

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pirfenidone Viatris 267 mg filmdoboz
Pirfenidone Viatris 534 mg filmdoboz
Pirfenidone Viatris 801 mg filmdoboz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Pirfenidone Viatris 267 mg filmdoboz

Minden doboz 267 mg pirfenidont tartalmaz.

Pirfenidone Viatris 534 mg filmdoboz

Minden doboz 534 mg pirfenidont tartalmaz.

Pirfenidone Viatris 801 mg filmdoboz

Minden doboz 801 mg pirfenidont tartalmaz.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmdoboz

Pirfenidone Viatris 267 mg filmdoboz

A Pirfenidone Viatris 267 mg filmdoboz sárga színű, ovális, körülbelül 13×6 mm méretű, mindkét oldalán domború és sima felületű filmdoboz.

Pirfenidone Viatris 534 mg filmdoboz

A Pirfenidone Viatris 534 mg filmdoboz narancssárga színű, ovális, körülbelül 16×8 mm méretű, mindkét oldalán domború és sima felületű filmdoboz.

Pirfenidone Viatris 801 mg filmdoboz

A Pirfenidone Viatris 801 mg filmdoboz barna színű, ovális, körülbelül 20×9 mm méretű, mindkét oldalán domború és sima felületű filmdoboz.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Pirfenidone Viatris felnőtteknél idiopathiás pulmonális fibrosis (IPF) kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Pirfenidone Viatris kezelést az IPF diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

Felnőttek

A kezelés megkezdésekor az adagot egy 14 napos időszak során a következőképpen kell a 2403 mg ajánlott napi dózisig emelni:

- 1–7. nap: naponta háromszor 267 mg (801 mg/nap)
- 8–14. nap: naponta háromszor 534 mg (1602 mg/nap)
- A 15. naptól kezdve: naponta háromszor 801 mg (2403 mg/nap)

A Pirfenidone Viatris ajánlott fenntartó dózisa naponta háromszor 801 mg étkezéskor, összesen napi 2403 mg.

Napi 2403 mg-ot meghaladó dózis egyik beteg esetén sem ajánlott (lásd 4.9 pont).

Azoknál a betegeknél, akiknél a Pirfenidone Viatris kezelés 14 egymást követő napig vagy ennél hosszabb ideig szünetelt, úgy kell újrakezdeni a kezelést, hogy a kezdő, 2 hetes dózisbeállítást el kell végezni az ajánlott napi dózis eléréséig.

A kezelés 14 egymást követő napnál rövidebb ideig tartó megszakítása esetén a kezelés dózisbeállítás nélkül a korábbi ajánlott napi dózissal folytatható.

A dózis módosítása és a biztonságos alkalmazás egyéb szempontjai

Gastrointestinális események

Azokat a betegeket, akik a kezelést gastrointestinális mellékhatások miatt nem tolerálják, emlékeztetni kell arra, hogy a gyógyszert étkezés közben vegyék be. Ha a tünetek fennmaradnak, a pirfenidon dózisát naponta kétszer vagy háromszor 267 mg és 534 mg közötti dózissal lehet csökkenteni, étellel bevéve, majd a tolerálhatóságnak megfelelően vissza lehet térni az ajánlott napi dózissal. Ha a tünetek továbbra is fennállnak, a tünetek megszűnése érdekében a betegeknek a kezelés egy vagy két hetes megszakítása javasolható.

Fényérzékenységi reakció vagy bőrkiütés

Az enyhe vagy közepesen súlyos fényérzékenységi reakciót vagy kiütést tapasztaló betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy mindennap alkalmazzanak fényvédő készítményt, és kerüljék a napsugárzást (lásd 4.4 pont). A pirfenidon dózisa napi 801 mg dózissal csökkenthető (naponta háromszor 267 mg). Ha a bőrkiütés 7 nap elteltével sem múlik el, a Pirfenidone Viatris adását 15 napra le kell állítani, és az adagot ugyanúgy kell növelni az ajánlott napi dózis eléréséig, mint a kezdeti dózisznövelési időszakban.

Azon betegeknél, akik súlyos fényérzékenységi reakciót vagy bőrkiütést tapasztalnak, javasolni kell, hogy a kezelést szakítsák meg, és forduljanak orvoshoz (lásd 4.4 pont). A bőrkiütés megszűnésével a Pirfenidone Viatris adását újra el lehet kezdeni, és az orvos megítélése szerint vissza lehet térni az ajánlott napi dózishoz.

Májfunkció

Az alanin- és/vagy a glutamát-piruvát transzamináz (GPT [ALAT]) vagy glutamát-oxálacetát transzamináz (GOT [ASAT])-szintjének jelentős – bilirubinszint-emelkedéssel járó vagy anélküli – emelkedése esetén a pirfenidon adagját a 4.4 pontban ismertetett iránymutatásoknak megfelelően módosítani kell, vagy a kezelést le kell állítani.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A 65 éves és idősebb betegeknél nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Az enyhe vagy közepesen súlyos (azaz Child-Pugh „A” és „B” stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására. Mivel azonban a pirfenidon plazmaszintje néhány enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő személynél magasabb lehet, Pirfenidone Viatris kezelés esetén körültekintően kell eljárni ebben a populációban. A Pirfenidone Viatris kezelés súlyos májkárosodásban vagy végstádiumú májbetegségben szenvedő betegeknél nem alkalmazható (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására. A Pirfenidone Viatris készítményt körültekintően kell alkalmazni közepesen súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc) szenvedő betegeknél. A Pirfenidone Viatris kezelés súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) vagy dialízist igénylő, végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nem alkalmazható (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Pirfenidone Viatris készítménynek gyermekek esetén az IPF indikációban nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

A Pirfenidone Viatris szájon át alkalmazható. A tablettákat egészben, vízzel kell lenyelni, és a hányinger és a szédülés lehetőségének csökkentése érdekében étellel együtt kell bevenni (lásd 4.8 és 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Pirfenidon alkalmazása során fellépő angiooedema a kórelőzményben (lásd 4.4 pont).
- Fluvoxamin egyidejű alkalmazása (lásd 4.5 pont).
- Súlyos fokú májkárosodás vagy végstádiumú májbetegség (lásd 4.2 és 4.4 pont).
- Súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) vagy dialízist igénylő, végstádiumú veseelégtelenség (lásd 4.2 és 5.2 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Májfunkció

A pirfenidonnal kezelt betegeknél gyakran jelentettek transzamináz-szintemelkedést. A Pirfenidone Viatris készítménnyel való kezelés megkezdése előtt, illetve annak első 6 hónapjában havonta, ezt követően pedig 3 havonta májfunkció-vizsgálatokat (GPT [ALAT], GOT [ASAT] és bilirubin) kell végezni (lásd 4.8 pont).

Ha a betegnél az aminoszferázok szintjének emelkedése a Pirfenidone Viatris készítménnyel való kezelés megkezdése után a normál érték felső határának háromszorosa és ötszöröse között van bilirubinszint-emelkedés és gyógyszer által kiváltott májkárosodás tünetei vagy jelei nélkül, az egyéb okokat ki kell zárni, és a beteg állapotát gondosan figyelemmel kell kísérni. Meg kell fontolni a májtoxicitással összefüggésbe hozható egyéb gyógyszerek adásának leállítását. Amennyiben az klinikailag indokolt, a Pirfenidone Viatris adagját csökkenteni kell, vagy az adagolást meg kell szakítani. Ha a májfunkciós vizsgálatok eredménye ismét a normál határokon belül van, a Pirfenidone Viatris dózisa újra az ajánlott napi dóziséig növelhető, amennyiben a beteg ezt tolerálja.

Gyógyszer által kiváltott májkárosodás

Ritkán a GPT (ALAT) és GOT (ASAT) szintjének emelkedéséhez bilirubinszint-emelkedés társult. A forgalomba hozatalt követően súlyos, gyógyszer által kiváltott májkárosodásról jelentettek eseteket, beleértve egyes halálos kimenetelű, elszigetelten jelentkező eseteket is (lásd 4.8 pont).

A javasolt rendszeres májfunkciós vizsgálatok felügyeletén felül haladéktalanul klinikai értékelést és májfunkciós teszteket kell végezni azoknál a betegeknél, akiknél májkárosodásra utaló tüneteket észlelnek, ideértve a fáradtságot, anorexiát, a has jobb felső részén jelentkező diszkomfortot, sötét vizeletet vagy sárgaságot.

Ha a betegnél az aminoszterferázok szintjének emelkedése a normál érték felső határának háromszorosa és ötszöröse között van, amelyhez magas bilirubinszint vagy májkárosodást jelző klinikai jelek vagy tünetek is társulnak, a Pirfenidone Viatris adását véglegesen le kell állítani, és a beteget nem szabad a készítménnyel ismételtlen kezelni.

Ha a betegnél az aminoszterferázok szintjének emelkedése eléri vagy meghaladja a normál érték felső határának ötszörösét, a Pirfenidone Viatris adását véglegesen le kell állítani, és a beteget nem szabad a készítménnyel ismételtlen kezelni.

