

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Fredalix 267 mg potahované tablety

Fredalix 801 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 267 mg pirfenidonu.

Jedna potahovaná tableta obsahuje 801 mg pirfenidonu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Fredalix 267 mg potahované tablety jsou žluté, oválné, bikonvexní potahované tablety o velikosti přibližně 1,2 x 0,7 cm, na jedné straně s vyraženým nápisem „SD267“.

Fredalix 801 mg potahované tablety jsou tmavě růžové, oválné, bikonvexní potahované tablety o velikosti přibližně 1,8 x 0,9 cm, na jedné straně s vyraženým nápisem „SD801“.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Pirfenidon je určen k léčbě idiopatické plicní fibrózy (IPF - idiopathic pulmonary fibrosis) u dospělých.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu pirfenidonem 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 takto:

- 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 pirfenidonu 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 přeruší 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 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 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

Pirfenidon 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 hlášeny 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 pirfenidone, trvale ukončit a pacientovi už se léčivo nikdy nemá znovu podávat.

Pokud u pacienta dojde ke zvýšení hladiny aminotransferázy na  $\geq 5$ násobek 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 s léčbou pirfenidonem Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Pokud se objeví známky a příznaky připomínající tyto reakce, pirfenidon má být okamžitě vysazen. Pokud se u pacienta při užívání pirfenidonu vyvinul SJS, TEN nebo DRESS, léčba pirfenidonem nesmí být 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 pirfenidone 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 pirfenidone 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.

### **Přípravek Fredalix obsahuje sodík.**

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

## **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 inhibitoru 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 přípravku pírfenidonu u těhotných žen nejsou k dispozici.

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

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

Podávání pírfenidonu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

### Kojení

Není známo, zda se pírfenidon nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování pírfenidonu a/nebo jeho metabolitů do mléka, což může vést k hromadění pírfenidonu 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 pírfenidonem pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo přerušit podávání pírfenidonu matce.

### Fertilita

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

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pírfenidon 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 pírfenidonem 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 přehled nežádoucích účinků

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

Tabulka 1 ukazuje hlášené nežádoucí účinky s četností  $\geq 2$  % u 623 pacientů užívajících pírfenidon 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.

<b>Tabulka 1 Nežádoucí účinky rozdělené podle tříd orgánových systémů a frekvence podle databáze MedDRA</b>	
<b>Infekce a infestace</b>	
Velmi časté	Infekce horních cest dýchacích
Časté	Infekce močových cest
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Méně časté	Agranulocytóza <sup>1</sup>
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Méně časté	Angioedém <sup>1</sup>
Není známo	Anafylaxe <sup>1</sup>
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Velmi časté	Úbytek tělesné hmotnosti; snížená chuť k jídlu
Méně časté	Hyponatremie <sup>1</sup>
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Velmi časté	Insomnie
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Bolest hlavy, závratě
Časté	Somnolence; dysgeuzie; letargie
<b>Cévní poruchy</b>	
Časté	Návaly horka
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Velmi časté	Dyspnoe; kašel
Časté	Produktivní kašel
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	dyspepsie; nauzea; průjem, refluxní choroba jícnu, zvracení, zácpa
Časté	Distenze břicha; nepříjemné pocity v krajiněbřišní; bolest břicha; bolest v horní oblasti břicha; žaludeční obtíže; gastritida; plynatost
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
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 <sup>1</sup> ; polékové poškození jater <sup>2</sup>
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Velmi časté	Vyrážka
Časté	Fotosenzitivní reakce; svědění; erytém; suchá pokožka; erytematózní vyrážka; makulární vyrážka; svědivá vyrážka
Není známo	Stevensův-Johnsonův syndrom <sup>1</sup> ; toxická epidermální nekrolýza <sup>1</sup> , léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) <sup>1</sup>
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	
Velmi časté	Artralgie
Časté	Myalgie
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Velmi časté	Únava
Časté	Astenie; bolest na hrudi, která není srdečního původu

<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>	
<b>Časté</b>	<b>Spálení od slunce</b>

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

Analýzy souhrnných klinických studií pacientů s IPF po úpravě o expozici prokázaly, že profil bezpečnosti a snášenlivosti pirfenidonu u pacientů s IPF s pokročilým onemocněním (n = 366) odpovídá profilu zjištěnému u pacientů s IPF s nepokročilým onemocněním (n = 942).

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Snížená chuť k jídlu*

Během pivotních klinických studií byly případy snížené chuti k jídlu snadno zvládnutelné a obecně nebyly spojeny s významnými následky. Méně často byly případy snížené chuti k jídlu spojeny s významným úbytkem 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky:

[www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## **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- $\alpha$ ) a interleukinu-1 beta (IL-1 $\beta$ ), 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- $\beta$ ) a lidský destičkový růstový faktor (PDGF).

