pirfenidon vysadit (viz bod 4.2 a 4.4).

Současné podání pirfenidonu a 750 mg ciprofloxacinu (středně silného inhibitoru CYP1A2) vedlo ke zvýšené expozici pirfenidonu o 81 %. Jestliže je podávání ciprofloxacinu v dávce 750 mg dvakrát denně nezbytné, dávku pirfenidonu je třeba redukovat na 1602 mg denně (534 mg třikrát denně). Pirfenidon je třeba podávat s opatrností, jestliže je ciprofloxacin podáván v dávkách 250 mg či 500 mg jednou či dvakrát denně.

Pirfenidon je třeba podávat obezřetně u pacientů léčených dalšími středně silnými inhibitory enzymu CYP1A2 (např. amiodaronem, propafenonem).

Zvláštní pozornosti je zapotřebí v případě, kdy se podávají inhibitory enzymu CYP1A2 současně se silnými inhibitory jednoho nebo více dalších izoenzymů CYP účastnících se metabolismu pirfenidonu například CYP2C9 (např. amiodaron, flukonazol), 2C19 (např. chloramfenikol) a D6 (např. fluoxetin, paroxetin).

Kouření cigaret a induktory enzymu CYP1A2

Studie fáze 1 zaměřená na interakci hodnotila účinek kouření cigaret (induktor enzymu CYP1A2) na farmakokinetiku pirfenidonu. U kuřáků činila expozice pirfenidonu 50 % hodnoty expozice pozorované u nekuřáků. Kouření má schopnost indukovat tvorbu jaterních enzymů, a zvýšit tak clearanci léčivého přípravku a snížit expozici. Při léčbě pirfenidonem je třeba se vyhnout silným induktorům enzymu CYP1A2 včetně kouření vzhledem k pozorovanému vztahu mezi kouřením cigaret a jeho schopností indukovat enzym CYP1A2. Před léčbou pirfenidonem a během ní se má pacientům doporučit, aby přestali užívat silné induktory enzymu CYP1A2 a přestali kouřit.

Současné užívání může v případě mírných induktorů enzymu CYP1A2 (např. omeprazolu) teoreticky vést ke snížení hladiny pirfenidonu v plazmě.

Současné podávání léčivých přípravků, které působí jako silné induktory jak enzymu CYP1A2, tak i dalších izoenzymů CYP účastnících se metabolismu pirfenidonu (např. rifampicin), může vést k významnému snížení hladiny pirfenidonu v plazmě. Tyto léčivé přípravky by se pokud možno neměly podávat.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o používání pirfenidonu u těhotných žen nejsou k dispozici.

U zvířat dochází k přenosu pírifenidonu a/nebo jeho metabolitů placentou a k potenciálnímu hromadění pírifenidonu a/nebo jeho metabolitů v plodové vodě.

Při vysokých dávkách přípravku (≥ 1000 mg/kg/den) docházelo u potkanů k prodloužení doby gestace a snížení životaschopnosti plodu.

Podávání pírifenidonu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se pírifenidon nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování pírifenidonu a/nebo jeho metabolitů do mléka, což může vést k hromadění pírifenidonu a/nebo jeho metabolitů v mléce (viz bod 5.3).

Riziko pro kojene děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pírifenidone pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo přerušit podávání pírifenidonu.

Fertilita

V preklinických studiích nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pírifenidon může způsobit závratě a únavu, což může mít středně závažný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, proto by pacienti měli být při řízení nebo obsluhování strojů opatrní, pokud se u nich tyto příznaky objeví.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji uváděné nežádoucí účinky během klinických studií s pírifenidone o dávce 2403 mg/den v porovnání s placebem, v uvedeném pořadí, byly nauzea (32,4 % oproti 12,2 %), vyrážka (26,2 % oproti 7,7 %), průjem (18,8 % oproti 14,4 %), únava (18,5 % oproti 10,4 %), dyspepsie (16,1 % oproti 5,0 %), snížená chuť k jídlu (20,7 % oproti 8,0 %), bolest hlavy (10,1 % oproti 7,7 %) a fotosenzitivní reakce (9,3 % oproti 1,1 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnost pírifenidonu byla hodnocena v klinických studiích, které zahrnovaly 1650 dobrovolníků a pacientů. V otevřených klinických studiích bylo hodnoceno více než 170 pacientů po dobu delší než pět let a někteří až po dobu 10 let.

Tabulka 1 ukazuje hlášené nežádoucí účinky s četností ≥ 2 % u 623 pacientů užívajících pírifenidon při doporučeném dávkování 2403 mg/den v rámci tří poolovaných klíčových studií fáze 3.

Nežádoucí účinky po uvedení na trh jsou rovněž vyjmenovány v tabulce 1. Nežádoucí účinky jsou vyjmenovány po třídách orgánových systémů a v každé skupině četnosti [Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit)] jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky rozdělené podle tříd orgánových systémů a frekvence podle databáze MedDRA	
Infekce a infestace	
Velmi časté	Infekce horních cest dýchacích
Časté	Infekce močových cest
Poruchy krve a lymfatického systému	
Méně časté	Agranulocytóza ¹

Poruchy imunitního systému	
Méně časté	Angioedém ¹
Není známo	Anafylaxe ¹
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Úbytek tělesné hmotnosti; snížená chuť k jídlu
Méně časté	Hyponatremie ¹
Psychiatrické poruchy	
Velmi časté	Insomnie
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Bolest hlavy; závratě
Časté	Somnolence; dysgeuzie; letargie
Cévní poruchy	
Časté	Návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté	Dyspnoe; kašel
Časté	Produktivní kašel
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Dyspepsie; nauzea; průjem; refluxní choroba jícnu; zvracení; zácpa
Časté	Distenze břicha; nepříjemné pocity v krajině břišní; bolest břicha; bolest v horní oblasti břicha; žaludeční obtíže; gastritida; plynatost
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté	Zvýšená hladina ALT; zvýšená hladina AST; zvýšená hladina gama-glutamyl transferázy
Méně časté	Zvýšená hladina celkového bilirubinu v séru v kombinaci se zvýšením ALT a AST ¹ ; lékové poškození jater ²
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté	Vyrážka
Časté	Fotosenzitivní reakce; svědění; erytém; suchá pokožka; erytematózní vyrážka; makulární vyrážka; svědivá vyrážka
Není známo	Stevensův-Johnsonův syndrom ¹ ; toxická epidermální nekrolýza ¹
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté	Artralgie
Časté	Myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	Únava
Časté	Astenie; bolest na hrudi, která není srdečního původu
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Časté	Spálení od slunce

