

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pirfenidon MSN 267 mg comprimate filmate

Pirfenidon MSN 801 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține pirfenidonă 267 mg.

Fiecare comprimat filmat conține pirfenidonă 801 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimat a 267 mg

Comprimate filmate de formă ovală (aproximativ 13 mm lungime și 6 mm lățime), de culoare albă, inscripționate cu „M” pe o față și cu „PF1” pe celalată față Pirfenidon MSN.

Comprimat a 801 mg

Comprimate filmate de formă ovală (aproximativ 20 mm lungime și 9 mm lățime), de culoare albă, inscripționate cu „M” pe o față și cu „PF3” pe celalată față Pirfenidon MSN.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Pirfenidon MSN este indicat la adulți pentru tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice (FPI).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Pirfenidon MSN trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticul și tratamentul FPI.

#### Doze

#### Adulți

La inițierea tratamentului, doza trebuie crescută treptat până la doza zilnică recomandată de 2403 mg/zi în decursul unei perioade de 14 zile, după cum urmează:

- Zilele 1-7: o doză de 267 mg administrată de trei ori pe zi (801 mg/zi)
- Zilele 8-14: o doză de 534 mg administrată de trei ori pe zi (1602 mg/zi)
- Începând cu ziua 15: o doză de 801 mg administrată de trei ori pe zi (2403 mg/zi)

Doza zilnică recomandată de Pirfenidon MSN pentru tratamentul de întreținere este de 801 mg de trei ori pe zi împreună cu alimente, în total 2403 mg/zi.

Nu se recomandă doze de întreținere mai mari de 2403 mg/zi pentru niciun pacient (vezi pct. 4.9).

La pacienții care nu utilizează tratamentul cu Pirfenidon MSN timp de 14 zile consecutive sau mai mult, acesta trebuie reinițiat utilizând schema inițială de creștere treptată a dozei de 2 săptămâni până la atingerea dozei zilnice recomandate.

Pentru o întrerupere a tratamentului mai mică de 14 zile consecutive, administrarea poate fi reluată la doza zilnică recomandată anterioară fără o creștere treptată.

#### Ajustări ale dozei și alte considerații privind siguranța în utilizare

**Reacții gastro-intestinale:** Pacienților care prezintă intoleranță la tratament ca urmare a reacțiilor adverse gastro-intestinale trebuie să li se reamintească să utilizeze medicamentul împreună cu alimente. Dacă simptomele persistă, doza de pirfenidonă poate fi redusă la 267 mg-534 mg de două sau trei ori pe zi împreună cu alimente, cu reluarea creșterii dozei până la doza zilnică recomandată în funcție de tolerabilitate. Dacă simptomele continuă, pacienții pot fi instruiți să întrerupă tratamentul timp de una până la două săptămâni pentru a permite dispariția simptomelor.

**Reacție de fotosensibilitate sau erupție cutanată:** Pacienților care prezintă o reacție de fotosensibilitate sau erupție cutanată ușoară până la moderată trebuie să li se reamintească să utilizeze o cremă de protecție solară în fiecare zi și să evite expunerea la soare (vezi pct. 4.4). Doza de pirfenidonă poate fi redusă la 801 mg în fiecare zi (267 mg de trei ori pe zi). Dacă erupția cutanată persistă peste 7 zile, tratamentul cu Pirfenidon MSN trebuie întrerupt timp de 15 zile, cu reluarea creșterii dozei până la doza zilnică recomandată în același mod ca în perioada de creștere a dozei.

Pacienții care prezintă o reacție de fotosensibilitate sau erupție cutanată severă trebuie instruiți să întrerupă administrarea și să se adreseze medicului (vezi pct. 4.4). După dispariția erupției cutanate, Pirfenidon MSN poate fi reintrodus, iar doza poate fi crescută din nou până la doza zilnică recomandată, în funcție de decizia medicului.

**Funcția hepatică:** În cazul unei creșteri semnificative a valorilor alanin- și/sau aspartat-aminotransferazelor (ALT/AST) cu sau fără o creștere a valorilor bilirubinei, doza de pirfenidonă trebuie ajustată sau tratamentul trebuie întrerupt în conformitate cu recomandările menționate la pct. 4.4.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste (vezi pct. 5.2).

##### Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (respectiv, clasele Child-Pugh A și B). Cu toate acestea, întrucât concentrațiile plasmatiche ale pirfenidonei pot fi mai mari la unele persoane cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, trebuie manifestată prudență în cazul tratamentului cu Pirfenidon MSN la această populație. Tratamentul cu Pirfenidon MSN nu trebuie administrat pacienților cu insuficiență hepatică severă sau cu boală hepatică în stadiu terminal (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

##### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară. Pirfenidon MSN trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală moderată ( $Cl_{Cr}$  30-50 ml/minut). Tratamentul cu Pirfenidon MSN nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă ( $Cl_{Cr}$  < 30 ml/minut) sau

cu boală renală în stadiu terminal care necesită dializă (vezi pct. 4.3 și 5.2).

#### Copii și adolescenți

Pirfenidon MSN nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți pentru indicația FPI.

#### Mod de administrare

Pirfenidon MSN este utilizat pentru administrare orală. Comprimatele se vor înghiți întregi, cu apă și se va administra împreună cu alimente pentru a reduce posibilitatea apariției unor reacții cum sunt greața și amețelile (vezi pct. 4.8 și 5.2).

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Antecedente de angioedem la administrarea de pirfenidonă (vezi pct. 4.4).
- Utilizarea concomitentă cu fluvoxamină (vezi pct. 4.5).
- Insuficiență hepatică severă sau boală hepatică în stadiu terminal (vezi pct. 4.2 și 4.4).
- Insuficiență renală severă (ClCr < 30 ml/minut) sau boală renală în stadiu terminal care necesită dializă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Funcția hepatică

La pacienții tratați cu Pirfenidon MSN s-a raportat frecvent creșteri ale valorilor transaminazelor. Trebuie efectuate teste ale funcției hepatice (ALT, AST și bilirubină) înainte de inițierea tratamentului cu Pirfenidon MSN și ulterior la intervale lunare în primele 6 luni, iar apoi la fiecare 3 luni (vezi pct. 4.8).

Dacă un pacient prezintă o creștere a valorilor aminotransferazelor  $> 3$  și  $< 5$  x LSVN fără creșterea valorilor bilirubinei și fără creșterea valorilor bilirubinei și fără semne clinice și simptome afectării hepatice după inițierea tratamentului cu Pirfenidon MSN, alte cauze trebuie excluse, iar pacientul trebuie monitorizat îndeaproape. Trebuie luată în considerare întreruperea administrării altor medicamente asociate cu hepatotoxicitatea. Dacă acest lucru este indicat din punct de vedere clinic, doza de Pirfenidon MSN trebuie redusă sau administrarea întreruptă. După ce rezultatele analizelor funcției hepatice reintră în limitele normale, se poate relua creșterea dozei de Pirfenidon MSN până la doza zilnică recomandată, dacă este tolerată.

#### Afectare hepatică indusă de medicamente

Mai puțin frecvent, creșteri ale valorilor ALT și AST au fost asociate cu creșteri concomitente ale valorilor bilirubinemiei. Cazuri severe de afectare hepatică indusă de medicamente, inclusiv cazuri izolate de decese au fost raportate după punerea pe piață (vezi pct. 4.8).

În plus, testarea funcției hepatice trebuie măsurată și evaluată clinic cu promptitudine la pacienții care raportează simptome ce pot indica leziune hepatică, inclusiv oboseală, anorexie, disconfort abdominal în flancul superior drept, urină hipercromă sau icter.

Dacă un pacient prezintă o creștere a valorilor aminotransferazelor  $> 3$  și  $< 5$  x LSVN, însoțită de hiperbilirubinemie sau a semnelor clinice sau simptomelor afectării hepatice, tratamentul cu Pirfenidon MSN trebuie întrerupt, iar pacientului nu trebuie să i se readministreze medicamentul.

Dacă un pacient prezintă o creștere a valorilor aminotransferazelor  $\geq 5$  x LSVN, tratamentul cu Pirfenidon MSN trebuie întrerupt permanent, iar pacientului nu trebuie să i se readministreze medicamentul.