#### Klinická účinnost

Klinická účinnost pirfenidonu byla studována ve čtyřech multicentrických, randomizovaných, dvojitě 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 společné populační studii PIPF-004 a PIPF-006 zahrnující celkem 692 pacientů léčených dávkou 2 403 mg/den byl medián výchozích hodnot procentuální předpokládané FVC 73,9% ve skupině s pirfenidonem a 72,0 % ve skupině s placebem (rozmezí: 50 – 123 %, resp. 48 – 138 %) a medián výchozích hodnot procentuální předpokládané difuzní kapacity plic pro oxid uhelnatý (DL<sub>CO</sub>, Carbon Monoxide Diffusing Capacity) 45,1 % ve skupině s pirfenidonem a 45,6 % ve skupině s placebem (rozmezí: 25 – 81 %, resp. 21 – 94 %). Ve studii PIPF-004 mělo 2,4 % pacientů ve skupině s pirfenidonem a 2,1 % pacientů ve skupině s placebem výchozí procentuální předpokládanou FVC nižší než 50 % a/nebo výchozí procentuální předpokládanou DL<sub>CO</sub> nižší než 35 %. Ve studii PIPF-006 mělo 1,0 % pacientů ve skupině s pirfenidonem a 1,4 % pacientů ve skupině s placebem výchozí procentuální předpokládanou FVC nižší než 50% a/nebo výchozí procentuální předpokládanou DL<sub>CO</sub> nižší než 35 %.

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 pirfenidonem 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  $\geq 10$  % (prahová hodnota udávající riziko mortality u onemocnění IPF) v porovnání s 35 % pacientů užívajících placebo (tabulka 2).

<b>Tabulka 2 Vyhodnocení změny procentuální předpokládané FVC z výchozích hodnot v 72. týdnu ve studii PIPF-004, podle kategorií</b>		
	<b>pirfenidon 2403 mg/den (n = 174)</b>	<b>placebo (n = 174)</b>
Pokles $\geq 10$ % 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  $\geq 50$  m v porovnání se 47 % pacientů užívajících placebo v PIPF-004.

Ve studii PIPF-006 léčba pirfenidonem ve srovnání s placebem nezmenšila v 72. týdnu pokles procentuální předpokládané FVC z výchozích hodnot. Léčba pirfenidonem 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  $\geq 10$  % u 23 % pacientů užívajících pirfenidon a u 27 % pacientů užívajících placebo (tabulka 3).

<b>Tabulka 3 Vyhodnocení změny procentuální předpokládané FVC z výchozích hodnot v 72. týdnu ve studii PIPF-006, podle kategorií</b>		
	<b>pirfenidon 2403 mg/den (n = 171)</b>	<b>placebo (n = 173)</b>

Pokles $\geq 10$ % 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  $\geq 50$  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 přípravek 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 pirfenidonem 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<sub>CO</sub> 42 % (rozmezí: 27–170 %). Dvě procenta pacientů měla ve výchozím stavu FVC v procentech předpokládané hodnoty pod 50 % a 21 % pacientů mělo DL<sub>CO</sub> 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 přípravkem pirfenidon 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  $\geq 10$  % nebo úmrtí u 17 % pacientů léčených pirfenidonem v porovnání s 32 % pacientů na placebo (tabulka 4).

<b>Tabulka 4 Posouzení změny FVC v procentech předpokládané hodnoty od výchozího stavu do týdne 52 ve studii PIPF-016 podle kategorií</b>		
	<b>pirfenidon 2403 mg/den (n = 278)</b>	<b>placebo (n = 277)</b>
Pokles o $\geq 10$ % 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 vykazovalo pokles  $\geq 50$  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 ( $-0,09 \pm 0,02$  l oproti  $-0,16 \pm 0,02$  l v tomto pořadí,  $p = 0,042$ ).

*Pacienti s IPF s pokročilou poruchou plicní funkce*

V souhrnných post hoc analýzách studií PIPF-004, PIPF-006 a PIPF-016 v populaci s pokročilou IPF (n = 170) s výchozí FVC < 50 % a/nebo výchozí DLco < 35% byl roční pokles FVC -150,9 ml ve skupině s pirfenidonem (n = 90) ve srovnání s -277,6 ml ve skupině s placebem (n = 80).

Ve studii MA29957, podpůrné 52týdenní, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii fáze IIb s pacienty s IPF s pokročilou poruchou plicní funkce (DLco < 40 % náležitě hodnoty) a s vysokým rizikem plicní hypertenze stupně 3, mělo 89 pacientů léčených samotným pirfenidonem podobný pokles FVC jako pacienti léčení pirfenidonem v post hoc analýze společných populačních studií fáze 3 PIPF-004, PIPF-006 a PIPF-016.