1. Zjištěno při sledování po uvedení přípravku na trh
2. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy závažného polékového poškození jater včetně fatálních případů (viz body 4.3, 4.4).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Snížená chuť k jídlu

Případy snížené chuti k jídlu z pivotních klinických hodnocení byly snadno zvládnutelné a obecně nebyly spojeny s významnými následky. Méně často byly případy snížené chuti k jídlu spojeny s významným úbytkem tělesné hmotnosti a vyžadovaly lékařský zásah.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Klinické zkušenosti s předávkováním jsou omezené. Zdravým dospělým dobrovolníkům se během dvanáctidenního období zvyšování dávky podávaly opakované dávky pirfenidonu až po celkovou dávku 4806 mg/den podávanou jako šest tobolek o síle 267 mg třikrát denně. Nežádoucí účinky byly mírné, dočasné a odpovídaly nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkům u pirfenidonu.

V případě podezření na předávkování má být poskytnuta podpůrná lékařská péče včetně sledování fyziologických funkcí a pečlivého dohledu nad klinickým stavem pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, jiná imunosupresiva, ATC kód: L04AX05.

Mechanismus účinku pirfenidonu dosud nebyl plně stanoven. Stávající údaje však nasvědčují tomu, že pirfenidon uplatňuje jak antifibrotické, tak protizánětlivé vlastnosti v mnoha systémech *in vitro* a na zvířecích modelech plicní fibrózy (fibrózy vyvolané bleomycinem a transplantací).

Onemocnění IPF je chronická fibrózní a zánětlivá plicní choroba, která je ovlivněna syntézou a uvolňováním prozánětlivých cytokinů včetně tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α) a interleukinu-1 beta (IL-1 β), přičemž pirfenidon prokázal schopnost snížit nahromadění zánětlivých buněk v reakci na různé stimuly.

Pirfenidon tlumí proliferaci fibroblastů, tvorbu proteinů spojených s fibrózou a cytokinů a zvýšenou biosyntézu a akumulaci extracelulární matrix v reakci na cytokinové růstové faktory, jako je např. transformující růstový faktor beta (TGF- β) a lidský destičkový růstový faktor (PDGF).

Klinická účinnost

Klinická účinnost pirfenidonu byla studována ve čtyřech multicentrických, randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 u pacientů s onemocněním IPF. Tři ze studií (PIPF-004, PIPF-006 a PIPF-016) fáze 3 byly mezinárodní a jedna (SP3) byla provedena v Japonsku.

Studie PIPF-004 a PIPF-006 porovnávaly léčbu pirfenidonem v dávce 2403 mg/den s placebem. Tyto studie měly, až na malé výjimky zahrnující skupinu se středním dávkováním (1197 mg/den) ve studii PIPF-004, téměř shodné provedení. V obou studiích se přípravek podával třikrát denně po dobu nejméně 72 týdnů. Primárním cílovým parametrem byla v obou studiích změna procentuální

předpokládané usilovné vitální kapacity plic (FVC, Forced Vital Capacity) v 72. týdnu oproti výchozí hodnotě.

Ve studii PIPF-004 se u pacientů užívajících pirfenidon (n = 174) v 72. týdnu významně zmenšil pokles procentuální předpokládané FVC z výchozích hodnot ve srovnání s pacienty, kteří užívali placebo (n = 174, p = 0,001, analýza ANCOVA). Léčba pirfenidonom také významně zmenšila pokles procentuální předpokládané FVC z výchozích hodnot ve 24. týdnu (p = 0,014), 36. týdnu (p < 0,001), 48. týdnu (p < 0,001), a 60. týdnu (p < 0,001). V 72. týdnu byl u 20 % pacientů užívajících pirfenidon pozorován pokles procentuální předpokládané FVC z výchozích hodnot ≥ 10 % (prahová hodnota udávající riziko mortality u onemocnění IPF) v porovnání s 35 % pacientů užívajících placebo (tabulka 2).

Tabulka 2 Vyhodnocení změny procentuální předpokládané FVC z výchozích hodnot v 72. týdnu ve studii PIPF-004, podle kategorií		
	pirfenidon 2403 mg/den (n = 174)	placebo (n = 174)
Pokles ≥ 10 % nebo smrt nebo transplantace plic	35 (20 %)	60 (34 %)
Pokles menší než 10 %	97 (56 %)	90 (52 %)
Bez poklesu (změna FVC > 0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)

Ačkoliv podle předem specifikované analýzy ANCOVA nebyl mezi pacienty užívajícími pirfenidon v porovnání s pacienty na placebo v 72. týdnu žádný rozdíl ve změně dosažené vzdálenosti v šestiminutovém testu chůze (6MWT) oproti výchozím hodnotám, v analýze *ad hoc* vykazovalo 37 % pacientů užívajících pirfenidon pokles v dosažené vzdálenosti ≥ 50 m v porovnání se 47 % pacientů užívajících placebo v PIPF-004.

Ve studii PIPF-006 léčba pirfenidonom ve srovnání s placebem nezmenšila v 72. týdnu pokles procentuální předpokládané FVC z výchozích hodnot. Léčba pirfenidonom však významně zmenšila pokles procentuální předpokládané FVC oproti výchozí hodnotě ve 24. týdnu (p = 0,014), 36. týdnu (p < 0,001) a 48. týdnu (p < 0,001). V 72. týdnu byl pozorován pokles hodnoty FVC ≥ 10 % u 23 % pacientů užívajících pirfenidon a u 27 % pacientů užívajících placebo (tabulka 3).

