

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pirfenidone/Sandoz 267 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Pirfenidone/Sandoz 801 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 267 mg πιρφενιδόνης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 801 mg πιρφενιδόνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Τα Pirfenidone/Sandoz 267 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι κίτρινου χρώματος, ωοειδούς σχήματος, περίπου 1,2 x 0,7 cm αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με εγχάρακτη την ένδειξη "SD267" στη μία πλευρά.

Τα Pirfenidone/Sandoz 801 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι ροζ σκούρου χρώματος, ωοειδούς σχήματος, περίπου 1,8 x 0,9 cm αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με εγχάρακτη την ένδειξη "SD801" στη μία πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Pirfenidone/Sandoz ενδείκνυται για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης (IPF) σε ενήλικες.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας με Pirfenidone/Sandoz πρέπει να πραγματοποιείται από εξειδικευμένους γιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία της IPF.

#### Δοσολογία

##### Ενήλικες

Με την έναρξη της θεραπείας, η δόση θα πρέπει να τιτλοποιείται στη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 2.403 mg/ημέρα για περίοδο 14 ημερών, σύμφωνα με το ακόλουθο πρόγραμμα:

- Ημέρες 1 έως 7: δόση 267 mg χορηγούμενη τρεις φορές την ημέρα (801 mg/ημέρα)
- Ημέρες 8 έως 14: δόση 534 mg χορηγούμενη τρεις φορές την ημέρα (1.602 mg/ημέρα)
- Ημέρα 15 και μετά: δόση 801 mg χορηγούμενη τρεις φορές την ημέρα (2.403 mg/ημέρα)

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση συντήρησης του Pirfenidone/Sandoz είναι 801 mg τρεις φορές την ημέρα μαζί με τροφή, για συνολικά 2.403 mg/ημέρα.

Δόσεις πάνω από 2.403 mg/ημέρα δεν συνιστώνται για κανέναν ασθενή (βλ. παράγραφο 4.9).

Οι ασθενείς που παραλείπουν τη θεραπεία με Pirfenidone/Sandoz για 14 ή περισσότερες διαδοχικές ημέρες θα πρέπει να ξαναρχίζουν τη θεραπεία και να ακολουθούν το αρχικό δοσολογικό σχήμα τιτλοποίησης διάρκειας 2 εβδομάδων έως τη συνιστώμενη ημερήσια δόση.

Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας για λιγότερο από 14 διαδοχικές ημέρες, μπορεί να γίνει επανεκκίνηση της χορήγησης της δόσης στην προηγούμενη συνιστώμενη ημερήσια δόση χωρίς τιτλοποίηση.

#### Προσαρμογή των δόσεων και άλλα ζητήματα για ασφαλή χρήση

**Γαστρεντερικά συμβλήματα:** Στους ασθενείς που εμφανίζουν δυσανεξία στη θεραπεία λόγω γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών, πρέπει να υπενθυμίζεται ότι το φάρμακο πρέπει να λαμβάνεται με τροφή. Εάν τα συμπτώματα επιμένουν, η δόση της πιρφενιδόνης μπορεί να μειωθεί στα 267 mg – 534 mg, δύο έως τρεις φορές/ημέρα με τροφή και επανακλιμάκωση της δόσης στη συνιστώμενη ημερήσια δόση ανάλογα με την ανεκτικότητα του ασθενή. Εάν τα συμπτώματα συνεχίζουν να υφίστανται, οι ασθενείς μπορεί να καθοδηγούνται να διακόψουν τη θεραπεία για μία έως δύο εβδομάδες προκειμένου να υποχωρήσουν τα συμπτώματα.

**Αντίδραση φωτοευαισθησίας ή εξάνθημα:** Θα πρέπει να υπενθυμίζεται στους ασθενείς που εμφανίζουν ήπια έως μέτρια αντίδραση φωτοευαισθησίας ή εξάνθημα να χρησιμοποιούν αντιηλιακό καθημερινά και να αποφεύγουν την έκθεση στον ήλιο (βλ. παράγραφο 4.4). Η δόση της πιρφενιδόνης μπορεί να μειωθεί στα 801 mg κάθε ημέρα (267 mg τρεις φορές την ημέρα). Εάν το εξάνθημα επιμένει μετά από 7 ημέρες, η χορήγηση του Pirfenidone/Sandoz θα πρέπει να διακόπτεται για 15 ημέρες, με επανακλιμάκωση στη συνιστώμενη ημερήσια δόση κατά τον ίδιο τρόπο όπως στην περίοδο κλιμάκωσης.

Οι ασθενείς με σοβαρή αντίδραση φωτοευαισθησίας ή εξάνθημα θα πρέπει να καθοδηγούνται να διακόπτουν τη θεραπεία και να αναζητούν ιατρική συμβουλή (βλ. παράγραφο 4.4). Μόλις υποχωρήσει το εξάνθημα, το Pirfenidone/Sandoz μπορεί να επαναχορηγηθεί και η δόση του να επανακλιμακωθεί στη συνιστώμενη ημερήσια δόση κατά τη διακριτική ευχέρεια του γιατρού.

**Ηπατική λειτουργία:** Σε περίπτωση σημαντικής αύξησης της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης ή/και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (ALT/AST) με ή χωρίς αύξηση χολερυθρίνης, θα πρέπει να προσαρμόζεται η δόση της πιρφενιδόνης ή να διακόπτεται η θεραπεία σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες που αναφέρονται στην παράγραφο 4.4.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.2).

##### Ηπατική δυσλειτουργία

Για τους ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (δηλ. Child-Pugh Κατηγορία A και B). Ωστόσο, καθώς τα επίπεδα πιρφενιδόνης στο πλάσμα ενδέχεται να είναι αυξημένα σε ορισμένα άτομα με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η θεραπεία με Pirfenidone/Sandoz θα πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή στον εν λόγω πληθυσμό. Η θεραπεία με Pirfenidone/Sandoz δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή με ηπατοπάθεια τελικού σταδίου (βλ. παράγραφο 4.3, 4.4 και 5.2).

##### Νεφρική δυσλειτουργία

Για τους ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Το Pirfenidone/Sandoz θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 30-50 ml/min). Η θεραπεία με Pirfenidone/Sandoz δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl <30 ml/min) ή σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοδιύλιση (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

##### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Pirfenidone/Sandoz στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Pirfenidone/Sandoz είναι για από του στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό και να λαμβάνονται μαζί με τροφή για να μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης ναυτίας και ζάλης (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2).

### 4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ιστορικό αγγειοσιδήματος με πιρφενιδόνη (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ταυτόχρονη χρήση φλουβοξαμίνης (βλ. παράγραφο 4.5).
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατοπάθεια τελικού σταδίου (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοδιύλιση (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Ηπατική λειτουργία

Αυξημένες τρανσαμινάσες έχουν αναφερθεί συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Pirfenidone/Sandoz. Ο έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST και χολερυθρίνη) πρέπει να διενεργείται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Pirfenidone/Sandoz, και στη συνέχεια κάθε μήνα για τους 6 πρώτους μήνες, και εφεξής κάθε 3 μήνες (βλ. παράγραφο 4.8).