### Insuficiență hepatică

La subiecții cu insuficiență hepatică moderată (respectiv, clasa Child-Pugh B), expunerea la pirfenidonă a fost mai mare cu 60%. Pirfenidon MSN trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică preexistentă ușoară până la moderată (respectiv, clasele Child-Pugh A și B) având în vedere potențialul de expunere crescută la pirfenidonă. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a se depista eventuale semne de toxicitate, mai ales dacă aceștia utilizează concomitent un inhibitor cunoscut al izoenzimei CYP1A2 (vezi pct. 4.5 și 5.2). Pirfenidon MSN nu a fost studiat la persoane cu insuficiență hepatică severă, iar Pirfenidon MSN nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

### Reacție de fotosensibilitate și erupție cutanată

Expunerea la lumina directă a soarelui (inclusiv la lămpi solare) trebuie evitată sau redusă la minimum în timpul tratamentului cu Pirfenidon MSN. Pacienții trebuie instruiți să utilizeze zilnic o cremă de protecție solară, să poarte îmbrăcăminte care să îi protejeze împotriva expunerii la soare și să evite orice medicamente cunoscute că determină fotosensibilitate. Pacienții trebuie instruiți să raporteze medicului simptomele asociate reacției de fotosensibilitate sau erupțiile cutanate. Reacțiile de fotosensibilitate severe sunt mai puțin frecvente. Poate fi necesară ajustarea dozei sau întreruperea temporară a tratamentului în cazurile ușoare până la severe de reacție de fotosensibilitate sau erupție cutanată (vezi pct. 4.2).

### Reacții cutanate severe

Ulterior punerii pe piață, în asociere cu tratamentul cu Pirfenidon MSN, au fost raportate sindrom Stevens- Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET) și reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care poate pune viața în pericol și poate fi letală. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, tratamentul cu Pirfenidon MSN trebuie întrerupt imediat. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ, NET sau sindrom DRESS în cursul utilizării Pirfenidon MSN, tratamentul cu Pirfenidon MSN nu trebuie reluat și trebuie oprit permanent.

### Angioedem/Anafilaxie

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate cazuri de angioedem (unele grave) asociate cu utilizarea de Pirfenidon MSN, cum sunt umflarea feței, buzelor și/sau limbii, care pot fi asociate cu dificultăți de respirație sau respirație șuierătoare. De asemenea, au fost raportate reacții anafilactice. De aceea, pacienții care prezintă semne sau simptome de angioedem sau reacții alergice severe în urma administrării de Pirfenidon MSN trebuie să întrerupă imediat tratamentul. Pacienții cu angioedem sau reacții alergice severe trebuie tratați în conformitate cu ghidurile specifice. Pirfenidon MSN nu trebuie utilizat la pacienții cu antecedente de angioedem sau hipersensibilitate cauzate de Pirfenidon MSN (vezi pct. 4.3).

### Amețeli

Au fost raportate amețeli la pacienții tratați cu Pirfenidon MSN. Prin urmare, pacienții trebuie să știe cum reacționează la acest medicament înainte de a se angaja în activități care necesită vigilență mintală sau coordonare (vezi pct. 4.7). În studiile clinice, cei mai mulți pacienți care au prezentat amețeli au manifestat un singur eveniment, majoritatea reacțiilor dispărând, cu o durată medie de 22 de zile. Dacă amețelile nu se ameliorează sau dacă se agravează, poate fi justificată ajustarea dozei sau chiar întreruperea tratamentului cu Pirfenidon MSN.

### Fatigabilitate

A fost raportată fatigabilitate la pacienții tratați cu Pirfenidon MSN. Prin urmare, pacienții trebuie să știe cum reacționează la acest medicament înainte de a se angaja în activități care necesită vigilență mintală sau coordonare (vezi pct. 4.7).

### Pierdere în greutate

S-a raportat pierdere în greutate la pacienții tratați cu Pirfenidon MSN (vezi pct. 4.8). Medicii trebuie să monitorizeze greutatea pacientului și, după caz, să încurajeze un consum caloric crescut, dacă pierderea în greutate este considerată clinic semnificativă.

#### Hiponatremia

La pacienții tratați cu Pirfenidon MSN a fost raportată hiponatremie (vezi pct. 4.8). Întrucât simptomele hiponatremiei pot fi subtile și mascate de prezența unor comorbidități, este recomandată monitorizarea regulată a parametrilor de laborator relevanți, în special în prezența semnelor și simptomelor evidente, cum sunt greața, durerea de cap sau amețeala.

#### Excipient

Pirfenidon MSN conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic “nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Aproximativ 70-80% din pirfenidonă se metabolizează prin izoenzima CYP1A2, cu contribuții minore de la alte izoenzime CYP, inclusiv CYP2C9, 2C19, 2D6 și 2E1.