Tabulka 3 Vyhodnocení změny procentuální předpokládané FVC z výchozích hodnot v 72. týdnu ve studii PIPF-006, podle kategorií		
	pirfenidon 2403 mg/den (n = 171)	placebo (n = 173)
Pokles ≥ 10 % nebo smrt nebo transplantace plic	39 (23 %)	46 (27 %)
Pokles menší než 10 %	88 (52 %)	89 (51 %)
Bez poklesu (změna FVC > 0 %)	44 (26 %)	38 (22 %)

Pokles dosažené vzdálenosti v šestiminutovém testu chůze v 72. týdnu oproti výchozí hodnotě se ve studii PIPF-006 v porovnání s placebem významně zmenšil (p < 0,001, analýza ANCOVA). Kromě toho v analýze *ad hoc* vykazovalo 33 % pacientů užívajících pirfenidon pokles v dosažené vzdálenosti ≥ 50 m v porovnání se 47 % pacientů užívajících placebo ve studii PIPF-006.

V souhrnné analýze přežití ve studiích PIPF-004 a PIPF-006 činila u skupiny užívající pirfenidon v dávce 2403 mg/den úmrtnost 7,8 %, v porovnání s 9,8 % úmrtností u skupiny užívající placebo (HR 0,77 [95 % CI, 0,47–1,28]).

Ve studii PIPF-016 bylo provedeno porovnání léčby pirfenidonom v dávce 2403 mg/den oproti placebo. Léčba byla podávána třikrát denně po dobu 52 týdnů. Primárním cílovým parametrem byla změna FVC v procentech předpokládané hodnoty od výchozího stavu do týdne 52. Celkem u 555 pacientů byl medián výchozí FVC v procentech předpokládané hodnoty 68 % (rozmezí: 48–91 %) a

%DL_{CO} 42 % (rozmezí: 27–170 %). Dvě procenta pacientů měla ve výchozím stavu FVC v procentech předpokládané hodnoty pod 50 % a 21 % pacientů mělo DL_{CO} v procentech předpokládané hodnoty pod 35 %.

Ve studii PIPF-016 byl pokles FVC v procentech předpokládané hodnoty od výchozího stavu do týdne 52 významně redukován u pacientů, kteří dostávali pirfenidon (n = 278) v porovnání s pacienty na placebo (n = 277; p < 0,000001, analýza ANCOVA). Léčba pirfenidonem rovněž významně omezila pokles FVC v procentech předpokládané hodnoty od výchozího stavu do týdne 13 (p < 0,000001), 26 (p < 0,000001) a 39 (p = 0,000002). V týdnu 52 byl pozorován pokles FVC v procentech předpokládané hodnoty od výchozího stavu o ≥ 10 % nebo úmrtí u 17 % pacientů léčených pirfenidonem v porovnání s 32 % pacientů na placebo (tabulka 4).

Tabulka 4 Posouzení změny FVC v procentech předpokládané hodnoty od výchozího stavu do týdne 52 ve studii PIPF-016 podle kategorií		
	pirfenidon 2403 mg/den (n = 278)	placebo (n = 277)
Pokles o ≥ 10 % nebo úmrtí	46 (17 %)	88 (32 %)
Pokles o méně než 10 %	169 (61 %)	162 (58 %)
Bez poklesu (změna FVC > 0 %)	63 (23 %)	27 (10 %)

Pokles dosažené vzdálenosti v šestiminutovém testu chůze od výchozího stavu do týdne 52 byl významně omezen u pacientů na pirfenidonu v porovnání s pacienty na placebo ve studii PIPF-016 (p = 0,036, analýza ANCOVA); 26 % pacientů užívajících pirfenidon vykázalo pokles ≥ 50 m v šestiminutovém testu chůze v porovnání s 36 % pacientů na placebo.

V předem specifikované souhrnné analýze studií PIPF-016, PIPF-004 a PIPF-006 v měsíci 12 byla mortalita ze všech příčin významně nižší ve skupině léčené pirfenidonem v dávce 2403 mg/den (3,5 %, 22 ze 623 pacientů) v porovnání se skupinou na placebo (6,7 %, 42 ze 624 pacientů), což znamená snížení rizika mortality ze všech příčin během prvních 12 měsíců o 48 % (HR 0,52 [95% CI, 0,31–0,87], p = 0,0107, log-rank test).

Studie (SP3), provedená u japonských pacientů, porovnávala pirfenidon v dávce 1800 mg/den (srovnatelná s dávkou 2403 mg/den u populace Spojených států amerických a Evropy v přepočtu na hmotnost) s placebem (n = 110, n = 109, v tomto pořadí). Léčba pirfenidonem významně zmenšila střední pokles vitální kapacity plic (VC) v 52. týdnu (primární cílový bod) v porovnání s placebem (- 0,09±0,02 l oproti -0,16±0,02 l v tomto pořadí, p = 0,042).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s pirfenidonem u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci IPF (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Podání pirfenidonu tobolky s jídlem vede k velkému snížení hodnoty C_{max} (o 50 %) a menšímu účinku na hodnotu AUC v porovnání s užitím nalačno. Po perorálním podání jednotlivé dávky 801 mg zdravým dobrovolníkům staršího věku (věk 50–66 let) s jídlem se rychlost absorpce pirfenidonu snížila, zatímco hodnota AUC činila 80–85 % hodnoty AUC pozorované při podání přípravku nalačno. Bioekvivalence byla demonstrována při podání nalačno, pro porovnání jedné 801 mg tablety se třemi 267 mg tobolkami. Tableta 801 mg splnila kritéria bioekvivalence na základě AUC měření v porovnání s tobolkami při podání s jídlem, zatímco 90% interval spolehlivosti pro hodnoty C_{max} (108,26 % - 125,60 %) mírně přesáhl horní hranici standardního limitu bioekvivalence (90% interval spolehlivosti: 80%-125%). Vliv jídla na AUC perorálního pirfenidonu byl konzistentní, v porovnání mezi podáním tablety nebo tobolky. Na základě porovnání stavu na lačno při podávání obou forem s jídlem bylo zjištěno, že jídlo snižuje C_{max} pirfenidonu, tablety pirfenidonu snižují C_{max} o něco méně (o

40 %) než tobolky pirfenidonu (o 50 %). U osob, které užívaly přípravek s jídlem, byl pozorován nižší výskyt nežádoucích účinků (nauzea a závratě) v porovnání se skupinou, které byl přípravek podán nalačno. Proto se doporučuje podávat pirfenidon s jídlem, aby se snížil výskyt nevolnosti a závratí.