Májkárosodás

A közepesen súlyos (azaz Child-Pugh „B” stádiumú) fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél a pirfenidon-expozíció 60%-kal nőtt. A Pirfenidone Viatris készítményt eleve fennálló, enyhe vagy közepesen súlyos (azaz Child-Pugh „A” és „B” stádiumú) fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél körültekintően kell alkalmazni, mivel fennáll a fokozott pirfenidon-expozíció lehetősége. A betegeknél gondosan figyelemmel kell követni a toxicitás jeleit, különösen akkor, ha egyidejűleg ismert CYP1A2-gátlót szednek (lásd 4.5 és 5.2 pont). A pirfenidont súlyos fokú májkárosodásban szenvedő személyek esetében nem vizsgálták, ezért a Pirfenidone Viatris készítményt súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél tilos alkalmazni (lásd 4.3 pont).

Fényérzékenységi reakció és bőrkiütés

A Pirfenidone Viatris kezelés ideje alatt kerülni kell, vagy minimálisra kell csökkenteni a közvetlen napfény-expozíciót (beleértve a szoláriumot is). A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy mindennap használjanak fényvédő készítményeket, viseljenek a napfény ellen védő ruházatot, és kerüljék az ismertén fényérzékenységet okozó egyéb gyógyszerek alkalmazását. A betegeket arra kell kérni, hogy jelentsék kezelőorvosuknak a fényérzékenységi reakció vagy kiütés tüneteit. A súlyos fényérzékenységi reakció előfordulása nem gyakori. A fényérzékenységi reakció vagy bőrkiütés enyhe és közepesen súlyos eseteinél az adag módosítására vagy a kezelés átmeneti leállítására lehet szükség (lásd 4.2 pont).

Súlyos bőrreakciók

A forgalomba hozatalt követően a Pirfenidone Viatris kezeléssel kapcsolatban Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxicus epidermalis necrolysis (TEN), valamint eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS) jelentettek, amelyek életveszélyesek vagy halálos kimenetelűek lehetnek. Ha az ilyen reakciókra utaló jelek és tünetek jelentkeznek, a Pirfenidone Viatris alkalmazását azonnal abba kell hagyni. Ha a betegnél a Pirfenidone Viatris alkalmazása során SJS, TEN vagy DRESS alakult ki, a Pirfenidone Viatris kezelés nem kezdhető újra, és azt véglegesen abba kell hagyni.

Angiooedema/anaphylaxia

A forgalomba hozatalt követően a pirfenidon alkalmazásával összefüggésben bejelentések érkeztek többek között az arc, az ajak és/vagy a nyelv duzzanatával járó, (olykor súlyos) angiooedemáról, amelyhez légzési nehézség vagy sípoló légzés társulhat. Jelentések érkeztek anaphylaxiás reakciókról

is. Emiatt azoknál a betegeknél, akiknél a Pirfenidone Viatris alkalmazása után angiooedémás jelek vagy tünetek, illetve súlyos allergiás reakciók jelentkeznek, azonnal meg kell szakítaniuk a kezelést. Az angiooedémás vagy súlyos allergiás reakciókat mutató betegeket az irányadó szakmai követelményeknek megfelelően kell ellátni. A Pirfenidone Viatris készítményt tilos alkalmazni olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében Pirfenidone Viatris okozta angiooedema vagy túlérzékenység szerepel (lásd 4.3 pont).

Szédülés

A pirfenidont szedő betegeknél szédülést jelentettek. A betegeknél ezért tisztában kell lenniük azzal, hogyan reagálnak erre a gyógyszerre, mielőtt éberséget vagy koordinációt igénylő tevékenységbe kezdenek (lásd 4.7 pont). A klinikai vizsgálatokban a szédülést tapasztaló betegek nagy részénél egyszeri esemény fordult elő, és 22 napos medián időtartammal az események többsége megszűnt. Ha a szédülés nem javul vagy súlyossága fokozódik, a Pirfenidone Viatris dózisének módosítása vagy akár az adagolás felfüggesztése válhat indokolttá.

Fáradtság

A pirfenidont szedő betegeknél fáradtságot jelentettek. A betegeknél ezért tisztában kell lenniük azzal, hogyan reagálnak erre a gyógyszerre, mielőtt éberséget vagy koordinációt igénylő tevékenységbe kezdenek (lásd 4.7 pont).

Testtömegcsökkenés

A pirfenidonnal kezelt betegeknél testtömegcsökkenést jelentettek (lásd 4.8 pont). Az orvosoknak figyelemmel kell kísérniük a betegek testtömegét, és szükséges esetben ösztönözniük kell a nagyobb kalóriabevitelt, amennyiben a testtömegcsökkenést klinikailag jelentősnek ítélik.

Hyponatraemia

A pirfenidonnal kezelt betegeknél hyponatraemiát jelentettek (lásd 4.8 pont). Mivel a hyponatraemia tünetei visszafogottak lehetnek, és elfedheti őket a társult betegségek jelenléte, javasolt a releváns laboratóriumi paraméterek rendszeres figyelemmel kísérése, különösképpen az olyan félrevezető jelek és tünetek előfordulása esetén, mint például a hányinger, fejfájás vagy szédülés.

Segédanyagok

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

A pirfenidon körülbelül 70–80%-a a CYP1A2 révén metabolizálódik, amelyhez kisebb mértékben más CYP-izoenzimek, többek között a CYP2C9, 2C19, 2D6 és 2E1 is hozzájárulnak.

A grépfrútlé fogyasztása a CYP1A2 gátlásával jár, és ezt a pirfenidon kezelés ideje alatt kerülni kell.

Fluvoxamin és a CYP1A2 inhibitorai

Egy I. fázisú vizsgálatban a pirfenidon és a fluvoxamin (a CYP1A2 erős inhibitora, amely más CYP-izoenzimekre is [CYP2C9, 2C19 és 2D6] gátló hatást fejt ki) együttes alkalmazása a nemdohányzó betegek körében a pirfenidon expozíciójának négyszeres emelkedését eredményezte.

A Pirfenidone Viatris ellenjavallt az egyidejűleg fluvoxamint kapó betegeknél (lásd 4.3 pont). A fluvoxamin adását a Pirfenidone Viatris kezelés megkezdése előtt abba kell hagyni, és a pirfenidon csökkent clearance-e miatt a Pirfenidone Viatris kezelés ideje alatt kerülni kell. A pirfenidonnal végzett kezelés során kerülni kell az olyan egyéb kezeléseket, amelyek mind a CYP1A2, mind a

pirfenidon metabolizmusában szerepet játszó egy vagy több CYP-izoenzimet (pl. CYP2C9, 2C19 és 2D6) gátolnak.

Az *in vivo* és az *in vitro* extrapolációk arra utalnak, hogy a CYP1A2 hatékony és szelektív gátlói (pl. az enoxacin) körülbelül 2–4-szeresére képesek növelni a pirfenidon hatását. Ha a Pirfenidone Viatris és egy hatékony és szelektív CYP1A2-gátló egyidejű alkalmazása elkerülhetetlen, akkor a pirfenidon adagját napi 801 mg-ra (napi háromszor 267 mg) kell csökkenteni. A betegeknél gondosan figyelni kell a Pirfenidone Viatris-kezeléssel kapcsolatban megjelenő mellékhatásokat. Szükség esetén a Pirfenidone Viatris kezelést fel kell függeszteni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A pirfenidon és 750 mg ciprofloxacín (közepesen erős CYP1A2-inhibitor) együttes alkalmazása a pirfenidon expozícióját 81%-kal növelte. Amennyiben napi kétszer 750 mg ciprofloxacín alkalmazása elkerülhetetlen, a pirfenidon napi adagját 1602 mg-ra kell csökkenteni (napi háromszor 534 mg). A Pirfenidone Viatris készítményt körültekintéssel kell alkalmazni abban az esetben, ha napi egyszer vagy kétszer 250 mg vagy 500 mg ciprofloxacint használnak.

A Pirfenidone Viatris készítményt elővigyázatossággal kell alkalmazni egyéb, közepesen erős CYP1A2-inhibitorokkal kezelt betegek esetében, (pl. amiodaron, propafenon).

Különös gonddal kell eljárni, ha a pirfenidon metabolizmusában szerepet játszó egy vagy több CYP-izoenzim – mint a CYP2C9 (pl. amiodaron, flukonazol), 2C19 (pl. klóramfenikol) és 2D6 (pl. fluoxetin, paroxetin) – erős inhibitoraival egyidejűleg CYP1A2-inhibitorokat alkalmaznak.