Εάν κάποιος ασθενής εμφανίσει αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης  $> 3$  έως  $< 5$  φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), χωρίς αύξηση της χολερυθρίνης και χωρίς σημεία ή συμπτώματα φαρμακοεπαγόμενης ηπατικής βλάβης, μετά την έναρξη της θεραπείας με Pirfenidone/Sandoz, θα πρέπει να αποκλείονται οι υπόλοιπες αιτίες και ο ασθενής να παρακολουθείται στενά. Η διακοπή άλλων φαρμάκων που σχετίζονται με τοξικότητα στο ήπαρ θα πρέπει να εξετάζεται. Εάν ενδείκνυται κλινικά, η δόση του Pirfenidone/Sandoz πρέπει να μειώνεται ή η θεραπεία να διακόπτεται. Μόλις τα αποτελέσματα του ελέγχου της ηπατικής λειτουργίας επανέλθουν στα φυσιολογικά όρια, το Pirfenidone/Sandoz μπορεί να επανακλιμακώνεται στη συνιστώμενη ημερήσια δόση, εφόσον είναι ανεκτή.

#### Φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη

Όχι συχνά, οι αυξήσεις στην AST και την ALT συσχετίστηκαν με ταυτόχρονες αυξήσεις της χολερυθρίνης. Έχουν αναφερθεί, μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, περιστατικά βαριάς φαρμακοεπαγόμενης ηπατικής βλάβης, συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων περιστατικών με θανατηφόρο έκβαση (βλ. παράγραφο 4.8).

Εκτός από τη συνιστώμενη τακτική παρακολούθηση των ελέγχων της ηπατικής λειτουργίας, θα πρέπει να διενεργούνται εγκαίρως κλινική αξιολόγηση και εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς οι οποίοι αναφέρουν συμπτώματα που μπορεί να υποδηλώνουν ηπατική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης της κόπωσης, της ανορεξίας, της δυσφορίας στην άνω κοιλιακή χώρα, των σκουρόχρωμων ούρων ή του ίκτερου.

Εάν κάποιος ασθενής εμφανίσει αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης  $> 3$  έως  $< 5$  φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) με ταυτόχρονη εκδήλωση υπερχολερυθριναιμίας ή κλινικών σημείων ή συμπτωμάτων ενδεικτικών ηπατικής βλάβης, η θεραπεία με Pirfenidone/Sandoz θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά και δεν θα πρέπει να επαναχορηγείται στον ασθενή.

Εάν κάποιος ασθενής εμφανίσει αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης  $\geq 5$  φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), η θεραπεία με Pirfenidone/Sandoz θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά και δεν θα πρέπει να επαναχορηγείται στον ασθενή.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (δηλ. Child-Pugh Κατηγορία B), η έκθεση στην

πιρφενιδόνη αυξήθηκε κατά 60%. Το Pirfenidone/Sandoz θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (δηλ. Child-Pugh Κατηγορία A και B) λόγω της πιθανής αύξησης της έκθεσης στην πιρφενιδόνη. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ενδείξεις τοξικότητας, ιδίως εάν λαμβάνουν ταυτόχρονα γνωστό αναστολέα του CYP1A2 (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2). Το Pirfenidone/Sandoz δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και το Pirfenidone/Sandoz δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Αντίδραση φωτοευαισθησίας και εξάνθημα

Η έκθεση στην άμεση ηλιακή ακτινοβολία (συμπεριλαμβανομένης και της τεχνητής ηλιακής ακτινοβολίας) θα πρέπει να αποφεύγεται ή να ελαχιστοποιείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pirfenidone/Sandoz. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να χρησιμοποιούν αντιηλιακό καθημερινά, να φορούν ενδύματα που προστατεύουν το σώμα τους από την έκθεση στον ήλιο και να αποφεύγουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν φωτοευαισθησία. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναφέρουν τα συμπτώματα αντίδρασης φωτοευαισθησίας ή εξανθήματος στον γιατρό τους. Οι σοβαρές αντιδράσεις φωτοευαισθησίας είναι όχι συχνές. Σε ήπια έως σοβαρά περιστατικά αντίδρασης φωτοευαισθησίας ή εξανθήματος ίσως χρειαστεί προσαρμογή της δόσης ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), καθώς και αντίδραση στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστηματικού συνδρόμου (DRESS), τα οποία μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή ή θανατηφόρα, έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου και συσχετίζονται με τη θεραπεία με πιρφενιδόνη. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αυτές τις αντιδράσεις, το Pirfenidone/Sandoz θα πρέπει να διακοπεί αμέσως. Εάν ο ασθενής έχει αναπτύξει SJS, TEN ή DRESS με τη χρήση του Pirfenidone/Sandoz, η θεραπεία με Pirfenidone/Sandoz δεν πρέπει να ξαναρχίσει και θα πρέπει να διακοπεί οριστικά.

#### Αγγειοοίδημα/Αναφυλαξία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αγγειοοιδήματος (ορισμένες σοβαρές) ως αποτέλεσμα της χρήσης του Pirfenidone/Sandoz μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, όπως οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη και/ή τη γλώσσα, οι οποίες ενδέχεται να συνδέονται με δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμό. Έχουν αναφερθεί επίσης περιπτώσεις αναφυλακτικών αντιδράσεων. Κατά συνέπεια, ασθενείς που παρουσιάζουν σημεία ή συμπτώματα αγγειοοιδήματος ή σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων μετά από χορήγηση του Pirfenidone/Sandoz θα πρέπει να διακόπτουν αμέσως τη θεραπεία. Οι ασθενείς με αγγειοοίδημα ή σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με την καθιερωμένη θεραπεία (standard of care). Το Pirfenidone/Sandoz δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε άτομα με ιστορικό αγγειοοιδήματος ή υπερευαισθησίας που οφείλεται στο Pirfenidone/Sandoz (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Ζάλη

Έχει αναφερθεί ζάλη σε ασθενείς που έλαβαν Pirfenidone/Sandoz. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν τον τρόπο με τον οποίο αντιδρά ο οργανισμός τους στο εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν, πριν συμμετάσχουν σε δραστηριότητες που απαιτούν πνευματική εγρήγορση ή συντονισμό (βλ. παράγραφο 4.7). Στις κλινικές μελέτες, οι περισσότεροι ασθενείς που εμφάνισαν ζάλη, ανέφεραν ένα μόνο σύμπτωμα, και τα περισσότερα συμβάματα υποχώρησαν με διάμεση διάρκεια τις 22 ημέρες. Εάν η ζάλη δεν βελτιώνεται ή εάν επιδεινώνεται η έντασή της, απαιτείται προσαρμογή της δόσης ή ακόμη και διακοπή της θεραπείας με Pirfenidone/Sandoz.

#### Κόπωση

Έχει αναφερθεί κόπωση σε ασθενείς που έλαβαν Pirfenidone/Sandoz. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν τον τρόπο με τον οποίο αντιδρά ο οργανισμός τους στο εν λόγω φαρμακευτικό

προϊόν πριν συμμετάσχουν σε δραστηριότητες που απαιτούν πνευματική εγρήγορση ή συντονισμό (βλ. παράγραφο 4.7).

#### Απώλεια σωματικού βάρους

Έχει αναφερθεί απώλεια σωματικού βάρους σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Pirfenidone/Sandoz (βλ. παράγραφο 4.8). Οι γιατροί θα πρέπει να παρακολουθούν το σωματικό βάρος του ασθενή και, όπου κρίνεται απαραίτητο, να ενθαρρύνουν την αυξημένη πρόσληψη θερμίδων εάν η απώλεια σωματικού βάρους κρίνεται κλινικά σημαντική.