Absolutní biologická dostupnost pirfenidonu nebyla u lidí stanovena.

Distribuce

Pirfenidon se váže na lidské plazmatické proteiny, přednostně na sérový albumin. Celkové střední hodnoty podílu navázané frakce se pohybovaly v rozmezí 50 % až 58 % u koncentrací pozorovaných v klinických studiích (1 až 100 µg/ml). Průměrný zdánlivý distribuční objem při rovnovážném stavu je při perorálním podání přibližně 70 l, což ukazuje na velmi malou distribuci pirfenidonu do tkání.

Biotransformace

Přibližně 70–80 % pirfenidonu je metabolizováno enzymem CYP1A2 s menším přispěním dalších izoenzymů CYP včetně CYP2C9, 2C19, 2D6 a 2E1. Data *in vitro* naznačují určité farmakologicky relevantní působení hlavního metabolitu (5-karboxy-pirfenidonu) při koncentracích vyšších než maximální plazmatické koncentrace u pacientů s IPF. To může být klinicky relevantní u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin, kdy je zvýšena plazmatická expozice 5-karboxy-pirfenidonu.

Eliminace

Clearance po perorálním podání pirfenidonu se zdá být mírně saturovatelná. Při studii s více různými dávkami u zdravých dobrovolníků staršího věku, ve které se dávky pohybovaly v rozmezí od 267 mg do 1335 mg třikrát denně, se při dávkách vyšších než 801 mg třikrát denně snížila hodnota clearance o přibližně 25 %. Průměrný zdánlivý terminální eliminační poločas činil po podání jednotlivé dávky pirfenidonu u zdravých dospělých staršího věku přibližně 2,4 hodiny. Přibližně 80 % perorálně podané dávky pirfenidonu je vyloučeno v moči během 24 hodin od podání. Většina (>95 %) pirfenidonu se vyloučí ve formě metabolitu 5-karboxy-pirfenidonu a méně než 1 % pirfenidonu je vyloučeno v moči v nezměněné formě.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

Farmakokinetika pirfenidonu a jeho metabolitu 5-karboxy-pirfenidonu se porovnávala mezi pacienty se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B) a pacienty s normální funkcí jater. Výsledky ukázaly, že u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater vzrostla expozice pirfenidonu v průměru o 60 % po podání jednotlivé dávky 801 mg pirfenidonu (3 x 267 mg tobolka).

Pirfenidon se má u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater používat obezřetně a pacienti mají být pečlivě sledováni s ohledem na příznaky toxicity, zejména pokud současně užívají známý inhibitor enzymu CYP1A2 (viz body 4.2 a 4.4). Pirfenidon je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a s terminálním onemocněním jater (viz body 4.2 a 4.3).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice pirfenidonu oproti jedincům s normální funkcí ledvin. Původní látka je metabolizována převážně na 5-karboxy-pirfenidon. Průměrná hodnota (SD) $AUC_{0-\infty}$ 5-karboxy-pirfenidonu byla významně vyšší u skupin se středně těžkou ($p = 0,009$) a těžkou ($p < 0,0001$) poruchou funkce ledvin než u skupiny s normální funkcí ledvin; 100 (26,3) mg•h/l a 168 (67,4 mg•h/l ve srovnání s 28,7 (4,99) mg•h/l.

Stupeň poruchy funkce ledvin	Statistika	$AUC_{0-\infty}$ (mg•hr/l)	
		pirfenidon	5-karboxy-pirfenidon
normální n = 6	Průměr (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Medián (25.–	42,0 (33,1–	30,8 (24,1–32,1)

	75.)	55,6)	
lehká n = 6	Průměr (SD) Medián (25.– 75.)	59,1 (21,5) 51,6 (43,7– 80,3)	49,3 ^a (14,6) 43,0 (38,8–56,8)
středně těžká n = 6	Průměr (SD) Medián (25.– 75.)	63,5 (19,5) 66,7 (47,7– 76,7)	100 ^b (26,3) 96,3 (75,2–123)
těžká n = 6	Průměr (SD) Medián (25.– 75.)	46,7 (10,9) 49,4 (40,7– 55,8)	168 ^c (67,4) 150 (123–248)

AUC_{0-∞} = oblast pod křivkou koncentrace v čase od času nula do nekonečna

^ap-hodnota oproti normálu = 1,00 (párové porovnání Bonferroniho testem)

^bp-hodnota oproti normálu = 0,009 (párové porovnání Bonferroniho testem)

^cp-hodnota oproti normálu < 0,0001 (párové porovnání Bonferroniho testem)

Expozice 5-karboxy-pirfenidonu se u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin zvyšuje 3,5násobně nebo i vícenásobně. Klinicky relevantní farmakodynamická aktivita metabolitu u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin nemůže být vyloučena. U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin, kteří užívají pirfenidon, není třeba dávku upravovat. Pirfenidon se má používat s opatrností u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) nebo s terminálním onemocněním ledvin vyžadujícím dialýzu je použití pirfenidonu kontraindikováno (viz body 4.2 a 4.3).

Populační farmakokinetické analýzy ze 4 studií zdravých jedinců nebo jedinců s poruchou funkce ledvin a z jedné studie pacientů s onemocněním IPF neprokázaly žádný klinicky relevantní vliv věku, pohlaví nebo tělesného vzrůstu na farmakokinetiku pirfenidonu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání byl pozorován přírůstek hmotnosti jater u myši, potkanů a psů, často doprovázený centrilobulární hypertrofií jater. Po skončení léčby byl pozorován návrat do původního stavu (reverzibilita). Ve studiích kancerogenity prováděných u potkanů a myši byl pozorován zvýšený výskyt nádorů jater. Tyto jaterní nálezy odpovídají indukci jaterních mikrozomálních enzymů, což je účinek, který nebyl u pacientů užívajících pirfenidon pozorován. Tyto nálezy se nepovažují za relevantní u lidí.