Dohányzás és a CYP1A2-t indukáló szerek

Egy I. fázisú interakciós vizsgálat azt értékelte, hogy milyen hatást gyakorol a dohányzás (amely a CYP1A2-t indukálja) a pirfenidon farmakokinetikájára. Dohányosoknál a pirfenidon expozíciója 50%-a volt a nemdohányzóknál megfigyelt értéknek. A dohányzás potenciálisan indukálja a máj enzintermelését, ezáltal növeli a gyógyszer clearance-ét és csökkenti az expozíciót. A dohányzás és annak CYP1A2-t indukáló potenciálja között megfigyelt kapcsolat alapján a Pirfenidone Viatris kezelés ideje alatt kerülni kell a CYP1A2-t erőteljesen indukáló szerek egyidejű alkalmazását, beleértve a dohányzást is. A betegeket arra kell ösztönözni, hogy a pirfenidonnal végzett kezelés előtt és az alatt hagyják abba a CYP1A2-t erőteljesen indukáló szerek alkalmazását és a dohányzást.

A CYP1A2-t mérsékelten indukáló szerek (pl. omeprazol) esetében az egyidejű alkalmazás elméletileg a pirfenidon plazmaszintjének csökkenését eredményezheti.

A CYP1A2-t és a pirfenidon metabolizmusában szerepet játszó egyéb CYP-izoenzimeket erősen indukáló gyógyszerek (pl. rifampicin) egyidejű alkalmazása a pirfenidon plazmaszintjének jelentős csökkenését eredményezheti. Ezek a gyógyszerek minden lehetséges esetben kerülendők.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs adat a pirfenidon tekintetében.

Állatoknál a pirfenidon és/vagy annak metabolitjai átjutnak a méhlepényen, ezáltal fennáll a lehetősége, hogy a pirfenidon és/vagy annak metabolitjai a magzatvízben felgyűlnek.

Nagy dózisok (≥ 1000 mg/kg/nap) alkalmazásakor patkányoknál a vemhesség meghosszabbodását és a magzatok életképességének csökkenését figyelték meg.

A Pirfenidone Viatris alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a pirfenidon vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatokkal nyert farmakokinetikai adatok a pirfenidon és/vagy metabolitjainak

kiválasztódását igazolták az anyatejbe, annak lehetőségével, hogy a pirfenidon és/vagy annak metabolitjai az anyatejben akkumulálódhatnak (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemő esetében a kockázatot nem lehet kizárni.

El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a Pirfenidone Viatris-kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a Pirfenidone Viatris terápia előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

A preklinikai vizsgálatokban nem figyeltek meg a termékenységre gyakorolt nemkívánatos hatásokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Pirfenidone Viatris szédülést és fáradtságot okozhat, ami közepes mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, ezért amennyiben a beteg ezeket a tüneteket tapasztalja, a gépjárművezetés és a gépek kezelése során kellő körültekintés ajánlott.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A klinikai vizsgálatokban a napi 2403 mg adagban alkalmazott pirfenidon mellett leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők voltak a placebohoz viszonyítva: hányinger (32,4%, illetve 12,2%), bőrkiütés (26,2%, illetve 7,7%), hasmenés (18,8%, illetve 14,4%), fáradtság (18,5%, illetve 10,4%), emésztési zavarok (16,1%, illetve 5,0%), étvágycsökkenés (20,7%, illetve 8,0%), fejfájás (10,1%, illetve 7,7%) és fényérzékenységi reakció (9,3%, illetve 1,1%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A pirfenidon biztonságosságát 1650 önkéntes és beteg részvételével végzett klinikai vizsgálatokban értékelték. Több mint 170 beteget vizsgáltak nyílt vizsgálatokban legalább 5, legfeljebb 10 éven keresztül.

Az 1. táblázatban azok a mellékhatások szerepelnek, melyeket legalább 2%-os gyakorisággal jelentettek a három döntő, összesített III. fázisú vizsgálatban, melyek során 623 beteget a pirfenidon ajánlott, napi 2403 mg-os adagjával kezeltek. A forgalomba hozatalt követően észlelt mellékhatásokat is az 1. táblázat sorolja fel. A mellékhatások szervrendszeri kategóriáinként vannak felsorolva, és az egyes gyakorisági kategóriákon [nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)] belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat Mellékhatások szervrendszeri kategóriáinként és MedDRA szerinti gyakorisági kategóriák alapján

Fertőző betegségek és parazitaferőzések	
Nagyon gyakori	Felső légúti fertőzés
Gyakori	Húgyúti fertőzés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Agranulocytosis ¹
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Angiooedema ¹
Nem ismert	Anaphylaxia ¹

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Testtömegcsökkenés; étvágycsökkenés
Nem gyakori	Hyponatraemia ¹
Pszichiátriai kórképek	
Nagyon gyakori	Álmatlanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Fejfájás; szédülés
Gyakori	Aluszékonyosság; érzékelési zavar; letargia
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori	Hőhullámok
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Légszomj; köhögés
Gyakori	Produktív köhögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Dyspepsia; hányinger; hasmenés; gastroesophagealis reflux betegség; hányás; székrekedés
Gyakori	Puffadás; hasi diszkomfort; hasi fájdalom; a has felső részét érintő fájdalom; gyomorpanaszok; gastritis; flatulentia
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori	Emelkedett GPT- (ALAT) szint; emelkedett GOT- (ASAT) szint; a gamma-glutamil-transzferáz emelkedett szintje
Nem gyakori	Emelkedett szérum-összbilirubinszint, egyidejűleg emelkedett GPT- (ALAT) és GOT- (ASAT) szinttel ¹ ; gyógyszer által kiváltott májkárosodás ²
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	Bőrkíütés
Gyakori	Fényérzékenységi reakció; viszketés; bőrpír; száraz bőr; bőrpírral járó bőrkíütés; foltos bőrkíütés; viszkető bőrkíütés
Nem ismert	Stevens–Johnson-szindróma ¹ ; toxikus epidermalis nekrolízis ¹ , eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) ¹
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	Ízületi fájdalom
Gyakori	Izomfájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	Fáradtság
Gyakori	Gyengeség; nem szív eredetű mellkasi fájdalom
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Gyakori	Napégés

¹ A forgalomba hozatal követő ellenőrzés során azonosították (lásd 4.4 pont)

² A forgalomba hozatal követő ellenőrzés során súlyos, gyógyszer által kiváltott májkárosodás eseteit azonosították, beleértve a halálos kimenetelről szóló jelentéseket (lásd 4.3, 4.4 pontok).

Az IPF-ben végzett összevont klinikai vizsgálatok expozícióra korrigált elemzései igazolták, hogy a pirfenidon biztonságossági és tolerálhatósági profilja előrehaladott IPF-es betegeknél (n = 366) megegyezik a nem előrehaladott betegségben szenvedő IPF-es betegeknél megállapítottal (n = 942).

Kiválasztott mellékhatások leírása

Étvágycsökkenés

A kulcsfontosságú klinikai vizsgálatok során az étvágycsökkenés esetei könnyen kezelhetők voltak, és általában nem jártak jelentős következményekkel. Az étvágycsökkenés esetei ritkán jelentős testsúlycsökkenéssel jártak, és orvosi beavatkozást igényeltek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A túlادagolással kapcsolatban korlátozottak a klinikai tapasztalatok. Egy 12 napos dózisznövelő időszakban egészséges felnőtt önkénteseknek többszöri adagban pirfenidont adtak, naponta háromszor hat 267 mg kapszulát, legfeljebb összesen napi 4806 mg-os adagban. A mellékhatások enyhék, múltó jellegűek voltak, és összhangban álltak a pirfenidon esetében leggyakrabban jelentett mellékhatásokkal.

Túlادagolás gyanúja esetén szupportív kezelést kell nyújtani, beleértve az élettani paraméterek nyomon követését, és a beteg klinikai állapotának gondos megfigyelését.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, egyéb immunszuppresszánsok, ATC kód: L04AX05

A pirfenidon hatásmechanizmusa nem teljesen ismert. A meglévő adatok azonban arra utalnak, hogy a pirfenidon különféle *in vitro* rendszerekben és a pulmonalis fibrosis (bleomicin és transzplantáció indukálta fibrosis) állati modelljeiben mind fibrosis elleni, mind pedig gyulladáscsökkentő tulajdonságokat mutat.

Az IPF egy fibrosis-szal és gyulladással járó, krónikus tüdőbetegség, amelyet a gyulladást elősegítő citokinek – ezen belül a tumornekrozis-faktor-alfa (TNF- α) és az interleukin-1-béta (IL-1 β) – szintézise és felszabadulása befolyásol, és a pirfenidontól megállapították, hogy különböző ingerekre válaszként csökkenti a gyulladásos sejtek felhalmozódását.

A pirfenidon csökkenti a fibroblasztok proliferációját, a fibrosis-szal összefüggő fehérjék és a citokinek termelődését, valamint az extracelluláris mátrix citokinnövekedési faktorokra, például a transzformáló növekedési faktor bétára (TGF- β) és a vérlemezke-eredetű növekedési faktorra (PDGF) válaszul bekövetkező fokozott bioszintézisét és felhalmozódását.