Consumul de suc de grepfrut este asociat cu inhibarea izoenzimei CYP1A2 și trebuie evitat în timpul tratamentului cu pirfenidonă.

#### Fluvoxamina și inhibitori ai izoenzimei CYP1A2

Într-un studiu de fază 1, administrarea concomitentă de Pirfenidon MSN și fluvoxamină (un inhibitor puternic al izoenzimei CYP1A2 cu efecte inhibitoare asupra altor izoenzime CYP [CYP2C9, 2C19 și 2D6]) a determinat o creștere de 4-ori a expunerii la pirfenidonă la nefumători.

Pirfenidon MSN este contraindicat la pacienții care utilizează concomitent fluvoxamină (vezi pct. 4.3). Administrarea fluvoxaminei trebuie întreruptă înainte de inițierea tratamentului cu Pirfenidon MSN și evitată în timpul tratamentului cu Pirfenidon MSN din cauza clearance-ului redus al pirfenidonei. Alte tratamente care includ atât inhibitori ai izoenzimei CYP1A2 cât și ai uneia sau mai multor altor izoenzime CYP implicate în metabolizarea pirfenidonei (de exemplu, CYP2C9, 2C19 și 2D6) trebuie evitate în timpul tratamentului cu pirfenidonă.

Extrapolările *in vitro* și *in vivo* indică faptul că inhibitorii puternici și selectivi ai izoenzimei CYP1A2 (de exemplu, enoxacină) au potențialul de a crește expunerea la pirfenidonă de aproximativ 2 până la 4 ori. Dacă utilizarea concomitentă a Pirfenidon MSN împreună cu un inhibitor puternic și selectiv de izoenzima CYP1A2 nu poate fi evitată, doza de pirfenidonă trebuie scăzută până la 801 mg zilnic (267 mg, de trei ori pe zi). Pacienții trebuie să fie monitorizați îndeaproape privitor la apariția de reacții adverse asociate tratamentului cu Pirfenidon MSN. Întrerupeți administrarea de Pirfenidon MSN dacă este necesar (vezi punctele 4.2 și 4.4).

Administrarea concomitentă a Pirfenidon MSN și a 750 mg ciprofloxacina (un inhibitor moderat al izoenzimei CYP1A2) a crescut expunerea la pirfenidonă până la 81%. Dacă administrarea ciprofloxacinei la doza de 750 mg de două ori pe zi nu poate fi evitată, doza de pirfenidonă trebuie scăzută la 1602 mg pe zi (534 mg, de trei ori pe zi). Pirfenidon MSN trebuie utilizat cu precauție când ciprofloxacina este administrată în doza de 250 mg sau 500 mg o dată sau de două ori pe zi.

Pirfenidon MSN trebuie să fie utilizat cu prudență la pacienții tratați cu alți inhibitori moderați de izoenzima CYP1A2 (de exemplu, amiodaronă, propafenonă).

De asemenea, trebuie dat dovadă de atenție specială dacă se utilizează inhibitori ai izoenzimei CYP1A2 concomitent cu inhibitori puternici ai uneia sau mai multor altor izoenzime CYP implicate în metabolizarea pirfenidonei, cum este izoenzima CYP2C9 (de exemplu, amiodaronă, fluconazol), 2C19

(de exemplu, cloramfenicol) și 2D6 (de exemplu, fluoxetină, paroxetină).

#### Fumatul și inductori ai izoenzimei CYP1A2

Un studiu de interacțiune de fază 1 a evaluat efectul fumatului (inductor al izoenzimei CYP1A2) asupra farmacocineticii pirfenidonei. Expunerea la pirfenidonă a fumătorilor a fost de 50% din cea observată la nefumători. Fumatul are potențialul de a induce producția de enzime hepatice și, astfel, de a mări clearance-ul medicamentului și de a scădea expunerea. Utilizarea concomitentă de inductori puternici ai izoenzimei CYP1A2, incluzând fumatul, trebuie evitată în timpul tratamentului cu Pirfenidon MSN pe baza relației observate dintre fumat și potențialul acestuia de a induce CYP1A2. Pacienții trebuie încurajați să întrerupă utilizarea de inductori puternici ai izoenzimei CYP1A2 și să renunțe la fumat înaintea și în timpul tratamentului cu pirfenidonă.