#### Υπονατριαιμία

Έχει αναφερθεί υπονατριαιμία σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πιρφενιδόνη (βλ. παράγραφο 4.8). Καθώς τα συμπτώματα της υπονατριαιμίας μπορεί να είναι ανεπαίσθητα και να καλυφθούν από την παρουσία ταυτόχρονων νοσηροτήτων, συνιστάται τακτική παρακολούθηση των σχετικών εργαστηριακών παραμέτρων, ειδικά παρουσία υποδηλωτικών σημείων και συμπτωμάτων όπως ναυτία, κεφαλαλγία ή ζάλη.

#### Πληροφορίες για τα έκδοχα

Το Pirfenidone/Sandoz περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Περίπου το 70-80% της πιρφενιδόνης μεταβολίζεται μέσω του CYP1A2 με μικρή συνεισφορά από άλλα ισοένζυμα CYP, συμπεριλαμβανομένων των CYP2C9, 2C19, 2D6 και 2E1.

Η κατανάλωση χυμού γκρέιπφρουτ σχετίζεται με την αναστολή του CYP1A2 και θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πιρφενιδόνη.

#### Φλουβοξαμίνη και αναστολείς του CYP1A2

Σε μία μελέτη Φάσης 1, η συγχορήγηση πιρφενιδόνης και φλουβοξαμίνης (ισχυρός αναστολέας του CYP1A2 με ανασταλτικές επιδράσεις και σε άλλα ισοένζυμα CYP [CYP2C9, 2C19 και 2D6]) είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της έκθεσης στην πιρφενιδόνη κατά 4 φορές σε μη καπνιστές.

Το Pirfenidone/Sandoz αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φλουβοξαμίνη (βλ. παράγραφο 4.3). Η φλουβοξαμίνη θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Pirfenidone/Sandoz και να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pirfenidone/Sandoz λόγω της μειωμένης κάθαρσης της πιρφενιδόνης. Άλλες θεραπείες που αναστέλλουν τη δράση τόσο του CYP1A2 όσο και ενός ή περισσότερων άλλων ισοενζύμων CYP που μετέχουν στο μεταβολισμό της πιρφενιδόνης (π.χ. CYP2C9, 2C19, και 2D6) θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pirfenidone/Sandoz.

Οι αναγωγές από *in vitro* και *in vivo* δοκιμές (extrapolation) υποδεικνύουν πως οι ισχυροί και επιλεκτικοί αναστολείς του CYP1A2 (π.χ. η ενοξασίνη) αυξάνουν δυνητικά την έκθεση στην πιρφενιδόνη κατά περίπου 2 με 4 φορές. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χρήση της πιρφενιδόνης με ισχυρό και επιλεκτικό αναστολέα του CYP1A2, η δοσολογία του Pirfenidone/Sandoz θα πρέπει να μειωθεί σε 801 mg την ημέρα (267 mg, τρεις φορές την ημέρα). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εμφάνιση ανεπιθύμητων αντιδράσεων που σχετίζονται με τη θεραπεία με Pirfenidone/Sandoz. Εάν χρειαστεί, διακόψτε τη χορήγηση του Pirfenidone/Sandoz (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η συγχορήγηση πιρφενιδόνης και 750 mg σιπροφλοξασίνης (μέτριος αναστολέας του CYP1A2) αύξησε την έκθεση στην πιρφενιδόνη κατά 81%. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η λήψη σιπροφλοξασίνης στη δόση των 750 mg δύο φορές την ημέρα, η δόση του Pirfenidone/Sandoz θα

πρέπει να μειωθεί σε 1.602 mg την ημέρα (534 mg, τρεις φορές την ημέρα). Το Pirfenidone/Sandoz θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν η σιπροφλοξασίνη χρησιμοποιείται σε δόση των 250 mg ή 500 mg μία ή δύο φορές την ημέρα.

Το Pirfenidone/Sandoz θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με άλλους μέτριους αναστολείς του CYP1A2 (π.χ. αμιωδαρόνη, προπαφενόνη).

Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει επίσης να δίνεται στις περιπτώσεις όπου οι αναστολείς του CYP1A2 χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με ισχυρούς αναστολείς ενός ή περισσότερων άλλων ισοενζύμων CYP που μετέχουν στο μεταβολισμό της πιρφενιδόνης, όπως το CYP2C9 (π.χ. αμιωδαρόνη, φλουκοναζόλη), το 2C19 (π.χ. χλωραμφαινικόλη) και το 2D6 (π.χ. φλουοξετίνη, παροξετίνη).

#### Κάπνισμα και επαγωγείς του CYP1A2

Μία μελέτη αλληλεπίδρασης Φάσης 1 αξιολόγησε την επίδραση του καπνίσματος (επαγωγέας του CYP1A2) στη φαρμακοκινητική της πιρφενιδόνης. Η έκθεση των καπνιστών στην πιρφενιδόνη ήταν 50% της αντίστοιχης έκθεσης που παρατηρήθηκε σε μη καπνιστές. Το κάπνισμα έχει τη δυνατότητα επαγωγής της παραγωγής των ηπατικών ενζύμων και, συνεπώς, αυξάνει την κάθαρση του φαρμακευτικού προϊόντος και μειώνει την έκθεση. Με βάση την παρατηρούμενη σχέση μεταξύ καπνίσματος και της δυνατότητας επαγωγής του CYP1A2, η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP1A2 συμπεριλαμβανομένου του καπνίσματος θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pirfenidone/Sandoz. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να διακόπτουν τη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP1A2 και να σταματούν το κάπνισμα πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πιρφενιδόνη.

Σε ό,τι αφορά στους μέτριους επαγωγείς του CYP1A2 (π.χ. ομεπραζόλη), η ταυτόχρονη χρήση ενδέχεται θεωρητικά να έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων πιρφενιδόνης στο πλάσμα.

Η συγχρόνηση φαρμακευτικών προϊόντων που δρουν ως ισχυροί επαγωγείς τόσο του CYP1A2 όσο και άλλων ισοενζύμων CYP που μετέχουν στη διαδικασία μεταβολισμού της πιρφενιδόνης (π.χ. ριφαμπικίνη) ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση των επιπέδων πιρφενιδόνης στο πλάσμα. Τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να αποφεύγονται, όπου είναι εφικτό.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Pirfenidone/Sandoz σε έγκυες γυναίκες. Στα πειραματόζωα παρατηρείται μεταφορά της πιρφενιδόνης και/ή των μεταβολιτών της μέσω του πλακούντα, με πιθανότητα συσσώρευσης της πιρφενιδόνης και/ή των μεταβολιτών της στο αμνιακό υγρό.

Σε υψηλές δόσεις ( $\geq 1.000$  mg/kg/ημέρα) οι αρουραίοι παρουσίασαν παράταση της κυοφορίας και μείωση της βιωσιμότητας των εμβρύων. Προληπτικά, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του Pirfenidone/Sandoz κατά τη διάρκεια της κύησης.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η πιρφενιδόνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε πειραματόζωα έχουν δείξει απέκκριση της πιρφενιδόνης και/ή των μεταβολιτών της στο γάλα με πιθανότητα συσσώρευσης της πιρφενιδόνης και/ή των μεταβολιτών της στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει.

Η απόφαση για τη διακοπή του θηλασμού ή τη διακοπή της θεραπείας με Pirfenidone/Sandoz πρέπει να λαμβάνεται αφού εξεταστεί το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με

Pirfenidone/Sandoz για τη μητέρα.

### Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα σε προκλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Pirfenidone/Sandoz ενδέχεται να προκαλέσει ζάλη και κόπωση, οι οποίες θα μπορούσαν να έχουν μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων, ως εκ τούτου οι ασθενείς θα πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα εάν εμφανίζουν αυτά τα συμπτώματα.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών για την πιρφενιδόνη με τη χορήγηση δόσης 2.403 mg/ημέρα σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα, ήταν ναυτία (32,4% έναντι 12,2%), εξάνθημα (26,2% έναντι 7,7%), διάρροια (18,8% έναντι 14,4%), κόπωση (18,5% έναντι 10,4%), δυσπεψία (16,1% έναντι 5,0%), μειωμένη όρεξη (20,7% έναντι 8,0%), κεφαλαλγία (10,1% έναντι 7,7%) και αντίδραση φωτοευαισθησίας (9,3% έναντι 1,1%).

### Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Η ασφάλεια της πιρφενιδόνης έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες στις οποίες μετείχαν 1.650 εθελοντές και ασθενείς. Έχει πραγματοποιηθεί έρευνα σε περισσότερους από 170 ασθενείς σε ανοικτές μελέτες για περισσότερα από πέντε έτη και σε κάποιους για έως 10 έτη.

Στον Πίνακα 1 περιλαμβάνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε τρεις συγκεντρωτικές βασικές μελέτες Φάσης 3 με συχνότητα  $\geq 2\%$  σε 623 ασθενείς που έλαβαν πιρφενιδόνη στη συνιστώμενη δόση των 2.403 mg/ημέρα. Στον Πίνακα 1 αναφέρονται επίσης οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα και εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης [Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)]. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

| <b>Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα και συχνότητα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA</b> |                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>                                                                                         |                                               |
| Πολύ συχνές                                                                                                               | Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος |
| Συχνές                                                                                                                    | Ουρολοίμωξη                                   |
| <b>Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος</b>                                                                 |                                               |
| Όχι συχνές                                                                                                                | Ακοκκιοκυτταραιμία <sup>1</sup>               |
| <b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>                                                                           |                                               |
| Όχι συχνές                                                                                                                | Αγγειοοίδημα <sup>1</sup>                     |
| Μη γνωστές                                                                                                                | Αναφυλαξία <sup>1</sup>                       |
| <b>Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές</b>                                                                             |                                               |
| Πολύ συχνές                                                                                                               | Σωματικό βάρος μειωμένο, μειωμένη όρεξη       |
| Όχι συχνές                                                                                                                | Υπονατριαιμία <sup>1</sup>                    |
| <b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>                                                                                             |                                               |
| Πολύ συχνές                                                                                                               | Αϋπνία                                        |
| <b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>                                                                                 |                                               |

|                                                                         |                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Πολύ συχνές                                                             | Κεφαλαλγία, ζάλη                                                                                                                                                                                      |
| Συχνές                                                                  | Υπνηλία, δυσγευσία, λήθαργος                                                                                                                                                                          |
| <b>Αγγειακές διαταραχές</b>                                             |                                                                                                                                                                                                       |
| Συχνές                                                                  | Εξάψεις                                                                                                                                                                                               |
| <b>Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου</b>  |                                                                                                                                                                                                       |
| Πολύ συχνές                                                             | Δύσπνοια, βήχας                                                                                                                                                                                       |
| Συχνές                                                                  | Παραγωγικός βήχας                                                                                                                                                                                     |
| <b>Γαστρεντερικές διαταραχές</b>                                        |                                                                                                                                                                                                       |
| Πολύ συχνές                                                             | Δυσπεψία, ναυτία, διάρροια, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, έμετος, δυσκοιλιότητα                                                                                                                      |
| Συχνές                                                                  | Διάταση της κοιλίας, κοιλιακή δυσφορία, κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, δυσφορία του στομάχου, γαστρίτιδα, μετεωρισμός                                                                     |
| <b>Ηπατοχολικές διαταραχές</b>                                          |                                                                                                                                                                                                       |
| Συχνές                                                                  | Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST), αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση                                                                              |
| Όχι συχνές                                                              | Αυξημένη ολική χολερυθρίνη ορού σε συνδυασμό με αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) και αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) <sup>1</sup> , φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη <sup>2</sup> |
| <b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>                  |                                                                                                                                                                                                       |
| Πολύ συχνές                                                             | Εξάνθημα                                                                                                                                                                                              |
| Συχνές                                                                  | Αντίδραση φωτοευαισθησίας, κνησμός, ερύθημα, ξηροδερμία, ερυθρηματώδες εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κνησμούδες εξάνθημα                                                                              |
| Μη γνωστές                                                              | Σύνδρομο Stevens-Johnson <sup>1</sup> , τοξική επιδερμική νεκρόλυση <sup>1</sup> , αντίδραση στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστηματικού συνδρόμου (DRESS) <sup>1</sup>                   |
| <b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b> |                                                                                                                                                                                                       |
| Πολύ συχνές                                                             | Αρθραλγία                                                                                                                                                                                             |
| Συχνές                                                                  | Μυαλγία                                                                                                                                                                                               |
| <b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης</b>            |                                                                                                                                                                                                       |
| Πολύ συχνές                                                             | Κόπωση                                                                                                                                                                                                |
| Συχνές                                                                  | Εξασθένηση, μη καρδιακό θωρακικό άλγος                                                                                                                                                                |
| <b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>     |                                                                                                                                                                                                       |
| Συχνές                                                                  | Έγκαυμα από ηλιακή ακτινοβολία                                                                                                                                                                        |

1. Εντοπίστηκε κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.4)
2. Έχουν εντοπιστεί περιστατικά βαριάς φαρμακοεπαγόμενης ηπατικής βλάβης, συμπεριλαμβανομένων αναφορών με θανατηφόρο έκβαση κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4).

Οι προσαρμοσμένες ως προς την έκθεση αναλύσεις συγκεντρωτικών κλινικών δοκιμών στην ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση επιβεβαίωσαν ότι το προφίλ ασφάλειας και ανεκτικότητας της πιρφενιδόνης σε ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, με προχωρημένη νόσο (n=366) είναι σύμφωνο με αυτό που διαπιστώθηκε σε ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση με μη προχωρημένη νόσο (n=942).

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Μειωμένη όρεξη*

Κατά τη διάρκεια των βασικών κλινικών δοκιμών, περιπτώσεις μειωμένης όρεξης ήταν άμεσα διαχειρίσιμες και γενικά δεν συσχετίστηκαν με σημαντικά επακόλουθα. Όχι συχνά, περιπτώσεις μειωμένης όρεξης συσχετίστηκαν με σημαντική απώλεια βάρους και απαίτησαν ιατρική παρέμβαση.

##### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω.

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040337  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>  
<http://www.kitrinikarta.gr>

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Η κλινική εμπειρία από περιπτώσεις υπερδοσολογίας είναι περιορισμένη. Πολλαπλές δόσεις πιρφενιδόνης έως συνολική δόση 4.806 mg/ημέρα χορηγήθηκαν ως έξι καψάκια των 267 mg τρεις φορές την ημέρα σε υγιείς ενήλικες εθελοντές στο πλαίσιο κλιμάκωσης της δόσης για χρονικό διάστημα 12 ημερών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες, παροδικές και συνάδουν με τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν για την πιρφενιδόνη.

Σε περίπτωση πιθανολογούμενης υπερδοσολογίας, θα πρέπει να παρέχεται υποστηρικτική ιατρική περίθαλψη, όπως παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και στενή παρακολούθηση της κλινικής κατάστασης του ασθενή.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, άλλα ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AX05.