Klinikai hatásosság

A pirfenidon klinikai hatásosságát négy, IPF-betegek bevonásával végzett, III. fázisú, több vizsgálóhelyen zajló, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban tanulmányozták. A III. fázisú vizsgálatok közül három (PIPF-004, PIPF-006 és PIPF-016) nemzetközi volt, egyet (SP3) pedig Japánban végeztek.

A PIPF-004 és a PIPF-006 vizsgálat a napi 2403 mg pirfenidonnal végzett kezelést placebóval hasonlította össze. A vizsgálatok elrendezése néhány kivételtől eltekintve majdnem megegyezett, például a PIPF-004 vizsgálatban közttes adagolási csoportot alkalmaztak (1197 mg/nap). A kezelést mindkét vizsgálatban naponta háromszor alkalmazták, legalább 72 héten át. Az elsődleges végpont mindkét vizsgálatban a százalékos várható erőltetett vitálkapacitás (FVC) a vizsgálat megkezdésétől a 72. hétig kialakult változás volt. A PIPF-004 és a PIPF-006 összevont populációjában – amelyet összesen 692 olyan beteg alkotott, akiket napi 2403 mg-os dózissal kezeltek – a százalékos várható FVC-érték mediánja a vizsgálat megkezdésekor 73,9% volt a pirfenidon -csoportban (tartomány: 50–123%) és 72,0% volt a placebocsoportban (tartomány: 48–138%), a százalékos

várható szén-monoxid-diffúziós kapacitás (DL_{CO}) mediánja a vizsgálat megkezdésekor 45,1% volt a pirfenidon-csoportban (tartomány: 25–81%) és 45,6% volt a placebocsoportban (tartomány: 21–94%). A PIPF-004 vizsgálatban a pirfenidon -csoport 2,4%-ánál és a placebocsoport 2,1%-ánál volt a százalékos várható FVC 50% alatt és/vagy a százalékos várható DL_{CO}-érték 35% alatt a vizsgálat megkezdésekor. A PIPF-006 vizsgálatban a pirfenidon -csoport 1,0%-ánál és a placebo csoport 1,4%-ánál volt a százalékos várható FVC 50% alatt és/vagy a százalékos várható DL_{CO}-érték 35% alatt a vizsgálat megkezdésekor.

A PIPF-004 vizsgálatban a százalékos várható FVC-nek a vizsgálat megkezdésétől a 72. hétig megfigyelt csökkenése szignifikánsan kisebb volt a pirfenidonnal kezelt betegek (N = 74) körében, mint a placebót szedő betegeknél (N = 174, p = 0,001, ANCOVA rank). A pirfenidonnal végzett kezelés esetében a százalékos várható FVC-ben a vizsgálat megkezdéséhez képest a 24. (p = 0,014), 36. (p < 0,001), 48. (p < 0,001) és 60. hétre (p < 0,001) kialakuló csökkenés is szignifikánsan kisebb volt. A 72. héten a pirfenidonnal kezelt betegek 20%-ánál a százalékos várható FVC-nek a vizsgálat megkezdéséhez viszonyított legalább 10%-os csökkenése (az IPF miatti mortalitás kockázatát jelző küszöbérték) volt tapasztalható, szemben a placebót szedő betegeknél észlelt 35%-kal (2. táblázat).

2. táblázat A százalékos várható FVC értékében a vizsgálat megkezdésétől a 72. hétig kialakult változás kategóriák szerinti értékelése a PIPF-004 vizsgálatban

	Pirfenidon 2403 mg/nap (N = 174)	Placebo (N = 174)
Legalább 10%-os csökkenés vagy halál, vagy tüdőátültetés	35 (20%)	60 (34%)
10%-nál kisebb csökkenés	97 (56%)	90 (52%)
Nincs csökkenés (az FVC változása > 0%)	42 (24%)	24 (14%)

Noha a pirfenidont és a placebót szedő betegek között a hatperces járásteszt (6MWT) során megtett távolságban a vizsgálat megkezdésétől a 72. hétig bekövetkezett változást illetően az előre meghatározott ANCOVA rank semmilyen különbséget nem jelzett, egy *ad hoc* elemzésben a 6MWT-távolság a pirfenidonnal kezelt betegek 37%-ánál mutatott 50 m-es vagy ennél nagyobb csökkenést, szemben a PIPF-004 vizsgálatban placebóval kezelt betegekkel, akiknél ez az érték 47% volt.

A PIPF-006 vizsgálatban a pirfenidonnal végzett kezelés (N = 171) a placebóhoz viszonyítva (N = 173; p = 0,501) nem csökkentette a százalékos várható FVC-ben a vizsgálat megkezdéséhez képest a 72. hétre kialakuló csökkenést. A pirfenidonnal végzett kezelés esetén azonban kisebb volt a százalékos várható FVC-ben a vizsgálat megkezdéséhez képest a 24. (p < 0,001), 36. (p = 0,011) és 48. (p = 0,005) hétre elért csökkenés. A 72. héten az FVC legalább 10%-os csökkenését a pirfenidonnal kezelt betegek 23%-ánál, illetve a placebóval kezelt betegek 27%-ánál tapasztalták (3. táblázat).

3. táblázat A százalékos várható FVC értékében a vizsgálat megkezdésétől a 72. hétig kialakult változás kategóriák szerinti értékelése a PIPF-006 vizsgálatban

	Pirfenidon 2403 mg/nap (N = 171)	Placebo (N = 173)
Legalább 10%-os csökkenés vagy halál, vagy tüdőátültetés	39 (23%)	46 (27%)
10%-nál kisebb csökkenés	88 (52%)	89 (51%)
Nincs csökkenés (az FVC változása > 0%)	44 (26%)	38 (22%)

A PIPF-006 vizsgálatban a 72. héten a 6MWT-távolságnak a vizsgálat megkezdéséhez viszonyított csökkenése szignifikánsan kisebb volt, mint a placebóval kezelt csoportban (p < 0,001, ANCOVA rank). Ezen felül a PIPF-006 egy *ad hoc* elemzésében a 6MWT-távolság a pirfenidonnal kezelt betegek 33%-ánál mutatott 50 m-es vagy ennél nagyobb csökkenést, szemben a placebóval kezelt betegekkel, akiknél ez az érték 47% volt.

A PIPF-004 és a PIPF-006 vizsgálatban tapasztalt túlélés összevont elemzésében a napi 2403 mg pirfenidon adása esetén megfigyelt mortalitási ráta 7,8% volt, szemben a placebo esetén észlelt 9,8%-kal (relatív házard: 0,77 [95%-os konfidenciaintervallum (CI): 0,47–1,28]).

A PIPF-016 vizsgálat a napi 2403 mg pirfenidonnal végzett kezelést placebóval hasonlította össze. A kezelést naponta háromszor alkalmazták, 52 héten át. Az elsődleges végpont a százalékos várható FVC értékében a vizsgálat megkezdésétől az 52. hétig kialakult változás volt. Az összesen 555 betegnél a kezelés megkezdésekor a százalékos várható FVC átlagosan 68% (tartomány: 48–91%) volt, míg a DL_{CO}-érték 42% (tartomány: 27–170%) volt. A betegek 2%-ának a százalékos várható erőltetett vitálkapacitása (FVC) 50% alatt volt, a betegek 21%-ának a százalékos várható DL_{CO}-értéke pedig 35% alatt volt a vizsgálat megkezdésekor.

A PIPF-016 vizsgálatban a százalékos várható FVC-nek a vizsgálat megkezdésétől a 52. hétig megfigyelt csökkenése szignifikánsan kisebb volt a pirfenidonnal kezelt betegek (N = 74) körében, mint a placebót szedő betegeknél (n = 174, p = 0,000001, ANCOVA rank). A pirfenidonnal végzett kezelés esetén szint szignifikánsan kisebb volt a százalékos várható FVC-ben a vizsgálat megkezdéshez képest a 13. (p < 0,000001) 26. (p < 0,000001) és 39. (p = 0,000002) hétre elért csökkenés. A pirfenidonnal kezelt betegek 17%-a, a placebót kapó betegek pedig 32%-a esetében volt megfigyelhető az 52. hétre a százalékos várható FVC legalább 10%-os csökkenése a kiindulási értékhez képest, vagy elhalálozás (4. táblázat).

4. táblázat A százalékos várható FVC értékében a vizsgálat megkezdésétől a 52. hétig kialakult változás kategóriák szerinti értékelése a PIPF-016 vizsgálatban

	Pirfenidon 2403 mg/nap (N = 278)	Placebo (N = 277)
Legalább 10%-os csökkenés vagy halál	46 (17%)	88 (32%)
10%-nál kisebb csökkenés	169 (61%)	162 (58%)
Nincs csökkenés (az FVC változása > 0%)	63 (23%)	27 (10%)

A PIPF-016 vizsgálatban a 6 perces járateszt (6MWT) során megtett távolság csökkenése a pirfenidont kapó betegeknél az 52. hétre a kiinduláskor mért értékhez képest szignifikánsan kisebb volt, mint a placebót kapók csoportjában tapasztalt csökkenés (p = 0,036, ANCOVA rank); a 6MWT során megtett távolság a pirfenidonnal kezelt betegek 26%-a esetében legalább 50 m-rel csökkent, míg a placebót kapó betegek 36%-ánál volt megfigyelhető ilyen mértékű csökkenés.

