

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pirfenidone/Sandoz 267 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 267 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 εγγάρακτη την ένδειξη "SD267" στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η πιρφενιδόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία της ήπιας έως μέτριας ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης (IPF) σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας με πιρφενιδόνη 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 της πιρφενιδόνης 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 πιρφενιδόνη για 14 ή περισσότερες διαδοχικές ημέρες θα πρέπει να ξαναρχίσουν 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 της πιρφενιδόνης 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, η πιρφενιδόνη 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 πιρφενιδόνη θα πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή στον εν λόγω πληθυσμό. Η θεραπεία με πιρφενιδόνη 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. Η θεραπεία με πιρφενιδόνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 30-50 ml/min). Η θεραπεία με πιρφενιδόνη 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 της πιρφενιδόνης στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης.

Τρόπος χορήγησης

Η πιρφενιδόνη 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 αγγειοιδήματος 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 (CrCl <30 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 πιρφενιδόνη. Ο έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST και χολερυθρίνη) πρέπει να διενεργείται πριν από την έναρξη της θεραπείας με πιρφενιδόνη, 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 x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), χωρίς αύξηση της χολερυθρίνης και χωρίς σημεία ή συμπτώματα φαρμακοεπαγόμενης ηπατικής βλάβης, μετά την έναρξη της θεραπείας με πιρφενιδόνη, 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 της πιρφενιδόνης πρέπει να μειώνεται ή η θεραπεία να διακόπτεται. Μόλις τα αποτελέσματα του ελέγχου της ηπατικής λειτουργίας επανέλθουν στα φυσιολογικά όρια, η πιρφενιδόνη 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 x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) με ταυτόχρονη εκδήλωση υπερχολερυθριναιμίας ή κλινικών σημείων ή συμπτωμάτων ενδεικτικών ηπατικής βλάβης, η θεραπεία με πιρφενιδόνη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά και δεν θα πρέπει να επαναχορηγείται στον ασθενή.

Εάν κάποιος ασθενής εμφανίσει αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης ≥ 5 φορές x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), η θεραπεία με πιρφενιδόνη 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%. Η πιρφενιδόνη 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). Η πιρφενιδόνη δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με σοβαρή ηπατική

δυσλειτουργία και η πιρφενιδόνη 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 πιρφενιδόνη. 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) και τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), 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, η πιρφενιδόνη θα πρέπει να διακοπεί αμέσως. Εάν ο ασθενής έχει αναπτύξει SJS ή TEN με τη χρήση της πιρφενιδόνης, η θεραπεία με πιρφενιδόνη δεν πρέπει να ξαναρχίσει και θα πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Αγγειοοίδημα/ Αναφυλαξία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αγγειοοιδήματος (ορισμένες σοβαρές) ως αποτέλεσμα της χρήσης της πιρφενιδόνης 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 της πιρφενιδόνης 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). Η πιρφενιδόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε άτομα με ιστορικό αγγειοοιδήματος ή υπερευαισθησίας που οφείλεται στην πιρφενιδόνη (βλ. παράγραφο 4.3).

Ζάλη

Έχει αναφερθεί ζάλη σε ασθενείς που έλαβαν πιρφενιδόνη. 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 συμπτώματα 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 πιρφενιδόνη.

Κόπωση

Έχει αναφερθεί κόπωση σε ασθενείς που έλαβαν πιρφενιδόνη. 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 πιρφενιδόνη (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.

Υπονατρίαμια

Έχει αναφερθεί υπονατρίαμια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πιρφενιδόνη (βλ. παράγραφο 4.8). Καθώς τα συμπτώματα της υπονατρίαμιας 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 Αλληλεπιδράσεις 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 συγχρόνηση 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.

Η πιρφενιδόνη αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φλουβοξαμίνη (βλ. παράγραφο 4.3). Η φλουβοξαμίνη θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με πιρφενιδόνη και να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πιρφενιδόνη 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 πιρφενιδόνη.

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 της πιρφενιδόνης 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 πιρφενιδόνη. Εάν χρειαστεί, διακόψτε τη χορήγηση της πιρφενιδόνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η συγχρόνηση 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 της πιρφενιδόνης θα πρέπει να μειωθεί σε 1.602 mg την ημέρα (534 mg, τρεις φορές την ημέρα).

Η πιρφενιδόνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν η σιπροφλοξασίνη χρησιμοποιείται σε δόση των 250 mg ή 500 mg μία ή δύο φορές την ημέρα.

Η πιρφενιδόνη 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 πιθανότητας επαγωγής του CYP1A2, η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP1A2 συμπεριλαμβανομένου του καπνίσματος θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πιρφενιδόνη. 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 της πιρφενιδόνης 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 (≥ 1.000 mg/kg/ημέρα) οι αρουραίοι παρουσίασαν παράταση της κυοφορίας και μείωση της βιωσιμότητας των εμβρύων. Προληπτικά, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση της πιρφενιδόνης 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 πιρφενιδόνη πρέπει να λαμβάνεται αφού εξεταστεί το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με πιρφενιδόνη 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

Η πιρφενιδόνη 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.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα και συχνότητα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Συχνές	Ουρολοίμωξη
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Όχι συχνές	Ακοκκιοκυτταραιμία ¹
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Όχι συχνές	Αγγειοοίδημα ¹
Μη γνωστές	Αναφυλαξία ¹
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές	Σωματικό βάρος μειωμένο, μειωμένη όρεξη
Όχι συχνές	Υπονατριαιμία ¹
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία, ζάλη
Συχνές	Υπνηλία, δυσγευσία, λήθαργος
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Εξάνψεις
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Πολύ συχνές	Δύσπνοια, βήχας
Συχνές	Παραγωγικός βήχας