În cazul inductorilor moderați ai izoenzimei CYP1A2 (de exemplu, omeprazol), utilizarea concomitentă poate determina teoretic scăderea concentrațiilor plasmatice ale pirfenidonei.

Administrarea concomitentă de medicamente care acționează ca inductori puternici ai izoenzimei CYP1A2, precum și ai celorlalte izoenzime CYP implicate în metabolizarea pirfenidonei (de exemplu, rifampicină) poate determina scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale pirfenidonei. Aceste medicamente trebuie evitate ori de câte ori este posibil.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Nu există date privind utilizarea Pirfenidon MSN la femeile gravide.

La animale, se produce transferul placentar al pirfenidonei și/sau al metaboliților acesteia, cu potențialul de acumulare a pirfenidonei și/sau a metaboliților acesteia în lichidul amniotic.

La doze mari ( $\geq 1000$  mg/kg și zi), șobolanii au prezentat prelungirea gestației și reducerea viabilității fetale.

Ca o măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Pirfenidon MSN în timpul sarcinii.

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă pirfenidona sau metaboliții acesteia se excretă în laptele matern la om. Datele farmacocinetice disponibile de la animale au indicat excreția în lapte a pirfenidonei și/sau a metaboliților acesteia, cu potențialul de acumulare a pirfenidonei și/sau a metaboliților acesteia în lapte (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus un risc pentru sugar.

Trebuie luată o decizie privind fie întreruperea alăptării, fie întreruperea terapiei cu Pirfenidon MSN, ținând cont de beneficiile alăptării pentru copil și de beneficiile tratamentului cu Pirfenidon MSN pentru mamă.

#### Fertilitatea

Nu s-au observat reacții adverse asupra fertilității în studiile preclinice (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Pirfenidon MSN poate determina amețeli și oboseală, care ar putea avea o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, prin urmare, dacă prezintă aceste simptome, pacienții trebuie să fie precauți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în cadrul experienței din studiile clinice cu Pirfenidon MSN la o doză de 2403 mg/zi, în comparație cu placebo, au fost greață (32,4% față de 12,2%), erupție cutanată (26,2% față de 7,7%), diaree (18,8% față de 14,4%), fatigabilitate (18,5% față de 10,4%), dispepsie (16,1% față de 5,0%), scădere a apetitului alimentar (20,7% față de 8,0%), cefalee (10,1% față de 7,7%) și reacție de fotosensibilitate (9,3% față de 1,1%).

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Siguranța administrării Pirfenidon MSN a fost evaluată în studii clinice la care au participat 1650 de voluntari și pacienți. Peste 170 de pacienți au fost investigați în studii clinice deschise, timp de peste cinci ani, iar unii dintre ei pentru o perioadă de până la zece ani.

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse raportate cu o frecvență  $\geq 2\%$  la 623 de pacienți la care s-a administrat Pirfenidon MSN la doza recomandată de 2403 mg/zi în trei studii clinice pivot de fază 3, a căror date au fost cumulate. Reacțiile adverse în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață sunt enumerate în Tabelul 1. Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de aparate, sisteme și organe, iar în cadrul fiecărei grupe de frecvență [foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)] și sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

| <b>Tabelul 1</b>                                                                                |                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reacții adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și după frecvența MedDRA</b> |                                                                                    |
| <b>Infecții și infestări</b>                                                                    |                                                                                    |
| Foarte frecvente                                                                                | Infecție a căilor respiratorii superioare                                          |
| Frecvente                                                                                       | Infecție a căilor urinare                                                          |
| <b>Tulburări hematologice și limfatice</b>                                                      |                                                                                    |
| Mai puțin frecvente                                                                             | Agranulocitoză <sup>1</sup>                                                        |
| <b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>                                                        |                                                                                    |
| Mai puțin frecvente                                                                             | Angioedem <sup>1</sup>                                                             |
| Cu frecvență necunoscută                                                                        | Anafilaxie <sup>1</sup>                                                            |
| <b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>                                                      |                                                                                    |
| Foarte frecvente                                                                                | Scădere în greutate; scădere a apetitului alimentar                                |
| Mai puțin frecvente                                                                             | Hiponatremie <sup>1</sup>                                                          |
| <b>Tulburări psihice</b>                                                                        |                                                                                    |
| Foarte frecvente                                                                                | Insomnie                                                                           |
| <b>Tulburări ale sistemului nervos</b>                                                          |                                                                                    |
| Foarte frecvente                                                                                | Cefalee; amețeli                                                                   |
| Frecvente                                                                                       | Somnolență; disgeuzie; letargie                                                    |
| <b>Tulburări vasculare</b>                                                                      |                                                                                    |
| Frecvente                                                                                       | Bufeuri                                                                            |
| <b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>                                         |                                                                                    |
| Foarte frecvente                                                                                | Dispnee; tuse                                                                      |
| Frecvente                                                                                       | Tuse productivă                                                                    |
| <b>Tulburări gastro-intestinale</b>                                                             |                                                                                    |
| Foarte frecvente                                                                                | Dispepsie; greață; diaree; boală de reflux gastroesofagian; vărsături; constipație |