A PIPF-016, PIPF-004 és a PIPF-006 vizsgálatok előre meghatározott, összevont elemzésében a 12. hónapra a napi 2403 mg pirfenidon alkalmazása esetén megfigyelt, bármely okból bekövetkező mortalitás aránya szignifikánsan kisebb volt (3,5%; 623-ból 22 beteg), mint a placebo csoportban tapasztalt ráta (6,7%, 624-ből 42 beteg), ami azt jelenti, hogy a bármely okból bekövetkező mortalitás aránya 48%-kal csökkent az első 12 hónapban (relatív hazard: 0,52 [95%-os CI: 0,31–0,87], p = 0,0107, logrank-próba).

A japán betegekkel végzett vizsgálat (SP3) napi 1800 mg pirfenidont hasonlított össze placebóval (n = 110, illetve n = 109) (az említett adag a PIPF-004/006 vizsgálatban az egyesült államokbeli és európai populációknál alkalmazott napi 2403 mg-os adaghoz hasonlítható, testtömeg szerint normalizálva). Az 52. hétre (elsődleges végpont) a pirfenidonnal végzett kezelés a placebóhoz viszonyítva szignifikánsan csökkentette a vitálkapacitás (VC) csökkenésének középértékét (-0,09 ± 0,02 l, szemben a -0,16 ± 0,02 l értékkel, p = 0,042).

IPF-es betegek előrehaladott tüdőfunkció-károsodással

A PIPF-004, PIPF-006 és PIPF-016 vizsgálatok összevont post hoc elemzésében az előrehaladott IPF-ben szenvedő (n = 170) populációban, akiknél az FVC < 50% volt a vizsgálat megkezdésekor és/vagy a DL_{CO} < 35% volt a vizsgálat megkezdésekor, az FVC éves romlása pirfenidont kapó betegeknél (n = 90) -150,9 ml, a placebót kapó betegeknél (n = 80) pedig -277,6 ml volt.

Az MA29957 alátámasztó, 52 hetes, II.b fázisú, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban, amelyet az előrehaladott tüdőfunkció-károsodással érintett (DL_{CO}: a várható < 40%-a) és a 3. fokozatú pulmonalis hypertonia nagy kockázatának kitett IPF-es betegekkel végeztek, a pirfenidon-monoterápiával kezelt 89 betegnél hasonló mértékben csökkent az

FVC, mint a PIPF-004, PIPF-006 és PIPF-016 III. fázisú összevont vizsgálatok post hoc elemzése során a pirfenidonnal kezelt betegeknél.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a pirfenidon-tartalmú referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől IPF indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A pirfenidon kapszula étellel történő beadása az éhgyomri állapothoz képest a C_{max} értékében nagymértékű (50%-os) csökkenést és az AUC-re gyakorolt kisebb hatást eredményez. Azt követően, hogy egy egyszeri, 801 mg-os dózist idősebb (50–66 éves), egészséges felnőtt önkénteseknek szájon át, étkezés után beadtak, a pirfenidon felszívódásának sebessége csökkent, míg az étkezés utáni AUC körülbelül 80–85%-a volt az éhgyomri állapotban megfigyeltnek. Bioekvivalenciát igazoltak a 801 mg tabletta és a háromszor 267 mg kapszula éhgyomri állapotban történő alkalmazásának összehasonlításakor. Étkezés után, a kapszulával összehasonlítva, az AUC-mérések alapján a 801 mg tabletta megfelelt a bioekvivalencia követelményeinek, ugyanakkor a C_{max} értékére számított 90%-os konfidenciaintervallum (108,26% – 125,60%) némileg meghaladta a standard bioekvivalencia határ (90%-os CI: 80,00% – 125,00%) felső értékét. Az ételnek a pirfenidon orális AUC értékére kifejtett hatása megegyezett a tabletta és a kapszula gyógyszerforma esetében. Az éhgyomri állapothoz képest az étkezés közben történő alkalmazás mindkét gyógyszerforma esetében csökkentette a pirfenidon C_{max} -értékét; a pirfenidon tabletta esetében a C_{max} -érték valamivel kisebb mértékű csökkenést mutatott (40%), mint a pirfenidon kapszula esetében (50%). Az étkezés után kezelt betegeknél a mellékhatások (hányinger és szédülés) kisebb mértékű előfordulását észlelték az éhgyomorra kezelt csoporthoz képest. Ezért a hányinger és a szédülés előfordulásának csökkentése érdekében ajánlott a pirfenidont étellel bevenni.

A pirfenidon humán abszolút biohasznosulását nem határozták meg.

Eloszlás

A pirfenidon kötődik a humán plazmafehérjékhez, elsősorban szérumalbuminhoz. Összességében a kötődés átlaga 50% és 58% között mozgott a klinikai vizsgálatokban megfigyelt koncentrációk mellett (1–100 µg/ml). Szájon át történő alkalmazás esetén, dinamikus egyensúlyi állapotban az átlagos látszólagos megoszlási térfogat körülbelül 70 l, ami arra utal, hogy a pirfenidon szöveti megoszlása mérsékelt.

Biotranszformáció

A pirfenidon körülbelül 70–80%-a a CYP1A2 révén metabolizálódik, amelyhez kisebb mértékben más CYP-izoenzimek, többek között a CYP2C9, 2C19, 2D6 és 2E1 is hozzájárulnak. Az *in vitro* vizsgálatokból származó adatok alapján a fő metabolit (5-karboxi-pirfenidon) farmakológiai releváns aktivitást mutat az IPF-ben szenvedő betegeknél tapasztalt plazma-csúcskoncentrációt meghaladó koncentrációk mellett. Ez klinikailag jelentőssé válhat a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, akiknél az 5-karboxi-pirfenidon plazmaexpozíciója emelkedett.

Elimináció

Szájon át történő alkalmazás esetén a pirfenidon clearance-e mérsékeltén telíthetőnek tűnik. Egy többszörös adagolású, dózismeghatározó vizsgálatban idősebb, egészséges felnőtteknek 267 mg és 1335 mg közötti adagokat adtak naponta háromszor; a naponta háromszor 801 mg-ot meghaladó adag esetén az átlagos clearance körülbelül 25%-kal csökkent. Idősebb, egészséges felnőtteknél egyszeri

dózis pirfenidon adását követően a látszólagos terminális eliminációs felezési idő átlaga körülbelül 2,4 óra volt. A pirfenidon szájon át beadott adagjának körülbelül 80%-a ürül a vizelettel a beadást követő 24 órában. A pirfenidon túlnyomó része (a visszanyert mennyiség több mint 95%-a) 5-karboxi-pirfenidon metabolit formájában választódik ki, és a pirfenidon kevesebb mint 1%-a ürül a vizelettel változatlan formában.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

A pirfenidon és az 5-karboxi-pirfenidon metabolit farmakokinetikáját közepesen súlyos fokú (Child-Pugh „B” stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknél és normál májfunkciójú személyeknél hasonlították össze. Az eredmények azt mutatták, hogy a közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél a pirfenidon 801 mg-os egyszeri dózisának (3×267 mg kapszula) beadása után 60% volt a pirfenidon-expozíció növekedésének átlaga. A pirfenidon enyhe vagy közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél körültekintően alkalmazandó, és a betegeknél gondosan figyelni kell a toxicitás jeleit, különösen akkor, ha egyidejűleg egy ismert CYP1A2-gátlót szednek (lásd 4.2 és 4.4 pont). A pirfenidon súlyos fokú májkárosodás és végstádiumú májbetegség esetén ellenjavallt (lásd 4.2 és 4.3 pont).

Vesekárosodás

Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél normál vesefunkciójú személyekhez viszonyítva semmilyen klinikailag jelentős különbséget nem figyeltek meg a pirfenidon farmakokinetikájában. Az anyavegyület túlnyomórészt 5-karboxi-pirfenidonná metabolizálódik. Az 5-karboxi-pirfenidon átlagos (SD) $AUC_{0-\infty}$ -értéke szignifikánsan magasabb volt a közepesen súlyos ($p = 0,009$) és súlyos ($p < 0,0001$) vesekárosodásban szenvedő betegek csoportjában, mint a normális veseműködésű betegek csoportjában, sorrendben 100 (26,3) mg óra/l és 168 (67,4) mg óra/l, illetve 28,7 (4,99) mg óra/l.