Διαταραχές του γαστρεντερικού	
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
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
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) ¹ · φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη ²
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές	Εξάνθημα
Συχνές	Αντίδραση φωτοευαισθησίας, κνησμός, ερύθημα, ξηροδερμία, ερυθριματώδες εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα
Μη γνωστές	Σύνδρομο Stevens-Johnson ¹ , τοξική επιδερμική νεκρόλυση ¹
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές	Αρθραλγία
Συχνές	Μυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	Κόπωση
Συχνές	Εξασθένηση, μη καρδιακό θωρακικό άλγος
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Συχνές	Έγκαυμα από ηλιακή ακτινοβολία

1. Εντοπίστηκε κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου
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).

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 απαιτήσαν 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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: 213 2040380/337

Φαξ: 210 6549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Η κλινική εμπειρία από περιπτώσεις υπερδοσολογίας είναι περιορισμένη. Οι πολλαπλές δόσεις πιρφενιδόνης με 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 αντινωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες *in vitro* σε διάφορα συστήματα και ζωικά μοντέλα πνευμονικής ίνωσης (ίνωση προκαλούμενη από μπλεομυκίνη, 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-1 β) 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.

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).

Πίνακας 2: Κατηγορική αξιολόγηση της μεταβολής του ποσοστού προβλεπόμενης FVC από την Αρχική Τιμή έως την Εβδομάδα 72 στη μελέτη PIPF-004		
	Πιρφενιδόνη 2.403 mg/ημέρα (N = 174)	Εικονικό φάρμακο (N = 174)
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 βάδισης έξι λεπτών (6MWT) σύμφωνα με την προκαθορισμένη κατάταξη ANCOVA, σε μία *ad hoc* ανάλυση, το 37% των ασθενών που έλαβαν πιρφενιδόνη εμφάνισαν πτώση ≥ 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).

Πίνακας 3: Κατηγορική αξιολόγηση της μεταβολής του ποσοστού προβλεπόμενης FVC από την Αρχική Τιμή έως την Εβδομάδα 72 στη μελέτη PIPF-006		
	Πιρφενιδόνη 2.403 mg/ημέρα (N = 171)	Εικονικό φάρμακο (N = 173)
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 ≥ 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 %DLCO 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 DLCO 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 $\geq 10\%$ ή θάνατος στο 17% των ασθενών που έλαβαν πιρφενιδόνη σε σύγκριση με

το 32% αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (Πίνακας 4).

Πίνακας 4: Κατηγορική αξιολόγηση της μεταβολής του ποσοστού προβλεπόμενης FVC από την Αρχική Τιμή έως την Εβδομάδα 52 στη μελέτη PIPF-016		
	Πιρφενιδόνη 2.403 mg/ημέρα (N = 278)	Εικονικό φάρμακο (N = 277)
Πτώση $\geq 10\%$ 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 (σε σύγκριση 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 ($-0,09 \pm 0,02$ l έναντι $-0,16 \pm 0,02$ l αντίστοιχα, $p=0,042$).

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 ισοένζυμα 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 κανάκια). 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). Η πιρφενιδόνη 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_{0-∞} 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 _{0-∞} (mg•h/L)	
		Πιρφενιδόνη	5-καρβοξυ-πιρφενιδόνη
Φυσιολογική n = 6	Μέση (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Διάμεση (25 ^η – 75 ^η)	42,0 (33,1 – 55,6)	30,8 (24,1 – 32,1)
Ήπια n = 6	Μέση (SD)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	Διάμεση (25 ^η – 75 ^η)	51,6 (43,7 – 80,3)	43,0 (38,8 – 56,8)
Μέτρια	Μέση (SD)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)

n = 6	Διάμεση (25 ^η – 75 ^η)	66,7 (47,7 – 76,7)	96,3 (75,2 – 123)
Σοβαρή	Μέση (SD)	46,7 (10,9)	168 ^γ (67,4)
n = 6	Διάμεση (25 ^η – 75 ^η)	49,4 (40,7 – 55,8)	150 (123 – 248)

AUC_{0-∞} = περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου από το χρόνο μηδέν έως το άπειρο.

^αp-τιμή έναντι Φυσιολογικής = 1.00 (κατά ζεύγη σύγκριση με Bonferroni)

^βp-τιμή έναντι Φυσιολογικής = 0.009 (κατά ζεύγη σύγκριση με Bonferroni)

^γp-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. Αυξημένη 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 (≥450 mg/kg/ημέρα) οι αρουραίοι εμφάνισαν παράταση του οιστρικού κύκλου και υψηλή συχνότητα εμφάνισης ασταθών κύκλων. Σε υψηλές δόσεις (≥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

μεταλλαξιγόνο. 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:

Προζελατινοποιημένο άμυλο
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468)
Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη (E463)
Πυριτίου διοξείδιο (E551)
Μαγνήσιο στεατικό (E572)

Επικάλυψη δισκίου

Opadry yellow 85F220100:
Πολυβινυλαλκοόλη – Μερικώς υδρολυμένη (E1203)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Τάλκης (E553B)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (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

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

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.
Veronškova ulica 57
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία

Στοιχεία επικοινωνίας στην Ελλάδα:
Novartis (Hellas) A.E.B.E./Sandoz division
Τηλ.: 210 2811 712

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Μάρτιος 2022