|                                                                 |                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Frecvente                                                       | Distensie abdominală; disconfort abdominal; dureri abdominale; dureri în etajul abdominal superior; disconfort gastric; gastrită; flatulență                                |
| <b>Tulburări hepatobiliare</b>                                  |                                                                                                                                                                             |
| Frecvente                                                       | Creștere a valorii ALT; creștere a valorii AST; creștere a valorii gama-glutamil-transferazei                                                                               |
| Mai puțin frecvente                                             | Creștere a valorii concentrației bilirubinemiei totale în asociere cu creșteri ale valorilor ALT și AST <sup>1</sup> ; afectare hepatică indusă de medicamente <sup>2</sup> |
| <b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>           |                                                                                                                                                                             |
| Foarte frecvente                                                | Erupție cutanată                                                                                                                                                            |
| Frecvente                                                       | Reacție de fotosensibilitate; prurit; eritem; uscăciune a pielii; erupție cutanată eritematoasă; erupție cutanată maculară; erupție cutanată pruriginoasă                   |
| Cu frecvență necunoscută                                        | Sindromul Stevens-Johnson <sup>1</sup> ; necroliză epidermică toxică <sup>1</sup> ; reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) <sup>1</sup>         |
| <b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b> |                                                                                                                                                                             |
| Foarte frecvente                                                | Artralgie                                                                                                                                                                   |
| Frecvente                                                       | Mialgie                                                                                                                                                                     |

|                                                                                                 |                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Tabelul 1</b>                                                                                |                                       |
| <b>Reacții adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și după frecvența MedDRA</b> |                                       |
| <b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>                                 |                                       |
| Foarte frecvente                                                                                | Fatigabilitate                        |
| Frecvente                                                                                       | Astenie; durere toracică non-cardiacă |
| <b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>                      |                                       |
| Frecvente                                                                                       | Arsuri solare                         |

1. Identificate prin supravegherea ulterioară punerii pe piață (vezi pct. 4.4)
2. Cazuri severe de afectare hepatică indusă de medicamente, inclusiv cazuri izolate de deces au fost identificate în cadrul monitorizării ulterioare punerii pe piață (vezi pct. 4.3, 4.4).

În cadrul studiilor clinice cumulate adresate FPI, analizele expunerii ajustate au confirmat că profilul de siguranță și de tolerabilitate al Pirfenidon MSN la pacienții cu FPI cu boală în stadiu avansat (n=366) este în concordanță cu cel stabilit la pacienții cu FPI a căror boală nu e în stadiu avansat (n=942).

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Scădere a apetitului alimentar*

În timpul studiilor clinice pivot, cazurile de scădere a apetitului alimentar au fost ușor de gestionat și, în general, nu au fost asociate cu sechele semnificative. Mai puțin frecvent, cazurile de scădere a apetitului alimentar au fost asociate cu o pierdere semnificativă în greutate și au necesitat intervenție medicală.

#### **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## 4.9 Supradozaj

Există o experiență clinică limitată legată de supradozaj. Doze multiple de pirfenidonă până la o doză totală de 4806 mg/zi au fost administrate sub formă de șase capsule de 267 mg de trei ori pe zi unor voluntari adulți sănătoși în cursul unei perioade de creștere a dozei de 12 zile. Reacțiile adverse au fost ușoare, trecătoare și în concordanță cu reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la pirfenidonă. În cazul unui supradozaj suspectat, trebuie asigurată asistență medicală de susținere a funcțiilor vitale, incluzând monitorizarea parametrilor vitali și observarea atentă a statusului clinic al pacientului.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, alte imunosupresoare, codul ATC: L04AX05.