U samic potkanů byl pozorován statisticky významný nárůst počtu nádorů dělohy po podání dávky 1500 mg/kg/den, která je 37krát vyšší než lidská dávka 2403 mg/den. Výsledky mechanistických studií ukazují, že výskyt nádorů dělohy pravděpodobně souvisí s chronickou nerovnováhou pohlavních hormonů zprostředkovanou dopaminem, na které se podílí druhově specifický endokrinní mechanismus u potkanů, který se u člověka nevyskytuje.

Studie reprodukční toxicity neprokázaly u potkanů žádné nežádoucí účinky na samčí ani samičí fertilitu a postnatální vývoj mláďat a nebyly nalezeny ani důkazy teratogenního působení u potkanů (1000 mg/kg/den) ani králíků (300 mg/kg/den). U zvířat dochází k přenosu pirfenidonu a/nebo jeho metabolitů placentou a k potenciálnímu hromadění pirfenidonu a/nebo jeho metabolitů v plodové vodě. Samice potkanů vykazovaly při vysokých dávkách (≥450 mg/kg/den) prodloužení estrického cyklu a častý výskyt nepravidelného cyklu. Při vysokých dávkách přípravku (≥1000 mg/kg/den) docházelo u samic potkanů k prodloužení doby gestace a snížení životaschopnosti plodu. Studie u laktujících samic potkanů ukazují, že pirfenidon a/nebo jeho metabolity se vylučují v mléce a může dojít k jejich nahromadění v mléce.

Pirfenidon nevykazoval žádné mutagenní ani genotoxické působení v rámci série standardních testů a

nebyl mutagenní při testování po expozici UV záření. Při testování po expozici UV záření byl pirfenidon pozitivní ve stanovení fotoklastogenních účinků u plicních buněk čínských křečků.

U morčat byla po perorálním podání pirfenidonu a expozici UVA/UVB záření zaznamenána fototoxicita a podráždění. Závažnost fototoxických lézí byla snížena nanesením opalovacího krému.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mannitol (E 421)
Sodná sůl kroskarmelózy
Povidon
Mikrokrytalická celulóza (E 460)
Kolooidní bezvodý oxid křemičitý
Natrium-stearylfumarát

Potahová vrstva

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E 1203)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol (E 1521)
Mastek (E 553b)

Tableta 267 mg

Žlutý oxid železitý (E 172)

Tableta 534 mg

Hlinitý lak oranžové žluti (E 110)

Tableta 801 mg

Červený oxid železitý (E 172)
Černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní opatření pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílá neprůhledná lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s dětským bezpečnostním uzávěrem a pojistným polypropylenovým šroubovacím uzávěrem nebo bílý neprůhledný PVC/PE/PCTFE hliníkový blistr.

Velikosti balení

Potahované tablety 267 mg

Lahvička

1 lahvička obsahující 90 potahovaných tablet

Blistr

63 potahovaných tablet (3 blistry, každý obsahující 21 potahovaných tablet)

252 potahovaných tablet (12 blisterů, každý obsahující 21 potahovaných tablet)

63 x 1 potahovaná tableta (3 perforované jednodávkové blistry, každý obsahující 21 potahovaných tablet)

252 x 1 potahovaná tableta (12 perforovaných jednodávkových blisterů, každý obsahující 21 potahovaných tablet)

Potahované tablety 534 mg

252 potahovaných tablet (12 blisterů, každý obsahující 21 potahovaných tablet)

252 x 1 potahovaných tablet (12 perforovaných jednodávkových blisterů, každý obsahující 21 potahovaných tablet)

Potahované tablety 801 mg

Lahvička

1 lahvička obsahující 90 potahovaných tablet

Blistr

63 potahované tablety (3 blistry, každý obsahující 21 potahovaných tablet)

84 potahované tablety (4 blistry, každý obsahující 21 potahovaných tablet)

252 potahované tablety (12 blisterů, každý obsahující 21 potahovaných tablet)

63 x 1 potahovaná tableta (3 perforované jednodávkové blistry, každý obsahující 21 potahovaných tablet)

84 x 1 potahovaná tableta (4 perforované jednodávkové blistry, každý obsahující 21 potahovaných tablet)

252 x 1 potahovaná tableta (12 perforovaných jednodávkových blisterů, každý obsahující 21 potahovaných tablet)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ 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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. června 2022

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby při zavádění přípravku pirfenidonum všichni lékaři, u nichž se očekává, že budou přípravek předepisovat, obdrželi informační balíček obsahující následující:

- souhrn údajů o přípravku (SmPC),
- informace pro lékaře (kontrolní seznam týkající se bezpečnosti),
- informace pro pacienta (PIL).

Kontrolní seznam týkající se bezpečnosti pirfenidonu má obsahovat tyto klíčové informace ohledně funkce jater, polékového poškození jater a fotosenzitivity:

Jaterní funkce, polékové poškození jater

- Pirfenidon je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a s terminálním onemocněním jater.
- Během léčby pirfenidonom se může objevit zvýšení hladin sérových transamináz.
- Před zahájením léčby pirfenidonom je třeba provést testy jaterních funkcí a poté je v pravidelných intervalech opakovat.
- Je třeba pečlivě sledovat pacienty, u kterých dojde ke zvýšení hladin jaterních enzymů, a náležitě u nich upravit dávkování nebo léčbu přerušit.
- Okamžité klinické zhodnocení a testy jaterních funkcí u pacientů, u kterých se vyvinou známky nebo příznaky poškození jater.