Vesekárosodásban szenvedő betegek csoportja	Statisztikai adatok	$AUC_{0-\infty}$ (mg óra/l)	
		Pirfenidon	5-karboxi-pirfenidon
Normális veseműködés n = 6	Átlag (SD) Medián (25.–75.)	42,6 (17,9) 42,0 (33,1–55,6)	28,7 (4,99) 30,8 (24,1–32,1)
Enyhe vesekárosodás n = 6	Átlag (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)
Közepesen súlyos vesekárosodás n = 6	Átlag (SD) Medián (25.–75.)	63,5 (19,5) 66,7 (47,7–76,7)	100 ^b (26,3) 96,3 (75,2–123)
Súlyos vesekárosodás n = 6	Átlag (SD) Medián (25.–75.)	46,7 (10,9) 49,4 (40,7–55,8)	168 ^c (67,4) 150 (123–248)

$AUC_{0-\infty}$ = a koncentráció-idő görbe alatti terület nullától a végtelenig.

^a p-érték vs. normál = 1,00 (Bonferroni-féle páronkénti összehasonlítás)

^b p-érték vs. normál = 0,009 (Bonferroni-féle páronkénti összehasonlítás)

^c p-érték vs. normál < 0,0001 (Bonferroni-féle páronkénti összehasonlítás)

Az 5-karboxi-pirfenidon-expozíció 3,5-szeresére vagy ennél nagyobb mértékben emelkedik a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a metabolit klinikailag jelentős farmakodinámiai aktivitása nem zárható ki. Pirfenidonnal kezelt, enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására. A pirfenidont körültekintően kell alkalmazni közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél. A pirfenidon alkalmazása súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) vagy dialízist igénylő végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél ellenjavallt (lásd 4.2 és 4.3 pont).

Négy, egészséges személyek vagy vesekárosodásban szenvedő betegek részvételével végzett vizsgálat, valamint egy IPF-ben szenvedő betegek körében végzett vizsgálat populációs farmakokinetikai elemzései azt mutatták, hogy az életkor, a nem vagy a testméret semmilyen klinikailag jelentős hatással nem bír a pirfenidon farmakokinetikája szempontjából.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban egereknél, patkányoknál és kutyáknál a máj tömegének növekedését észlelték, amihez gyakran a máj centrilobularis hypertrophiája társult. A kezelés leállítása után ennek reverzibilitását figyelték meg. A patkányokon és egereken végzett karcinogenitási vizsgálatokban a májtumorok megnövekedett előfordulási gyakoriságát tapasztalták. E májjal kapcsolatos megállapítások a máj mikroszomális enzimeinek indukciójára utalnak, ezt a hatást a pirfenidonnal kezelt betegeknek nem figyelték meg. Ezek a megállapítások nem relevánsak az embereknél történő alkalmazás szempontjából.

Az embereknél alkalmazott napi 2403 mg-os dózis 37-szeresének megfelelő 1500 mg/kg/nap adaggal kezelt nőstény patkányoknál a méhtumorok gyakoriságának statisztikailag szignifikáns növekedését figyelték meg. A mechanisztikus vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a méhtumorok előfordulása valószínűleg a dopamin által mediált nemi hormonok krónikus egyensúlyhiányával áll összefüggésben, amelyben az embernél nem található, patkányra nézve fajspecifikus endokrin mechanizmusok játszanak szerepet.

A reprodukcióra kifejtett toxicitási vizsgálatok patkányoknál semmilyen nemkívánatos hatást nem igazoltak a hímek vagy nőstények termékenységét, illetve az utódok születést követő fejlődését illetően, és sem patkányok (1000 mg/kg/nap), sem nyulak (300 mg/kg/nap) esetében nem volt jele teratogén hatásnak. Állatoknál a pirfenidon és/vagy annak metabolitjai átjutnak a méhlepényen, ezáltal fennáll a lehetősége, hogy a pirfenidon és/vagy annak metabolitjai a magzatvízben felgyűlnek. Nagy adagok (≥ 450 mg/kg/nap) adásakor patkányoknál az oestrus-ciklus megnyúlását és a szabálytalan ciklusok nagy incidenciáját figyelték meg. Nagy adagok (≥ 1000 mg/kg/nap) alkalmazásakor patkányoknál a vemhesség meghosszabbodását és a magzatok életképességének csökkenését figyelték meg. A szoptató patkányokon végzett vizsgálatok azt jelzik, hogy a pirfenidon és/vagy annak metabolitjai kiválasztódnak az anyatejbe, annak lehetőségével, hogy a pirfenidon és/vagy annak metabolitjai az anyatejben felgyűlhetnek.

A pirfenidon egy standard tesztorozat keretében mutagén vagy genotoxikus aktivitás semmilyen jelét nem mutatta, és nem volt mutagén, amikor UV-besugárzást alkalmazva vizsgálták. Az UV-besugárzást alkalmazó vizsgálatban a pirfenidon a fotoklasztogén próba során kínai hörcsög tüdősejtjeiben pozitívnak bizonyult.

A pirfenidon szájon át történő alkalmazását és az UV-A/UV-B fénnel történő besugárzást követően tengerimalacoknál fototoxicitást és irritációt figyeltek meg. A fototoxikus elváltozások súlyossága fényvédő készítmény alkalmazásával minimálisra csökkent.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz (E 460)
Kroszkarmellóz-nátrium (E 468)
Povidon (E 1201)
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E 551)
Magnézium-sztearát (E 572)

Filmbevonat

Polivinil-alkohol (E 1203)
Titán-dioxid (E 171)
Makrogol (E 1521)
Talkum (E 553b)

267 mg filmtabletta

Sárga vas-oxid (E 172)

534 mg filmtabletta

Sárga vas-oxid (E 172)
Vörös vas-oxid (E 172)

801 mg filmtabletta

Fekete vas-oxid (E 172)
Vörös vas-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Átlátszó PVC/PCTFE – alumínium buboréksomagolás

267 mg filmtabletta

63, 90 vagy 252 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolás.
63 vagy 252 filmtablettát tartalmazó, naptárjelzéses buboréksomagolás.
63 × 1 vagy 252 × 1 filmtablettát tartalmazó, perforált, egységadagos buboréksomagolás.

534 mg filmtabletta

21 vagy 84 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolás.

21 × 1 filmtablettát tartalmazó, perforált, egységadagos buboréksomagolás.

801 mg filmtabletta

84, 90 vagy 252 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolás.

84 filmtablettát tartalmazó, naptárjelzéses buboréksomagolás.

84 × 1 filmtablettát tartalmazó, perforált, egységadagos buboréksomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/22/1707/001
EU/1/22/1707/002
EU/1/22/1707/003
EU/1/22/1707/004
EU/1/22/1707/005
EU/1/22/1707/006
EU/1/22/1707/007
EU/1/22/1707/008
EU/1/22/1707/009
EU/1/22/1707/010
EU/1/22/1707/011
EU/1/22/1707/012
EU/1/22/1707/013
EU/1/22/1707/014
EU/1/22/1707/015

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. január 10.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT
KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS
KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS
ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának gondoskodnia kell arról, hogy a piaci bevezetésekor a Pirfenidone Viatrix készítményt várhatóan felíró összes orvos számára orvosoknak szóló tájékoztató csomagot adjanak át, amely az alábbiakat tartalmazza:

- Alkalmazási előírás
- Orvosoknak szóló tájékoztató (biztonságossági ellenőrzőlisták)
- Betegtájékoztató

A Pirfenidone Viatris készítményről szóló biztonságossági ellenőrzőlistának az alábbi kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia a májfunkcióval, gyógyszer által kiváltott májkárosodással és a fényérzékenységgel kapcsolatban:

Májfunktció, gyógyszer által kiváltott májkárosodás

- A Pirfenidone Viatris súlyos májkárosodásban vagy végstádiumú májbetegségben szenvedő betegek esetében ellenjavallt.
- A Pirfenidone Viatris kezelés ideje alatt a szérumban a transzaminázok szintjének emelkedése fordulhat elő.
- A Pirfenidone Viatris kezelés megkezdése előtt és ezt követően rendszeres időközönként a májfunkciós vizsgálatok monitorozására van szükség.
- Azokat a betegeket, akiknél a májenzimek szintje magas, megfigyelés alatt kell tartani, és az adag megfelelő módosítása vagy a kezelés felfüggesztése javasolt.
- Haladéktalanul klinikai értékelést és májfunkciós teszteket kell végezni azoknál a betegeknél, akiknél májkárosodás jelei vagy tünetei alakulnak ki.

Fényérzékenység

- A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a Pirfenidone Viatris kezelés közismerten fényérzékenységi reakciókkal járhat, így megelőző intézkedésekre van szükség.
- A betegek számára tanácsos a közvetlen napsugárzás kerülése vagy az annak való kitettség csökkentése (beleértve a szoláriumokat is).
- A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy mindennap használjanak fényvédő készítményeket, viseljenek a napfény ellen védő ruházatot, és kerüljék az ismert fényérzékenységet okozó egyéb gyógyszerek alkalmazását.