Ο μηχανισμός δράσης της πιρφενιδόνης δεν έχει τεκμηριωθεί πλήρως. Ωστόσο, τα υφιστάμενα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η πιρφενιδόνη έχει αντιινωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες σε διάφορα *in vitro* συστήματα και ζωικά μοντέλα πνευμονικής ίνωσης (ίνωση προκαλούμενη από μπεομυκίνη, αλλά και λόγω μεταμόσχευσης).

Η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση είναι μία χρόνια ινωτική και φλεγμονώδης πνευμονική νόσος που επηρεάζεται από τη σύνθεση και απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένων του παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNF-α) και της ιντερλευκίνης-1-βήτα (IL-1β) και έχει καταδειχθεί ότι η πιρφενιδόνη μειώνει τη συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων σε απόκριση σε διάφορα ερεθίσματα.

Η πιρφενιδόνη περιορίζει τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών, την παραγωγή πρωτεϊνών και κυτοκινών σχετιζόμενων με την ίνωση, όπως και την αυξημένη βιοσύνθεση και συσσώρευση εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας ως απόκριση σε αυξητικούς παράγοντες κυτοκινών, όπως ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας-βήτα (TGF-β) και ο αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας (PDGF).

#### Κλινική αποτελεσματικότητα

Η κλινική αποτελεσματικότητα της πιρφενιδόνης μελετήθηκε σε τέσσερις πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες Φάσης 3, σε ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση. Τρεις από τις μελέτες Φάσης 3 (PIPF-004, PIPF-006 και PIPF-016) ήταν πολυεθνικές, ενώ η μία (SP3) διενεργήθηκε στην Ιαπωνία.

Οι μελέτες PIPF-004 και PIPF-006 συνέκριναν τη θεραπεία 2.403 mg/ημέρα πιρφενιδόνης με εικονικό φάρμακο. Οι μελέτες ήταν σχεδόν πανομοιότυπες σε σχεδιασμό, με λίγες εξαιρέσεις, όπως η ύπαρξη ομάδας ενδιάμεσης δόσης (1.197 mg/ημέρα) στη μελέτη PIPF-004. Σε αμφότερες τις μελέτες, η θεραπεία χορηγήθηκε τρεις φορές την ημέρα για τουλάχιστον 72 εβδομάδες. Το πρωτεύον τελικό σημείο αμφοτέρων των μελετών ήταν η αλλαγή του ποσοστού προβλεπόμενης εκπνεόμενης ζωτικής

χωρητικότητας (FVC) από την Αρχική Τιμή μέχρι την Εβδομάδα 72. Στον συνδυαστικό πληθυσμό PIPF-004 και PIPF-006 που υποβλήθηκε σε θεραπεία με τη δόση των 2.403 mg/ημέρα ο οποίος περιελάμβανε συνολικά 692 ασθενείς, το διάμεσο αρχικό ποσοστό προβλεπόμενων τιμών FVC ήταν 73,9% στην ομάδα της πιρφενιδόνης και 72,0% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (εύρος: 50-123% και 48-138%, αντίστοιχα), και το διάμεσο αρχικό ποσοστό προβλεπόμενων τιμών ικανότητας διάχυσης μονοξειδίου του άνθρακα (DL<sub>CO</sub>) ήταν 45,1% στην ομάδα της πιρφενιδόνης και 45,6% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (εύρος: 25-81% και 21-94%, αντίστοιχα). Στην PIPF-004, το 2,4% στην ομάδα της πιρφενιδόνης και το 2,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν ποσοστό προβλεπόμενης FVC κάτω από 50% και/ή είχαν ποσοστό προβλεπόμενης DL<sub>CO</sub> κάτω από 35% κατά την Αρχική Τιμή. Στην PIPF-006, το 1,0% στην ομάδα της πιρφενιδόνης και το 1,4% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν ποσοστό προβλεπόμενης FVC κάτω από 50% και/ή ποσοστό προβλεπόμενης DL<sub>CO</sub> κάτω από 35% κατά την Αρχική Τιμή.

Στη μελέτη PIPF-004, η πτώση του ποσοστού προβλεπόμενης FVC από την Αρχική Τιμή μέχρι την Εβδομάδα 72 της θεραπείας ήταν σημαντικά μειωμένη στους ασθενείς που έλαβαν πιρφενιδόνη (N=174) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (N=174, p=0,001, κατάταξη ANCOVA). Η θεραπεία με πιρφενιδόνη μείωσε επίσης σημαντικά την πτώση του ποσοστού προβλεπόμενης FVC από την Αρχική Τιμή στις Εβδομάδες 24 (p=0,014), 36 (p<0,001), 48 (p<0,001) και 60 (p<0,001). Την Εβδομάδα 72, πτώση του ποσοστού προβλεπόμενης FVC από την Αρχική Τιμή  $\geq 10\%$  (τιμή ενδεικτική του κινδύνου θνησιμότητας στην ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση) παρατηρήθηκε στο 20% των ασθενών που έλαβαν πιρφενιδόνη σε σύγκριση με το 35% αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (Πίνακας 2).

| <b>Πίνακας 2: Κατηγορική αξιολόγηση της μεταβολής του ποσοστού προβλεπόμενης FVC από την Αρχική Τιμή έως την Εβδομάδα 72 στη μελέτη PIPF-004</b> |                                                     |                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                                                                                                  | <b>Πιρφενιδόνη<br/>2.403 mg/ημέρα<br/>(N = 174)</b> | <b>Εικονικό<br/>φάρμακο<br/>(N = 174)</b> |
| Πτώση $\geq 10\%$ ή θάνατος ή μεταμόσχευση πνεύμονα                                                                                              | 35 (20%)                                            | 60 (34%)                                  |
| Πτώση μικρότερη από 10%                                                                                                                          | 97 (56%)                                            | 90 (52%)                                  |
| Καμία πτώση (μεταβολή FVC >0%)                                                                                                                   | 42 (24%)                                            | 24 (14%)                                  |

Παρότι δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν πιρφενιδόνη σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο στην αλλαγή από την Αρχική Τιμή έως την Εβδομάδα 72 σε ό,τι αφορά την απόσταση που διανύουν οι ασθενείς κατά τη διάρκεια μίας δοκιμασίας βάρδιας έξι λεπτών (6MWT) σύμφωνα με την προκαθορισμένη κατάταξη ANCOVA, σε μία *ad hoc* ανάλυση, το 37% των ασθενών που έλαβαν πιρφενιδόνη εμφάνισαν πτώση  $\geq 50$  m στην απόσταση 6MWT, σε σύγκριση με το 47% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο στην PIPF-004.