Mecanismul de acțiune al pirfenidonei nu a fost pe deplin stabilit. Cu toate acestea, datele existente sugerează că pirfenidona exercită proprietăți atât antifibrotice, cât și antiinflamatoare într-o varietate de sisteme *in vitro* și modele animale de fibroză pulmonară (fibroză indusă de bleomicină și transplant).

FPI este o boală pulmonară fibrotică și inflamatoare cronică influențată de sinteza și eliberarea citokinelor proinflamatoare, incluzând factorul de necroză tumorală alfa (TNF- $\alpha$ ) și interleukina-1-beta (IL-1 $\beta$ ), și s-a demonstrat că pirfenidona reduce acumularea de celule inflamatoare ca răspuns la diferiți stimuli.

Pirfenidona atenuează proliferarea fibroblastică, producția de proteine și citokine asociate fibrozei și creșterea biosintezei și acumulării matricei extracelulare ca răspuns la factorii de creștere citokinici, precum factorul de creștere și transformare beta (TGF- $\beta$ ) și factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF).

#### Eficacitate clinică

Eficacitatea clinică a Pirfenidon MSN a fost investigată în patru studii multicentrice, randomizate, de fază 3, de tip dublu-orb, controlate prin placebo, la pacienți cu FPI. Trei din studiile clinice de fază 3 (PIPF-004, PIPF-006 și PIPF-016) au fost multinaționale, iar unul (SP3) a fost realizat în Japonia.

PIPF-004 și PIPF-006 au comparat tratamentul cu Pirfenidon MSN 2403 mg/zi cu placebo. Studiile au fost aproape identice ca proiect, cu câteva excepții, între care un grup cu doză intermediară (1197 mg/zi) în studiul PIPF-004. În ambele studii, tratamentul a fost administrat de trei ori pe zi timp de minim 72 de săptămâni. Criteriul final principal de evaluare în ambele studii a fost modificarea capacității vitale forțate (CVF) procentuale prognozate la săptămâna 72 față de valoarea inițială. În studiile combinate PIPF-004 și PIPF-006, populația tratată cu doza de 2403 mg/zi cuprinzând în total 692 de pacienți, la momentul inițial, procentajul median prognozat al valorilor CVF a fost de 73,9% în grupul de tratament cu Pirfenidon MSN și de 72,0% în grupul cu administrare de placebo (interval: 50-123% și, respectiv 48-138%), iar la momentul inițial procentajul median prognozat al capacității de difuziune pulmonară a monoxidului de carbon (DP<sub>CO</sub>) a fost de 45,1% în grupul de tratament cu Pirfenidon MSN și de 45,6% în grupul cu administrare de placebo (interval: 25-81% și, respectiv 21-94%). În studiul PIPF-004, la momentul inițial 2,4% dintre pacienții din grupul de tratament cu Pirfenidon MSN și 2,1% din grupul cu administrare de placebo au avut procentajul prognozat al valorilor CVF sub 50% și/sau procentajul prognozat al DP<sub>CO</sub> sub 35%. În studiul PIPF-006, la momentul inițial, 1,0% dintre pacienții din grupul de tratament cu Pirfenidon MSN și 1,4% din grupul cu administrarea de placebo au avut procentajul prognozat al valorilor CVF sub 50% și/sau procentajul prognozat al DP<sub>CO</sub> sub 35%.

În studiul PIPF-004, scăderea CVF procentuale prognozate față de valoarea inițială în săptămâna 72 de tratament a fost semnificativ redusă la pacienții tratați cu Pirfenidon MSN (N=174) în comparație cu pacienții la care s-a administrat placebo (N=174;  $p=0,001$ , analiza ANCOVA a rangurilor). De asemenea, tratamentul cu Pirfenidon MSN a redus în mod semnificativ scăderea CVF procentuale prognozate față de valoarea inițială în săptămânile 24 ( $p=0,014$ ), 36 ( $p<0,001$ ), 48 ( $p<0,001$ ) și 60 ( $p<0,001$ ). În săptămâna 72, a fost observată o scădere față de valoarea inițială a CVF procentuale prognozate  $\geq 10\%$  (un prag care indică riscul de mortalitate în FPI) la 20% dintre pacienții tratați cu Pirfenidon MSN în comparație cu 35% dintre cei la care s-a administrat placebo (Tabelul 2).