Fotosenzitivita

- Je třeba sdělit pacientům, že užívání pirfenidonu je spojováno s výskytem fotosenzitivních reakcí a že je nutné přijmout preventivní opatření.
- Pacientům je nutno doporučit, aby se nevystavovali nebo omezili vystavování se přímému slunečnímu záření (včetně solárních/UV lamp).
- Je třeba poučit pacienty, aby každý den používali ochranný krém, nosili oděv chránící před slunečním zářením a neužívali jiné léky, o nichž je známo, že způsobují fotosenzitivitu.

Informace pro předepisující lékaře je mají vést k tomu, aby hlásili závažné nežádoucí účinky a klinicky významné nežádoucí účinky vyžadující zvláštní pozornost včetně:

- fotosenzitivních reakcí a kožních vyrážek,
- abnormálních hodnot jaterních testů,
- polékového poškození jater,
- jakýchkoli dalších významných nežádoucích účinků podle uvážení předepisujícího lékaře.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pirfenidone axunio 267 mg potahované tablety

pirfenidon

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 267 mg pirfenidonu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Blistr

63 potahovaných tablet

252 potahovaných tablet

63 x 1 potahovaná tableta

252 x 1 potahovaná tableta

Lahvička

90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/22/1655/002 63 potahovaných tablet
EU/1/22/1655/003 63 x 1 potahovaná tableta
EU/1/22/1655/004 252 potahovaných tablet
EU/1/22/1655/011 252 x 1 potahovaná tableta
EU/1/22/1655/001 90 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pirfenidone axunio 267 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTROVÝCH STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pirfenidone axunio 267 mg potahované tablety

pirfenidon

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

axunio Pharma GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

ŠTÍTEK – LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pirfenidone axunio 267 mg potahované tablety

pirfenidon

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 267 mg pirfenidonu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/22/1655/001 90 film-coated tablets

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pirfenidone axunio 534 mg potahované tablety

pirfenidon

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 534 mg.pirfenidonu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje azobarvivo.

Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

252 potahovaných tablet

252 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/22/1655/005 252 potahovaných tablet
EU/1/22/1655/006 252 x 1 potahovaná tableta

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pirfenidone axunio 534 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTROVÝCH STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pirfenidone axunio 534 mg potahované tablety

pirfenidon

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

axunio Pharma GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pirfenidone axunio 801 mg potahované tablety

pirfenidonu

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 801 mg.pirfenidonu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Blistr

63 potahovaných tablet

84 potahovaných tablet

252 potahovaných tablet

63x1 potahovaná tableta

84x1 potahovaná tableta

252x1 potahovaná tableta

Lahvička

90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/22/1655/008 63 potahovaných tablet
EU/1/22/1655/009 84 potahovaných tablet
EU/1/22/1655/010 252 potahovaných tablet
EU/1/22/1655/012 63 x 1 potahovaná tableta
EU/1/22/1655/013 84 x 1 potahovaná tableta
EU/1/22/1655/014 252 x 1 potahovaná tableta
EU/1/22/1655/007 90 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Pirfenidone axunio 801 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTROVÝCH STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pirfenidone axunio 801 mg potahované tablety

pirfenidon

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

axunio Pharma GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

ŠTÍTEK – LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pirfenidone axunio 801 mg potahované tablety

pirfenidon

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 801 mg pirfenidonu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/22/1655/007 90 film-coated tablets

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Pirfenidone axunio 267 mg potahované tablety

Pirfenidone axunio 534 mg potahované tablety

Pirfenidone axunio 801 mg potahované tablety

pirfenidon

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Pirfenidone axunio a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pirfenidone axunio užívat
3. Jak se přípravek Pirfenidone axunio užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Pirfenidone axunio uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Pirfenidone axunio a k čemu se používá

Přípravek Pirfenidone axunio obsahuje léčivou látku pirfenidon a používá se k léčbě mírné až středně závažné idiopatické plicní fibrózy (IPF) u dospělých.

IPF je onemocnění, při kterém tkáň ve Vašich plicích časem oteče a zjizví se, což následně vede k potížím při hlubokém dýchání. Vaše plíce pak nemohou správně pracovat. Přípravek Pirfenidone axunio omezuje tvorbu jizev a otoku v plicích a pomáhá Vám lépe dýchat.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pirfenidone axunio užívat

Neužívejte přípravek Pirfenidone axunio:

- jestliže jste alergický(á) na pirfenidon nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže jste již měl(a) angioedém v souvislosti s pirfenidonem včetně příznaků, jako je otok obličeje, rtů a/nebo jazyka, který může být spojen s dýchacími obtížemi nebo sípáním,
- jestliže užíváte léčivý přípravek fluvoxamin (užívá se k léčbě deprese a obsesivně-kompulzivní poruchy [OCD]),
- pokud máte závažné nebo terminální onemocnění jater,
- pokud máte závažné nebo terminální onemocnění ledvin vyžadující dialýzu.

Jestliže se Vás týká jakákoliv z výše uvedených podmínek, neužívejte přípravek Pirfenidone axunio. Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Pirfenidone axunio se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem

- Při užívání přípravku Pirfenidone axunio se můžete stát citlivější na sluneční záření

(fotosenzitivní reakce). Během užívání přípravku Pirfenidone axunio se vyhněte slunci (včetně solárních lamp). Každý den používejte ochranný krém a zahalujte si paže, nohy a hlavu, abyste se co nejméně vystavoval(a) slunečnímu záření (viz bod 4: Možné nežádoucí účinky).

- Neměl(a) byste užívat další léčivé přípravky, jako např. tetracyklinová antibiotika (např. doxycyklin), které mohou zvyšovat Vaši citlivost na sluneční záření.
- Měl(a) byste informovat svého lékaře, pokud máte onemocnění ledvin.
- Měl(a) byste informovat svého lékaře, pokud máte lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater.
- Měl(a) byste před léčbou přípravkem Pirfenidone axunio a během ní přestat kouřit. Kouření cigaret může snížit účinek přípravku Pirfenidone axunio.
- Přípravek Pirfenidone axunio může způsobovat závratě a únavu. Jestliže se máte účastnit činností, které vyžadují bdělost a koordinaci, buďte opatrný(á).
- Přípravek Pirfenidone axunio může způsobit úbytek tělesné hmotnosti. Váš lékař bude v průběhu užívání tohoto léčivého přípravku sledovat Vaši tělesnou hmotnost.
- V souvislosti s léčbou pirfenidonem byly hlášeny Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza. Přestaňte užívat přípravek Pirfenidone axunio a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud si všimnete některého z příznaků souvisejících s těmito závažnými kožními reakcemi, které jsou popsány v bodu 4.