Στη μελέτη PIPF-006, η θεραπεία με πιρφενιδόνη (N=171) δεν μείωσε την πτώση του ποσοστού προβλεπόμενης FVC από την Αρχική Τιμή έως την Εβδομάδα 72 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (N=173, p=0,501). Ωστόσο, η θεραπεία με πιρφενιδόνη μείωσε την πτώση του ποσοστού προβλεπόμενης FVC από την Αρχική Τιμή έως τις Εβδομάδες 24 (p<0,001), 36 (p=0,011) και 48 (p=0,005). Την Εβδομάδα 72, πτώση στη FVC  $\geq 10\%$  παρατηρήθηκε στο 23% των ασθενών που έλαβαν πιρφενιδόνη και στο 27% αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (Πίνακας 3).

| <b>Πίνακας 3: Κατηγορική αξιολόγηση της μεταβολής του ποσοστού προβλεπόμενης FVC από την Αρχική Τιμή έως την Εβδομάδα 72 στη μελέτη PIPF-006</b> |                                                     |                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                                                                                                  | <b>Πιρφενιδόνη<br/>2.403 mg/ημέρα<br/>(N = 171)</b> | <b>Εικονικό<br/>φάρμακο<br/>(N = 173)</b> |
| Πτώση $\geq 10\%$ ή θάνατος ή μεταμόσχευση πνεύμονα                                                                                              | 39 (23%)                                            | 46 (27%)                                  |
| Πτώση μικρότερη από 10%                                                                                                                          | 88 (52%)                                            | 89 (51%)                                  |
| Καμία πτώση (μεταβολή FVC >0%)                                                                                                                   | 44 (26%)                                            | 38 (22%)                                  |

Η πτώση της απόστασης 6MWT από την Αρχική Τιμή έως την Εβδομάδα 72 ήταν σημαντικά μειωμένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στη μελέτη PIPF-006 (p<0,001, κατάταξη ANCOVA). Επιπλέον, σε μία *ad hoc* ανάλυση, το 33% των ασθενών που έλαβαν πιρφενιδόνη εμφάνισε πτώση  $\geq 50$

m στην απόσταση 6MWT, σε σύγκριση με το 47% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο στην PIPF-006.

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση της επιβίωσης στις μελέτες PIPF-004 και PIPF-006, το ποσοστό θνησιμότητας στην ομάδα που έλαβε πιρφενιδόνη 2.403 mg/ημέρα ήταν 7,8% σε σύγκριση με 9,8% που ήταν το αντίστοιχο ποσοστό για όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο (αναλογία κινδύνου (HR) 0,77 [ΔΕ 95%, 0,47–1,28]).

Η μελέτη PIPF-016 συνέκρινε τη θεραπεία με πιρφενιδόνη 2.403 mg/ημέρα με το εικονικό φάρμακο. Η θεραπεία χορηγούνταν τρεις φορές την ημέρα για 52 εβδομάδες. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η αλλαγή του ποσοστού προβλεπόμενης FVC από την Αρχική Τιμή μέχρι την Εβδομάδα 52. Από σύνολο 555 ασθενών, το διάμεσο ποσοστό προβλεπόμενης FVC και %DL<sub>CO</sub> κατά την Αρχική Τιμή ήταν 68% (εύρος: 48–91%) και 42% (εύρος: 27–170%), αντίστοιχα. Δύο τοις εκατό των ασθενών είχε ποσοστό προβλεπόμενης FVC κάτω από 50% και 21% των ασθενών είχε ποσοστό προβλεπόμενης DL<sub>CO</sub> κάτω από 35% κατά την Αρχική Τιμή.

Στη μελέτη PIPF-016, η πτώση του ποσοστού προβλεπόμενης FVC από την Αρχική Τιμή την Εβδομάδα 52 της θεραπείας ήταν σημαντικά μειωμένη στους ασθενείς που έλαβαν πιρφενιδόνη (N=278) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (N=277, p<0,000001, κατάταξη ANCOVA). Η θεραπεία με πιρφενιδόνη μείωσε επίσης σημαντικά την πτώση του ποσοστού προβλεπόμενης FVC από την Αρχική Τιμή τις Εβδομάδες 13 (p<0,000001), 26 (p<0,000001) και 39 (p=0,000002). Την Εβδομάδα 52, παρατηρήθηκε πτώση του ποσοστού προβλεπόμενης FVC από την Αρχική Τιμή κατά ≥10% ή θάνατος στο 17% των ασθενών που έλαβαν πιρφενιδόνη σε σύγκριση με το 32% αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (Πίνακας 4).

| <b>Πίνακας 4: Κατηγορική αξιολόγηση της μεταβολής του ποσοστού προβλεπόμενης FVC από την Αρχική Τιμή έως την Εβδομάδα 52 στη μελέτη PIPF-016</b> |                                                     |                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                                                                                                  | <b>Πιρφενιδόνη<br/>2.403 mg/ημέρα<br/>(N = 278)</b> | <b>Εικονικό<br/>φάρμακο<br/>(N = 277)</b> |
| Πτώση ≥10% ή θάνατος                                                                                                                             | 46 (17%)                                            | 88 (32%)                                  |
| Πτώση μικρότερη από 10%                                                                                                                          | 169 (61%)                                           | 162 (58%)                                 |
| Καμία πτώση (μεταβολή FVC >0%)                                                                                                                   | 63 (23%)                                            | 27 (10%)                                  |

Η πτώση στην απόσταση που διανύουν οι ασθενείς κατά τη διάρκεια μίας δοκιμασίας 6MWT από την Αρχική Τιμή έως την Εβδομάδα 52 ήταν σημαντικά μειωμένη σε ασθενείς που έλαβαν πιρφενιδόνη σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο στη μελέτη PIPF-016 (p=0,036, κατάταξη ANCOVA). Το 26% των ασθενών που έλαβαν πιρφενιδόνη εμφάνισαν πτώση ≥50 m στην απόσταση 6MWT, σε σύγκριση με το 36% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Σε μία προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση για τις μελέτες PIPF-016, PIPF-004 και PIPF-006 κατά τον Μήνα 12, το ποσοστό θνησιμότητας από όλες τις αιτίες ήταν σημαντικά χαμηλότερο στην ομάδα που έλαβε πιρφενιδόνη 2.403 mg/ημέρα (3,5%, 22 από τους 623 ασθενείς) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (6,7%, 42 από τους 624 ασθενείς), με αποτέλεσμα μείωση 48% του κινδύνου θνησιμότητας από όλες τις αιτίες εντός των πρώτων 12 μηνών (HR 0,52 [ΔΕ 95%, 0,31–0,87], p=0,0107, δοκιμασία log-rank).

Η μελέτη (SP3) που διενεργήθηκε σε Ιάπωνες ασθενείς συνέκρινε την πιρφενιδόνη 1.800 mg/ημέρα (συγκρίσιμη με 2.403 mg/ημέρα στον Αμερικάνικο (US) και Ευρωπαϊκό πληθυσμό στις μελέτες PIPF-004/006 με βάση την κανονικοποίηση βάρους) με εικονικό φάρμακο (N=110, N=109, αντίστοιχα). Η θεραπεία με πιρφενιδόνη μείωσε σημαντικά τη μέση πτώση της ζωτικής χωρητικότητας (VC) την Εβδομάδα 52 (πρωτεύον τελικό σημείο) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (-0,09±0,02 l έναντι -0,16±0,02 l αντίστοιχα, p=0,042).

*Ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση (IPF) με προχωρημένη έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας*  
Σε συγκεντρωτικές post-hoc αναλύσεις των μελετών PIPF-004, PIPF-006 και PIPF-016, στον πληθυσμό με προχωρημένη ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση (n = 170) με FVC < 50% στην αρχική τιμή

και/ή  $DL_{CO} < 35\%$  στην αρχική τιμή, η ετήσια μείωση της FVC σε ασθενείς που έλαβαν πιρφενιδόνη (n=90) σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (n=80) ήταν -150,9 mL και -277,6 mL, αντίστοιχα.