### 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 pediatrické populace viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Podávání tobolek pirfenidonu s jídlem má za následek velké snížení C<sub>max</sub> (o 50 %) a menší účinek na AUC ve srovnání se stavem nalačno. Po perorálním podání jedné dávky 801 mg zdravým starším dospělým dobrovolníkům (50-66 let) ve stavu po jídle se rychlost absorpce pirfenidonu zpomalila, zatímco AUC ve stavu po jídle byla přibližně 80-85 % AUC pozorovaná ve stavu nalačno. Ve srovnání se stavem nalačno snížilo perorální podávání pirfenidonu s jídlem C<sub>max</sub> pirfenidonu o 40 % v tabletové formulaci. Snížený výskyt nežádoucích účinků (nevolnost a závratě) byl pozorován u nasycených subjektů ve srovnání s jedinci nalačno. Proto se doporučuje podávat pirfenidon s jídlem, aby se snížil výskyt nauzey 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 267mg 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)  $mg \cdot h/l$  a 168 (67,4  $mg \cdot h/l$  ve srovnání s 28,7 (4,99)  $mg \cdot h/l$ .

Stupeň poruchy funkce ledvin	Statistika	$AUC_{0-\infty}$ ( $mg \cdot h/l$ )	
		pirfenidon	5-karboxy-pirfenidon
normální n=6	Průměr (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Medián (25.–75.)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
lehká n=6	Průměr (SD)	59,1 (21,5)	49,3 <sup>a</sup> (14,6)
	Medián (25.–75.)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
středně těžká n=6	Průměr (SD)	63,5 (19,5)	100 (26,3)
	Medián (25.–75.)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
těžká n=6	Průměr (SD)	46,7 (10,9)	168 <sup>c</sup> (67,4)
	Medián (25.–75.)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

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

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

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

<sup>c</sup>p-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 pifrenidon 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 pifrenidonu a/nebo jeho metabolitů placentou a k potenciálnímu hromadění pifrenidonu a/nebo jeho metabolitů v plodové vodě. Samice potkanů vykazovaly při vysokých dávkách ( $\geq 450$  mg/kg/den) prodloužení estrického cyklu a častý výskyt nepravidelného cyklu. Při vysokých dávkách přípravku ( $\geq 1000$  mg/kg/den) docházelo u samic potkanů k prodloužení doby gestace a snížení životaschopnosti plodu. Studie u laktujících samic potkanů ukazují, že pifrenidon a/nebo jeho metabolity se vylučují v mléce a může dojít k jejich nahromadění v mléce.

Pifrenidon 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 pifrenidon pozitivní ve stanovení fotoklastogenních účinků u plicních buněk čínských křečků.

U morčat byla po perorálním podání pifrenidonu 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

Předbobtnalý škrob

Sodná sůl kroskarmelózy (E468)

Hyprolosa (E463)

Oxid křemičitý (E551)

Magnesium-stearát (E572)

#### Potahová vrstva

##### *Fredalix 267 mg potahovaná tableta:*

Potahová soustava Opadry 85F220100 žlutá:

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3350

Mastek (E553B)

Žlutý oxid železitý (E172)

##### *Fredalix 801 mg potahovaná tableta:*

Potahová soustava Opadry 85F240048 růžová:

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3350

Mastek (E553B)

Žlutý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

Černý oxid železitý (E172)

## 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

## 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

### *Fredalix 267 mg potahované tablety*

PVC/PE/PVDC-Al blistry

#### Velikosti balení

Blistrové balení obsahující 21, 42, 63, 84, 168 nebo 252 potahovaných tablet

Jednodávkové blistrové balení obsahující 63x1 nebo 252x1 potahovanou tabletu

Balení na 2týdenní úvodní léčbu:

- vícečetné blistrové balení obsahující 63 (1 balení po 21 a 1 balení po 42) potahovaných tablet nebo
- jednodávkové blistrové vícečetné balení obsahující 63 (1 balení po 21x1 a 1 balení po 42x1) potahovaných tablet

Pokračovací balení

Vícečetné blistrové balení obsahující 252 (3 balení po 84) potahovaných tablet nebo jednodávkové vícečetné blistrové balení obsahující 252 (3 balení po 84x1) potahovaných tablet

### *Fredalix 801 mg potahované tablety*

PVC/PE/PVDC-Al blistry

#### Velikosti balení

Blistrové balení obsahující 21, 84 nebo 252 potahovaných tablet.

Jednodávkové blistrové balení obsahující 84x1 potahovanou tabletu nebo 252x1 potahovanou tabletu .

Pokračovací balení:

Vícečetné blistrové balení obsahující 252 (3 balení po 84) potahovaných tablet nebo jednodávkové vícečetné blistrové balení obsahující 252 (3 balení po 84x1) 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

Sandoz s.r.o., Piktova 1737/1a, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

Fredalix 267 mg potahované tablety: 59/088/21-C

Fredalix 801 mg potahované tablety: 59/089/21-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

24. 5. 2022

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

2. 9. 2024