Az orvosoknak szóló tájékoztatónak ösztönöznie kell a készítményt felírókat, hogy jelentsék a súlyos mellékhatásokat és a külön érdeklődésre számot tartó, klinikailag jelentős gyógyszer mellékhatásokat, beleértve a következőket:

- Fényérzékenységi reakciók és bőrkiütések
- Kóros májfunkciós vizsgálatok
- Gyógyszer által kiváltott májkárosodás
- Minden egyéb, a készítményt felíró orvos megítélése szerint klinikailag jelentős gyógyszer mellékhatás

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pirfenidone Viatris 267 mg filmdoboz
pirfenidon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden filmdoboz 267 mg pirfenidont tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

Buboréksomagolás: 63 filmdoboz
Buboréksomagolás: 90 filmdoboz
Buboréksomagolás: 252 filmdoboz

Naptárjelzéses csomagolás: 63 filmdoboz
Naptárjelzéses csomagolás: 252 filmdoboz

Adagként perforált buboréksomagolás: 63 × 1 filmdoboz
Adagként perforált buboréksomagolás: 252 × 1 filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/22/1707/001 63 tabletta
EU/1/22/1707/002 90 tabletta
EU/1/22/1707/003 252 tabletta
EU/1/22/1707/004 63 tabletta
EU/1/22/1707/005 252 tabletta
EU/1/22/1707/006 63 × 1 tabletta
EU/1/22/1707/007 252 × 1 tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Pirfenidone Viartis 267 mg filmtabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS, NAPTÁRJELZÉSES BUBORÉKCSOMAGOLÁS,
EGYSÉGADAGOS BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pirfenidone Viatris 267 mg filmtabletta
pirfenidon

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Viatris Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Szájon át történő alkalmazásra

[Kizárólag a naptárjelzéses kiszerezések esetén]



H., K., Sze., Csüt., P., Szo., Vas.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pirfenidone Viatris 534 mg filmdoboz
pirfenidon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden filmdoboz 534 mg pirfenidont tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

Buboréksomagolás: 21 filmdoboz

Buboréksomagolás: 84 filmdoboz

Adagként perforált buboréksomagolás: 21 × 1 filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉSEK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/22/1707/008 21 tabletta
EU/1/22/1707/009 84 tabletta
EU/1/22/1707/010 : 21 × 1 tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Pirfenidone Viartis 534 mg filmtabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BUBORÉKCSOMAGOLÁS, EGYSÉGADAGOS BUBORÉKCSOMAGOLÁS****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Pirfenidone Viatris 534 mg filmtabletta
pirfenidon

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Viatris Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Szájon át történő alkalmazásra

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pirfenidone Viatris 801 mg filmdoboz
pirfenidon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden filmdoboz 801 mg pirfenidont tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

Buboréksomagolás: 84 filmdoboz
Buboréksomagolás: 90 filmdoboz
Buboréksomagolás: 252 filmdoboz

Naptárjelzéses csomagolás: 84 filmdoboz

Adagként perforált buboréksomagolás: 84 × 1 filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Viatis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/22/1707/011 84 tabletta
EU/1/22/1707/012 90 tabletta
EU/1/22/1707/013 252 tabletta
EU/1/22/1707/014 84 tabletta
EU/1/22/1707/015 84 × 1 tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Pirfenidone Viatis 801 mg filmtabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS, NAPTÁRJELZÉSES BUBORÉKCSOMAGOLÁS,
EGYSÉGADAGOS BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pirfenidone Viatris 801 mg filmtabletta
pirfenidon

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Viatris Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Szájon át történő alkalmazásra

[Kizárólag a naptárjelzéses kiszerezések esetén]



H., K., Sze., Csüt., P., Szo., Vas.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Pirfenidone Viatris 267 mg filmdoboz
Pirfenidone Viatris 534 mg filmdoboz
Pirfenidone Viatris 801 mg filmdoboz
pirfenidon

Mielőtt elkezdheti szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.

- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészehez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Pirfenidone Viatris és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Pirfenidone Viatris szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Pirfenidone Viatris-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Pirfenidone Viatris-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Pirfenidone Viatris és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Pirfenidone Viatris egy pirfenidon nevű hatóanyagot tartalmaz, és felnőtteknél az idiopátiás tüdőfibrózis (IPF) kezelésére alkalmazzák.

Az IPF olyan betegség, amely során a tüdő szövetei idővel megduzzadnak és hegesednek, és ennek eredményeként a mély belégzés neheztette válik. Ez megnehezíti a tüdő megfelelő működését. A Pirfenidone Viatris segíti a tüdőben kialakuló hegesedés és duzzanat csökkentését, és segíti a könnyebb lélegzést.

2. Tudnivalók a Pirfenidone Viatris szedése előtt

Ne szedje a Pirfenidone Viatris készítményt:

- ha allergiás a pirfenidontra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha pirfenidon alkalmazásakor előzőleg már tapasztalt – többek között az arc, az ajkak és/vagy a nyelv duzzanatával járó – angioödémát, amelyhez légzési nehézség vagy sípoló légzés is társulhat
- ha fluvoxamin nevű gyógyszert szed (amelyet a depresszió és a kényszeres-rögeszmés zavar [OCD] kezelésére alkalmaznak)
- ha súlyos vagy végstádiumú májbetegsége van
- ha dialízist (műveskezelést) igénylő súlyos vagy végstádiumú vesebetegsége van.

Ne szedje a Pirfenidone Viatris készítményt, ha a fentiek bármelyike fennáll Önnél. Ha kétségei vannak, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét!

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Pirfenidone Viatris szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- A Pirfenidone Viatris szedése alatt érzékenyebbé válhat a napfényre (fényérzékenységi reakció).
- A Pirfenidone Viatris szedése alatt kerülje a napfényt (beleértve a szoláriumot is). Mindennap alkalmazzon fényvédő készítményt, és fedje be kezét, lábát és fejét, hogy kevesebb napsugárzás érje (lásd 4. pont: Lehetséges mellékhatások).
- Nem szedhet olyan egyéb gyógyszereket, amelyek hatására érzékenyebbé válhat a napfényre, ilyenek például a tetraciklin típusú antibiotikumok (például a doxiciklin).
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha vesebetegségben szenved.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha enyhe vagy közepesen súlyos májbetegsége van.
- A Pirfenidone Viatris kezelés megkezdése előtt abba kell hagynia a dohányzást, és a kezelés ideje alatt sem szabad dohányoznia. A dohányzás csökkentheti a Pirfenidone Viatris hatását.
- A Pirfenidone Viatris szédülést és fáradtságot okozhat. Legyen óvatos, ha éberséget és koordinációt igénylő tevékenységet végez.
- A Pirfenidone Viatris testtömegcsökkenést okozhat. Kezelőorvosa figyelemmel fogja kísérni az Ön testtömegét, amíg ezt a gyógyszert szedi.
- A Pirfenidone Viatris kezeléssel kapcsolatban Stevens–Johnson-szindrómáról, toxikus epidermális nekrolízisről, valamint eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be. Hagyja abba a Pirfenidone Viatris szedését, és azonnal forduljon orvoshoz, ha ezeknek a súlyos bőrreakcióknak a – 4. pontban leírt – tünetei bármelyikét észleli.

A Pirfenidone Viatris súlyos májproblémákat okozhat, melyek néhány esetben halálos kimenetelűek voltak. A Pirfenidone Viatris szedése előtt, majd az első 6 hónapban havonta, ezután pedig a gyógyszer szedésének ideje alatt 3 havonta vérvizsgálatra lesz szükség annak ellenőrzése érdekében, hogy mája megfelelően működik-e. A Pirfenidone Viatris szedése alatt fontos ezeknek a rendszeres vérvizsgálatoknak az elvégzése.

Gyermekek és serdülők

A Pirfenidone Viatris 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek és serdülőknek nem adható.

Egyéb gyógyszerek és a Pirfenidone Viatris

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ez az alábbi gyógyszerek szedése esetén különösen fontos, mivel ezek megváltoztathatják a Pirfenidone Viatris hatását.

Az alábbi gyógyszerek fokozhatják a Pirfenidone Viatris mellékhatásait:

- enoxacin (egyfajta antibiotikum)
- ciprofloxacín (egyfajta antibiotikum)
- amiodaron (bizonyos szívbetegségek kezelésére alkalmazzák)
- propafenon (bizonyos szívbetegségek kezelésére alkalmazzák)
- fluvoxamin (a depresszió és a kényszeres-rögeszmés zavar (OCD) kezelésére alkalmazzák).

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik a Pirfenidone Viatris megfelelő hatását:

- omeprazol (olyan állapotok kezelésére alkalmazzák, mint a gyomorégés vagy a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe (reflux betegség)
- rifampicin (egyfajta antibiotikum).

Ételek és italok hatása a Pirfenidone Viatris készítményre

A gyógyszer szedésének ideje alatt ne igyon grépfrútlevet! A grépfrút gátolhatja a Pirfenidone Viatris megfelelő működését.

Terhesség és szoptatás

A Pirfenidone Viatris alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő, ha Ön terhes, terhességet tervez, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, ugyanis a magzatot érő lehetséges kockázatok nem ismertek.