Přípravek Pirfenidone axunio může způsobit závažné poškození jater a některé případy končily úmrtím. Před zahájením léčby přípravkem Pirfenidone axunio budete muset podstoupit krevní testy a poté je opakovat každý měsíc v průběhu prvních 6 měsíců a následně každé 3 měsíce, aby se zkontrolovalo, zda Vaše játra pracují správně. Je důležité podstupovat tyto pravidelné krevní testy po celou dobu užívání přípravku Pirfenidone axunio.

Děti a dospívající

Nepodávejte přípravek Pirfenidone axunio dětem a dospívajícím mladším 18 let.

Další léčivé přípravky a Pirfenidone axunio

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Je to obzvlášť důležité, pokud užíváte následující léčivé přípravky, neboť ty mohou změnit účinek přípravku Pirfenidone axunio.

Léčivé přípravky, které mohou zhoršit nežádoucí účinky přípravku Pirfenidone axunio:

- enoxacin (druh antibiotika),
- ciprofloxacin (druh antibiotika),
- amiodaron (užívá se k léčbě některých srdečních onemocnění),
- propafenon (užívá se k léčbě některých srdečních onemocnění),
- fluvoxamin (užívá se k léčbě deprese a obsedantně-kompulzivní poruchy (OCD)).

Léčivé přípravky, které mohou snížit účinnost přípravku Pirfenidone axunio:

- omeprazol (používá se například k léčbě zažívacích potíží a refluxní choroby jícnu),
- rifampicin (druh antibiotika).

Přípravek Pirfenidone axunio s jídlem a pitím

Nepijte šťávu (džus) z grapefruitu, pokud užíváte tento léčivý přípravek. Grapefruit může přípravek Pirfenidone axunio bránit ve správném působení.

Těhotenství a kojení

Z preventivních důvodů je doporučováno neužívat léčivý přípravek Pirfenidone axunio, pokud jste těhotná, plánujete těhotenství nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná, jelikož možné riziko pro nenarozené dítě není známé.

Pokud kojíte nebo plánujete kojit, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka předtím, než začnete přípravek Pirfenidone axunio užívat. Jelikož není známo, zda přípravek Pirfenidone axunio přechází do mateřského mléka, Váš lékař s Vámi probere rizika a přínosy spojené s užíváním tohoto

přípravku během kojení, pokud se rozhodnete kojít.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříd'te dopravní prostředek ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, pokud máte po užití přípravku Pirfenidone axunio závratě nebo se cítíte unavený(á).

Pirfenidone axunio obsahuje sodík

Pirfenidone axunio obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Pirfenidone axunio 534 mg potahované tablety obsahuje azobarviva

Pirfenidone axunio může způsobit alergické reakce.

3. Jak se přípravek Pirfenidone axunio užívá

Léčba přípravkem Pirfenidone axunio má být zahájena a vedena pod dohledem odborného lékaře, který má zkušenosti v diagnostice a léčbě idiopatické plicní fibrózy.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Svůj léčivý přípravek obvykle obdržíte v postupně se zvyšujících dávkách, jak je uvedeno dále:

- prvních 7 dnů užívejte dávku 267 mg (1 žlutá tableta), třikrát denně s jídlem (celkem 801 mg/den),
- od 8. do 14. dne užívejte dávku 534 mg (2 žluté tablety nebo 1 oranžová tableta), třikrát denně s jídlem (celkem 1 602 mg/den),
- od 15. dne (udržovací dávka) užívejte dávku 801 mg (3 žluté tablety nebo 1 hnědou tabletu), třikrát denně s jídlem (celkem 2 403 mg/den).

Doporučená denní udržovací dávka přípravku Pirfenidone axunio je 801 mg (3 žluté tablety nebo 1 hnědá tableta) třikrát denně s jídlem, což činí celkem 2403 mg/den.

Spolkněte tablety celé a zapijte je vodou, během jídla nebo po jídle, abyste snížili riziko nežádoucích účinků, jako je nauzea (pocit na zvracení) a závratě. Pokud příznaky přetrvávají, navštivte svého lékaře.

Snížení dávkování kvůli nežádoucím účinkům

Pokud trpíte nežádoucími účinky, jako jsou například žaludeční potíže, jakékoli kožní reakce na sluneční záření nebo na solární lampy či významné změny hodnot Vašich jaterních enzymů, Váš lékař Vám může snížit dávku přípravku.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Pirfenidone axunio, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) více tablet, než jste měl(a), okamžitě kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo nejbližší nemocniční pohotovost a vezměte léčivý přípravek s sebou.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Pirfenidone axunio

Pokud si zapomenete vzít dávku, vezměte si ji, jakmile si vzpomenete. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Dodržte alespoň tříhodinový odstup mezi jednotlivými dávkami. Neužívejte více tablet, než je Vaše denní dávka předepsaná lékařem.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Pirfenidone axunio

V některých situacích může Váš lékař doporučit, abyste přestal(a) užívat přípravek Pirfenidone axunio. Pokud musíte z jakéhokoliv důvodu přestat užívat přípravek Pirfenidone axunio na více než 14 po sobě jdoucích dní, zahájí Váš lékař léčbu znovu na dávce 267 mg třikrát denně, přičemž postupně bude dávkování zvyšovat až na 801 mg třikrát denně.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přestaňte užívat přípravek Pirfenidone axunio a okamžitě oznamte svému lékaři