Στην MA29957, μια υποστηρικτική πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή Φάσης IIb διάρκειας 52 εβδομάδων σε ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση με προχωρημένη έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας ( $DL_{CO} < 40\%$  της προβλεπόμενης) και με υψηλό κίνδυνο πνευμονικής υπέρτασης βαθμού 3, 89 ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με πιρφενιδόνη, είχαν παρόμοια μείωση της FVC με τους ασθενείς που έλαβαν πιρφενιδόνη στην post-hoc ανάλυση των συγκεντρωτικών δοκιμών φάσης 3 PIPF-004, PIPF-006 και PIPF-016.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει πιρφενιδόνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Η χορήγηση των καψακίων πιρφενιδόνης με τροφή έχει ως αποτέλεσμα μεγάλη μείωση της  $C_{max}$  (κατά 50%) και μικρότερη επίδραση στην AUC, σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας. Μετά από τη χορήγηση εφάπαξ δόσης των 801 mg από το στόμα σε υγιείς ενήλικες εθελοντές μεγάλης ηλικίας (50-66 ετών) μετά τη λήψη γεύματος, ο ρυθμός απορρόφησης της πιρφενιδόνης επιβραδύνθηκε, ενώ η AUC μετά τη λήψη γεύματος ήταν περίπου 80-85% της AUC που παρατηρήθηκε σε κατάσταση νηστείας. Συγκριτικά με την κατάσταση νηστείας, η χορήγηση από το στόμα πιρφενιδόνης σε μορφή δισκίου μαζί με τροφή μείωσε τη  $C_{max}$  της πιρφενιδόνης κατά 40%. Μειωμένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (ναυτία και ζάλη) παρατηρήθηκε σε άτομα μετά τη λήψη γεύματος σε σύγκριση με την ομάδα σε κατάσταση νηστείας. Ως εκ τούτου, για τη μείωση της επίπτωσης εμφάνισης ναυτίας και ζάλης, συνιστάται η πιρφενιδόνη να χορηγείται με τροφή.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της πιρφενιδόνης δεν έχει προσδιορισθεί στον άνθρωπο.

### Κατανομή

Η πιρφενιδόνη δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες ανθρώπινου πλάσματος, κυρίως με τη λευκωματίνη ορού. Η μέση συνολική δέσμευση κυμαίνεται από 50% έως 58% για τις συγκεντρώσεις που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες (1 έως 100 µg/mL). Ο μέσος φαινόμενος όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση μετά από λήψη από το στόμα είναι περίπου 70 l, γεγονός που υποδεικνύει ότι η κατανομή της πιρφενιδόνης στους ιστούς είναι μέτρια.

### Βιομετασχηματισμός

Ποσοστό περίπου 70-80% της πιρφενιδόνης μεταβολίζεται από το CYP1A2 με μικρή συνεισφορά από άλλα ισόενζυμα CYP, συμπεριλαμβανομένων των CYP2C9, 2C19, 2D6 και 2E1. *In vitro* δεδομένα υποδεικνύουν κάποια φαρμακολογικά σχετική δραστηριότητα του κύριου μεταβολίτη (5-καρβοξυ-πιρφενιδόνη) σε συγκεντρώσεις που υπερβαίνουν τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση. Αυτό μπορεί να είναι κλινικά σημαντικό σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, όπου η έκθεση στο πλάσμα σε 5-καρβοξυ-πιρφενιδόνη αυξάνεται.

### Αποβολή

Η κάθαρση της από του στόματος πιρφενιδόνης φαίνεται να είναι μέτριου κορεσμού. Σε μία μελέτη διακύμανσης πολλαπλών δόσεων σε υγιείς ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας στους οποίους χορηγήθηκαν

δόσεις που κυμαίνονταν από 267 mg έως 1.335 mg τρεις φορές την ημέρα, η μέση κάθαρση μειώθηκε κατά περίπου 25% πάνω από τη δόση των 801 mg τρεις φορές την ημέρα. Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης πιρφενιδόνης σε υγιείς ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας, ο μέσος φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής ήταν περίπου 2,4 ώρες. Περίπου το 80% της χορηγούμενης από το στόμα δόσης πιρφενιδόνης απομακρύνεται μέσω των ούρων εντός 24 ωρών από τη χορήγηση της δόσης. Η πλειονότητα της πιρφενιδόνης απεκκρίνεται ως ο μεταβολίτης 5-καρβοξυ-πιρφενιδόνη (>95% της ποσότητας), με λιγότερο από 1% της πιρφενιδόνης να απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της πιρφενιδόνης και του μεταβολίτη 5-καρβοξυ-πιρφενιδόνη συγκρίθηκαν σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία B) και σε άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία υπήρχε μέση αύξηση 60% στην έκθεση σε πιρφενιδόνη μετά από εφάπαξ δόση των 801 mg πιρφενιδόνης (3 x 267 mg καψάκια). Η πιρφενιδόνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, οι οποίοι πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία τοξικότητας, ιδίως εάν λαμβάνουν ταυτόχρονα γνωστό αναστολέα CYP1A2 (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Το Pirfenidone/Sandoz αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και ηπατοπάθεια τελικού σταδίου (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της πιρφενιδόνης σε άτομα με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η μητρική ουσία μεταβολίζεται κυρίως σε 5-καρβοξυ-πιρφενιδόνη. Η μέση (SD) AUC<sub>0-∞</sub> της 5-καρβοξυ-πιρφενιδόνης ήταν σημαντικά υψηλότερη στις ομάδες με μέτρια (p=0.009) και σοβαρή (p<0.0001) νεφρική δυσλειτουργία από ότι στην ομάδα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία; 100 (26,3) mg•h/L και 168 (67,4) mg•h/L σε σύγκριση με 28,7 (4,99) mg•h/L αντίστοιχα.

| Ομάδα Νεφρικής Δυσλειτουργίας | Στατιστική                                                | AUC <sub>0-∞</sub> (mg•hr/L)      |                                                |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|
|                               |                                                           | Πιρφενιδόνη                       | 5-καρβοξυ-πιρφενιδόνη                          |
| Φυσιολογική<br>n = 6          | Μέση (SD)<br>Διάμεση (25 <sup>η</sup> – 75 <sup>η</sup> ) | 42,6 (17,9)<br>42,0 (33,1 – 55,6) | 28,7 (4,99)<br>30,8 (24,1 – 32,1)              |
| Ήπια<br>n = 6                 | Μέση (SD)<br>Διάμεση (25 <sup>η</sup> – 75 <sup>η</sup> ) | 59,1 (21,5)<br>51,6 (43,7 – 80,3) | 49,3 <sup>a</sup> (14,6)<br>43,0 (38,8 – 56,8) |
| Μέτρια<br>n = 6               | Μέση (SD)<br>Διάμεση (25 <sup>η</sup> – 75 <sup>η</sup> ) | 63,5 (19,5)<br>66,7 (47,7 – 76,7) | 100 <sup>b</sup> (26,3)<br>96,3 (75,2 – 123)   |
| Σοβαρή<br>n = 6               | Μέση (SD)<br>Διάμεση (25 <sup>η</sup> – 75 <sup>η</sup> ) | 46,7 (10,9)<br>49,4 (40,7 – 55,8) | 168 <sup>γ</sup> (67,4)<br>150 (123 – 248)     |

AUC<sub>0-∞</sub> = περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου από το χρόνο μηδέν έως το άπειρο.