Ha szoptat vagy tervezi, hogy szoptatni fog, a Pirfenidone Viatris szedése előtt egyeztessen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével! Miután nem ismert, hogy a Pirfenidone Viatris átjut-e az anyatejbe, kezelőorvosa meg fogja Önnel beszélni, hogy milyen kockázatokkal és előnyökkel jár, ha ezt a gyógyszert szoptatás ideje alatt szedi, amennyiben úgy dönt, hogy szoptat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Tilos gépjárművet vezetni vagy gépeket kezelni, ha a Pirfenidone Viatris bevétele után szédülést vagy fáradtságot érez!

A Pirfenidone Viatris nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Pirfenidone Viatris készítményt?

A Pirfenidone Viatris kezelést az IPF diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A gyógyszert rendes esetben növekvő adagokban fogja kapni, a következők szerint:

- az első 7 napon naponta 3-szor 267 mg-ot (1 db sárga színű tablettát) vegyen be étkezés közben (összesen 801 mg/nap)
- a 8–14. napon naponta 3-szor 534 mg-ot (2 db sárga színű tablettát vagy 1 db narancssárga színű tablettát) vegyen be étkezés közben (összesen 1602 mg/nap)
- a 15. naptól kezdve (fenntartó kezelés) naponta 3-szor 801 mg-ot (3 db sárga színű tablettát vagy 1 db barna színű tablettát) vegyen be étkezés közben (összesen 2403 mg/nap).

A Pirfenidone Viatris ajánlott fenntartó adagja naponta háromszor 801 mg (3 db sárga színű tablettát vagy 1 db barna színű tablettát), étellel bevéve, összesen napi 2403 mg.

A mellékhatások, például a hányinger és a szédülés kockázatának csökkentése érdekében a tablettákat étkezés közben vagy azt követően, vízzel, egészben nyelje le. Ha a tünetek továbbra is fennállnak, forduljon kezelőorvosához.

Az adag csökkentése mellékhatások miatt

Kezelőorvosa csökkentheti az adagját, ha Önnél olyan mellékhatások jelentkeznek, mint gyomorproblémák, napfényre vagy szolárium használata után kialakuló bármilyen bőrreakció vagy a májenzimek szintjének jelentős változásai.

Ha az előírtnál több Pirfenidone Viatris készítményt vett be

Azonnal forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a legközelebbi kórház sürgősségi osztályához, ha az előírtnál több tablettát vett be, és vigye magával a gyógyszert!

Ha elfelejtette bevenni a Pirfenidone Viatris készítményt

Ha egy adagot elfelejt bevenni, vegye be, amint eszébe jut. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Az adagok bevétele között mindig legalább 3 órának kell eltelnie. Egy nap ne vegyen be több tablettát, mint amennyi az Ön előírt napi adagja.

Ha idő előtt abbahagyja a Pirfenidone Viatris szedését

Néhány esetben kezelőorvosa a Pirfenidone Viatris szedésének abbahagyását javasolhatja Önnek. Ha bármilyen okból 14 egymást követő napot meghaladó időre abba kell hagynia a Pirfenidone Viatris szedését, kezelőorvosa naponta 3-szor 267 mg adaggal fogja a kezelést ismét megkezdeni, fokozatosan növelve az adagot napi 3-szor 801 mg adagig.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hagyja abba a Pirfenidone Viatris szedését és azonnal kérjen orvosi segítséget, ha a következő tünetek vagy jelek bármelyikét tapasztalja:

- Az arc, az ajak és/vagy a nyelv duzzanata, viszketés, csalánkiütés, nehezített vagy sípoló légzés vagy ájulásközel érzés, melyek egy súlyos allergiás reakció, az angioödéma vagy az anafilaxia jelei.
- A szemfehérjéje vagy a bőre besárgul, vagy a vizelete sötétté válik, amit esetleg bőrviszketés is kísér, fáj a gyomortájának (hasának) jobb felső oldala, étvágytalan, a megszokottnál könnyebben alakul ki vérzés vagy véraláfutás vagy fáradtnak érzi magát. Ezek a kóros májműködés jelei lehetnek és májkárosodást jelezhetnek, ami a Pirfenidone Viatris egy nem gyakori mellékhatása.
- Vöröses, nem kiemelkedő, vagy kör alakú foltok a törzsön, gyakran központi hólyagokkal, bőrhámlással, a száj, a torok, az orr, a nemi szervek és a szemek fekélyeivel. Ezeket a súlyos bőrkiütéseket láz és influenzaszerű tünetek előzhetik meg (Stevens–Johnson-szindróma vagy toxikus epidermális nekrolízis).
- Kiterjedt bőrkiütés, magas testhőmérséklet és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS-szindróma vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma).

Egyéb lehetséges mellékhatások:

Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen mellékhatást észlel.

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- a torok vagy a tüdőbe vezető légutak fertőzései és/vagy orrmelléküreg-gyulladás
- émelygés (hányinger)
- gyomorproblémák, például gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe, hányás, szorulás
- fáradtság
- hasmenés
- emésztési zavarok vagy gyomorpanaszok
- testtömegcsökkenés
- étvágycsökkenés
- alvászavarok
- fejfájás
- szédülés
- légszomj
- köhögés
- sajgó ízületek/izületi fájdalom.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- húgyhólyagfertőzések
- álmoság
- az ízérzékelés megváltozása
- hóhullámok

- gyomorproblémák, például puffadásérzés, hasi fájdalom és panaszok, gyomorégés és bélgázosság
- a vérvizsgálatok a májenzimek szintjének emelkedését mutathatják
- napon tartózkodás vagy szolárium használata után jelentkező bőrreakciók
- bőrproblémák, például bőrviszketés, bőrpír vagy kivörösödött bőr, száraz bőr, bőrküítés
- izomfájdalom
- gyengeség vagy az energiaszint csökkenésének érzése
- mellkasi fájdalom
- napégés.

Nem gyakori (100-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- alacsony nátriumszint a vérben. Ez fejfájást, szédülést, zavartságot, gyengeséget, izomgörcsöt vagy hányingert és hányást okozhat.
- laboratóriumi vizsgálatokkal a fehérvérsejtszám csökkenése mutatható ki.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Pirfenidone Viatris készítményt tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A külső dobozon és a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Pirfenidone Viatris?

A készítmény hatóanyaga pirfenidon. 267 mg, 534 mg vagy 801 mg pirfenidont tartalmaz filmtablettaként.

Egyéb összetevők:

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz (E 460)

Kroszkarmellóz-nátrium (E 468) (lásd 2. pont „A Pirfenidone Viatris nátriumot tartalmaz”)

Povidon (E 1201)

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E 551)

Magnézium-sztearát (E 572)

Filmbevonat

Polivinil-alkohol (E 1203)

Titán-dioxid (E 171)

Makrogol (E 1521)

Talkum (E 553b)

267 mg filmtabletta

Sárga vas-oxid (E 172)

534 mg filmtabletta

Sárga vas-oxid (E 172)

Vörös vas-oxid (E 172)

801 mg filmtabletta

Fekete vas-oxid (E 172)

Vörös vas-oxid (E 172)

Milyen a Pirfenidone Viatris külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

267 mg filmtabletta

A Pirfenidone Viatris 267 mg filmtabletta sárga színű, ovális alakú, mindkét oldalán domború filmtabletta.

A Pirfenidone Viatris 63, 90 vagy 252 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolásban, 63 vagy 252 filmtablettát tartalmazó, naptárjelzéses csomagolásban vagy 63×1 vagy 252×1 filmtablettát tartalmazó, perforált, egységadagos buboréksomagolásban kapható.

A naptárjelzéses csomagolásban lévő, 267 mg buboréksomagolású gyógyszerlevelek mindegyikén az alábbi jelölések, valamint a napok rövidített neve látható emlékeztetőként egy-egy adag napi háromszori bevételére:



H., K., Sze., Csüt., P., Szo., Vas.

534 mg filmtabletta

A Pirfenidone Viatris 534 mg filmtabletta narancssárga színű, ovális, mindkét oldalán domború filmtabletta.

A Pirfenidone Viatris 21 vagy 84 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolásban vagy 21×1 filmtablettát tartalmazó, perforált, egységadagos buboréksomagolásban kapható.

801 mg filmtabletta

A Pirfenidone Viatris 801 mg filmtabletta barna színű, ovális, mindkét oldalán domború filmtabletta.

A Pirfenidone Viatris 84, 90 vagy 252 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolásban vagy 84 filmtablettát tartalmazó, naptárjelzéses csomagolásban vagy 84×1 filmtablettát tartalmazó, perforált, egységadagos buboréksomagolásban kapható.

A naptárjelzéses csomagolásban lévő, 801 mg buboréksomagolású gyógyszerlevelek mindegyikén az alábbi jelölések, valamint a napok rövidített neve látható emlékeztetőként egy-egy adag napi háromszori bevételére:



H., K., Sze., Csüt., P., Szo., Vas.

Nem feltétlenül mindegyik kizserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Írország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Viartis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viartis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viartis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viartis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viartis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viartis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viartis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

Polska

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

France

Viatis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatis SIA

Tel: +371 676 055 80

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatis AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:.

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.