- Pokud se u Vás vyskytne otok obličeje, rtů a/nebo jazyka, svědění, kopřivka, dechové potíže nebo sípavý dech nebo pocit na omdlení, jedná se o známky angioedému, závažné alergické reakce nebo anafylaxe.
- Pokud se u Vás vyskytne zažloutnutí očí nebo kůže či tmavá moč, případně spolu se svěděním kůže, bolestí v pravé horní části břicha, nechutenstvím, krvácením nebo snadnější tvorbou modřin než obvykle nebo pocitem únavy. Mohou to být známky abnormální funkce jater a mohou naznačovat poškození jater, což je méně častý nežádoucí účinek přípravku Pirfenidone axunio.
- Pokud se u Vás objeví načervenalé nevyvýšené nebo kruhové skvrny na trupu, často s puchýři uprostřed, olupování kůže, vředy v ústech, hrdle, nosu, pohlavních orgánech a očích. Těmto závažným kožním vyrážkám může předcházet horečka a příznaky podobné chřipce. Tyto známky a příznaky mohou naznačovat Stevensův-Johnsonův syndrom nebo toxickou epidermální nekrolýzu.

Další nežádoucí účinky mohou zahrnovat

Obraťte se na svého lékaře, pokud se u Vás objeví jakékoli nežádoucí účinky.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- infekce krku nebo dýchacích cest vedoucích do plic a/nebo sinusitida (zánět dutin)
- pocit na zvracení (nauzea)
- žaludeční problémy, jako je reflux kyselin, zvracení a pocit zácpy
- průjem
- trávicí nebo žaludeční potíže
- úbytek tělesné hmotnosti
- snížená chuť k jídlu
- potíže se spánkem
- únava
- závrať
- bolest hlavy
- dušnost
- kašel
- bolest kloubů.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- infekce močového měchýře
- pocit ospalosti
- změny ve vnímání chuti
- návaly horka
- žaludeční problémy, jako je pocit nadmutosti, bolest břicha a nepříjemné pocity v břiše, pálení žáhy a plynatost
- krevní testy mohou ukazovat zvýšené hladiny jaterních enzymů
- kožní reakce po pobytu na slunci nebo po použití slunečních lamp
- kožní problémy, jako je svědění kůže, začervenání kůže nebo červená kůže, suchá kůže, kožní vyrážka
- svalová bolest
- pocit slabosti nebo pocit nedostatku energie
- bolest na hrudi
- spálení sluncem.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- nízké hodnoty sodíku v krvi. To může způsobovat bolest hlavy, závrať, zmatenost,

- slabost, svalové křeče nebo pocit na zvracení a zvracení.
- krevní testy mohou ukazovat pokles bílých krvinek.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Pirfenidone axunio uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky, blistru a na krabici za „Použitelné do“ nebo za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Pirfenidone axunio obsahuje

Tableta 267 mg

Léčivou látkou je pirfenidon. Jedna potahovaná tableta obsahuje 267 mg pirfenidonu.

Dalšími složkami jsou: mannitol, sodná sůl kroskarmelózy, povidon, mikrokrystalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, natrium-stearylfulmarát.

Potahová vrstva obsahuje: částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E 1203), oxid titaničitý (E 171), makrogol 3350 (E 1521), mastek (E 553b) a žlutý oxid železitý (E 172).

Tableta 534 mg

Léčivou látkou je pirfenidon. Jedna potahovaná tableta obsahuje 534 mg pirfenidonu.

Dalšími složkami jsou: mannitol, sodná sůl kroskarmelózy, povidon, mikrokrystalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, natrium-stearylfulmarát.

Potahová vrstva obsahuje: částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E 1203), oxid titaničitý (E 171), makrogol 3350 (E 1521), mastek (E 553b) a hlinitý lak oranžové žluti (E 110).

Tableta 801 mg

Léčivou látkou je pirfenidon. Jedna potahovaná tableta obsahuje 801 mg pirfenidonu.

Dalšími složkami jsou: mannitol, sodná sůl kroskarmelózy, povidon, mikrokrystalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, natrium-stearylfulmarát.

Potahová vrstva obsahuje: částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E 1203), oxid titaničitý (E 171), makrogol 3350 (E 1521), mastek (E 553b), červený oxid železitý (E 172) a černý oxid železitý (E 172).

Jak přípravek Pirfenidone axunio vypadá a co obsahuje toto balení

Tableta 267 mg

Pirfenidone axunio 267 mg potahované tablety jsou žluté, oválné, bikonvexní potahované tablety s vyraženým nápisem „LP2“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

Pirfenidone axunio 267 mg potahované tablety jsou dostupné v baleních obsahujících jednu lahvičku po 90 potahovaných tabletách, v blistrech obsahujících 63 nebo 252 potahovaných tablet a v perforovaných jednodávkových blistrech obsahujících 63 x 1 nebo 252 x 1 potahovanou tabletu.

Tableta 534 mg

Pirfenidone axunio 534 mg potahované tablety jsou oranžové, oválné, bikonvexní potahované tablety s vyraženým nápisem „LP5“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

Pirfenidone axunio 534 mg potahované tablety jsou dostupné v blistrech obsahujících 252 potahovaných tablet a v perforovaných jednodávkových blistrech obsahujících 252 x 1 potahovanou tabletu.

Tableta 801 mg

Pirfenidone axunio 801 mg potahované tablety jsou hnědé, oválné, bikonvexní potahované tablety s vyraženým nápisem „LP8“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

Pirfenidone axunio 801 mg potahované tablety jsou dostupné v baleních obsahujících jednu lahvičku po 90 tabletách, v blistrech obsahujících 63, 84 nebo 252 potahovaných tablet a v perforovaných jednodávkových blistrech obsahujících 63 x 1, 84 x 1 nebo 252 x 1 potahovanou tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**AT/BE/BG/CZ/CY/DE/EE/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

ES
Laboratorios Rodio, S.L.
Tel: +34 639172206

IE
ROWA Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +353 27 50077

IT
Bruno Farmaceutici S.p.A.
Tel: +39 06 6050601

NL
Prolepha Research B.V.
Tel: +31 (0)76 596 4009

Tato příbalová informace byla naposledy revidována .

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské

agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.