<sup>a</sup>p-τιμή έναντι Φυσιολογικής = 1.00 (κατά ζεύγη σύγκριση με Bonferroni)

<sup>b</sup>p-τιμή έναντι Φυσιολογικής = 0.009 (κατά ζεύγη σύγκριση με Bonferroni)

<sup>γ</sup>p-τιμή έναντι Φυσιολογικής <0.0001 (κατά ζεύγη σύγκριση με Bonferroni)

Η έκθεση σε 5-καρβοξυ-πιρφενιδόνη αυξάνεται 3,5 φορές ή περισσότερο σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν μπορεί να αποκλειστεί κλινικά σχετική φαρμακοδυναμική δραστηριότητα του μεταβολίτη σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία, οι οποίοι λαμβάνουν πιρφενιδόνη. Η πιρφενιδόνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η χρήση της πιρφενιδόνης αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) <30ml/min) ή σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοδιύλιση (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού από 4 μελέτες σε υγιή άτομα ή σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία και από μία μελέτη σε ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση δεν κατέδειξαν καμία κλινική επίδραση της ηλικίας, του φύλου ή του σωματικού μεγέθους στη φαρμακοκινητική της

πιρφενιδόνης.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων παρατηρήθηκε αύξηση στο ηπατικό βάρος σε ποντικούς, αρουραίους και σκύλους. Το γεγονός αυτό συνοδευόταν συχνά από ηπατική κεντρολοβιώδη υπερτροφία. Μετά τη διακοπή της θεραπείας παρατηρήθηκε αναστρεψιμότητα. Αύξημένη συχνότητα εμφάνισης ηπατικών όγκων παρατηρήθηκε σε μελέτες καρκινογένεσης που διενεργήθηκαν σε αρουραίους και ποντικούς. Τα εν λόγω ηπατικά ευρήματα συνάδουν με την επαγωγή ενζύμων των ηπατικών μικροσωμάτων, μία επίδραση που δεν παρατηρείται σε ασθενείς που λαμβάνουν πιρφενιδόνη. Τα εν λόγω ευρήματα δεν θεωρείται ότι σχετίζονται με τους ανθρώπους.

Μία στατιστικά σημαντική αύξηση όγκων στη μήτρα παρατηρήθηκε σε θηλυκούς αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκαν 1.500 mg/kg/ημέρα, ποσότητα 37 φορές μεγαλύτερη από τη δόση των 2.403 mg/ημέρα που χορηγείται σε ανθρώπους. Τα αποτελέσματα των μηχανιστικών μελετών υποδεικνύουν ότι η εμφάνιση όγκων στη μήτρα πιθανόν να σχετίζεται με τη χρόνια αστάθεια γεννητικής ορμόνης που προκαλείται από τη ντοπαμίνη, στην οποία ενέχεται ένας ειδικός για τους αρουραίους ενδοκρινικός μηχανισμός, ο οποίος δεν υπάρχει στους ανθρώπους.

Οι μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα δεν κατέδειξαν καμία ανεπιθύμητη επίδραση στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη των νεογνών αρουραίων και δεν υπήρξαν ενδείξεις τερατογένεσης σε αρουραίους (1.000 mg/kg/ημέρα) ή σε κουνέλια (300 mg/kg/ημέρα). Στα πειραματόζωα, παρατηρείται μεταφορά πιρφενιδόνης και/ή των μεταβολιτών της μέσω του πλακούντα, με δυνητική συσσώρευση πιρφενιδόνης και/ή των μεταβολιτών της στο αμνιακό υγρό. Σε υψηλές δόσεις ( $\geq 450$  mg/kg/ημέρα) οι αρουραίοι εμφάνισαν παράταση του οιστρικού κύκλου και υψηλή συχνότητα εμφάνισης ασταθών κύκλων. Σε υψηλές δόσεις ( $\geq 1.000$  mg/kg/ημέρα) οι αρουραίοι εμφάνισαν παράταση της κυοφορίας και μείωση της εμβρυϊκής βιωσιμότητας. Οι μελέτες σε θηλάζοντες θηλυκούς αρουραίους υποδεικνύουν ότι η πιρφενιδόνη και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα με δυνατότητα συσσώρευσης της πιρφενιδόνης και/ή των μεταβολιτών της στο γάλα.

Η πιρφενιδόνη δεν παρουσίασε καμία ένδειξη μεταλλαξιογόνου δράσης ή γονοτοξικότητας σε πρότυπες συστοιχίες δοκιμών και η δοκιμή έκθεσης σε υπεριώδη ακτινοβολία δεν καταδείχθηκε μεταλλαξιογόνος. Σε μία δοκιμή φωτοκλαστογονικότητας σε κύτταρα πνευμόνων Κινεζικού κρικητού (Chinese hamster) η πιρφενιδόνη βρέθηκε θετική στην έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία.

Μετά τη χορήγηση πιρφενιδόνης από το στόμα και την έκθεση σε ακτινοβολία UVA/UVB τα ινδικά χοιρίδια (guinea pigs) εμφάνισαν αντιδράσεις φωτοτοξικότητας και ερεθισμού. Η σοβαρότητα των βλαβών φωτοτοξικότητας ελαχιστοποιήθηκε με τη χρήση αντιηλιακού.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Προξελατινοποιημένο άμυλο

Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη (E468)

Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη (E463)

Πυριτίου διοξείδιο (E551)

Μαγνήσιο στεατικό (E572)

Επικάλυψη δισκίου

*Pirfenidone/Sandoz 267 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία*  
Opadry yellow 85F220100:  
Πολυβινυλαλκοόλη – Μερικώς υδρολυμένη (E1203)  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350  
Τάλκης (E553B)  
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

*Pirfenidone/Sandoz 801 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία*  
Opadry pink 85F240048:  
Πολυβινυλαλκοόλη – Μερικώς υδρολυμένη (E1203)  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350  
Τάλκης (E553B)  
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)  
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)  
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλη PVC/PE/PVDC-Alu

### Μεγέθη συσκευασίας

*Pirfenidone/Sandoz 267 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία*  
Συσκευασίες κυψέλης των 63 ή 252 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων  
Συσκευασίες κυψέλης μονάδων δόσης των 63x1 ή 252x1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων

Συσκευασίες έναρξης της θεραπείας 2 εβδομάδων:

Πολυσυσκευασία κυψέλης που περιέχει 63 (1 συσκευασία των 21 και 1 συσκευασία των 42) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή

Πολυσυσκευασία κυψέλης μονής δόσης που περιέχει 63 (1 συσκευασία των 21x1 και 1 συσκευασία των 42x1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασίες συνέχισης της θεραπείας:

Πολυσυσκευασία κυψέλης που περιέχει 252 (3 συσκευασίες των 84) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή

Πολυσυσκευασία κυψέλης μονής δόσης που περιέχει 252 (3 συσκευασίες των 84x1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

*Pirfenidone/Sandoz 801 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία*  
Συσκευασίες κυψέλης των 84 ή 252 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων  
Συσκευασίες κυψέλης μονάδων δόσης των 84x1 ή 252x1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων

Συσκευασίες συνέχισης της θεραπείας:

Πολυσυσκευασία κυψέλης που περιέχει 252 (3 συσκευασίες των 84) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

δισκία ή

Πολυσυσκευασία κυψέλης μονής δόσης που περιέχει 252 (3 συσκευασίες των 84x1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

SI-1000 Ljubljana

Σλοβενία

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

*Pirfenidone/Sandoz 267 mg: 61586/9-6-2022*

*Pirfenidone/Sandoz 801 mg: 81988/09-07-2025*

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09 Ιουνίου 2022

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

07/2025