| <b>Tabelul 2 Evaluare categorică a modificării în săptămâna 72 față de valorile inițiale a CVF procentuale prognozate în studiul PIPF-004</b> |                                                 |                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                                               | <b>Pirfenidonă<br/>2403 mg/zi<br/>(N = 174)</b> | <b>Placebo (N =<br/>174)</b> |
| Scădere $\geq 10\%$ sau deces sau transplant pulmonar                                                                                         | 35 (20%)                                        | 60 (34%)                     |
| Scădere mai mică de 10%                                                                                                                       | 97 (56%)                                        | 90 (52%)                     |
| Nicio scădere (modificare a CVF $> 0\%$ )                                                                                                     | 42 (24%)                                        | 24 (14%)                     |

Deși nu au existat diferențe între pacienții tratați cu Pirfenidon MSN și cei la care s-a administrat placebo în ceea ce privește modificarea în săptămâna 72 față de valoarea inițială a distanței parcurse în timpul unui test de mers pe jos de șase minute (6MWT) măsurată prin intermediul analizei ANCOVA prespecificate a rangurilor, într-o analiză *ad-hoc*, 37% dintre pacienții tratați cu Pirfenidon MSN au prezentat o scădere  $\geq 50$  m a distanței 6MWT în comparație cu 47% dintre pacienții la care s-a administrat placebo în PIPF-004.

În studiul PIPF-006, tratamentul cu Pirfenidon MSN (N=171) nu a redus scăderea CVF procentuale prognozate în săptămâna 72 față de nivelul inițial în comparație cu placebo (N=173;  $p=0,501$ ). Cu toate acestea, tratamentul cu Pirfenidon MSN a redus scăderea CVF procentuale prognozate față de valoarea inițială în săptămânile 24 ( $p<0,001$ ), 36 ( $p=0,011$ ) și 48 ( $p=0,005$ ). În săptămâna 72, a fost observată o scădere a CVF  $\geq 10\%$  la 23% dintre pacienții tratați cu Pirfenidon MSN și la 27% dintre cei la care s-a administrat placebo (Tabelul 3).

| <b>Tabelul 3 Evaluare categorică a modificării în săptămâna 72 față de valorile inițiale a CVF procentuale prognozate în studiul PIPF-006</b> |                                                 |                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                                               | <b>Pirfenidonă<br/>2403 mg/zi<br/>(N = 171)</b> | <b>Placebo (N =<br/>173)</b> |
| Scădere $\geq 10\%$ sau deces sau transplant pulmonar                                                                                         | 39 (23%)                                        | 46 (27%)                     |
| Scădere mai mică de 10%                                                                                                                       | 88 (52%)                                        | 89 (51%)                     |
| Nicio scădere (modificare a CVF $> 0\%$ )                                                                                                     | 44 (26%)                                        | 38 (22%)                     |

Scăderea distanței 6MWT în săptămâna 72 față de nivelul inițial a fost redusă semnificativ în comparație cu placebo în studiul PIPF-006 ( $p<0,001$ , analiza ANCOVA a rangurilor). În plus, într-o analiză *ad-hoc*, 33% din pacienții tratați cu Pirfenidon MSN au prezentat o scădere  $\geq 50$  m a distanței 6MWT în comparație cu 47% dintre pacienții la care s-a administrat placebo în PIPF-006.

Într-o analiză comună a supraviețuirii în PIPF-004 și PIPF-006, rata mortalității în grupul cu Pirfenidon MSN 2403 mg/zi a fost de 7,8% în comparație cu 9,8% în grupul cu placebo (raport de risc (RR) 0,77

[ÎI 95%, 0,47-1,28]).

PIPF-016 a comparat tratamentul cu Pirfenidon MSN 2403 mg/zi față de placebo. Tratamentul a fost administrat de trei ori pe zi timp de 52 de săptămâni. Criteriul final principal de evaluare a fost modificarea în Săptămâna 52 față de valorile inițiale a CVF procentuale prognozate. La un total de 555 de pacienți, valorile medii inițiale ale CVF procentuale prognozate și DP<sub>CO</sub> procentuale au fost de 68% (interval: 48-91%) și, respectiv, 42% (interval: 27-170%). Două procente dintre pacienți au avut valori inițiale ale CVF procentuale prognozate sub 50%, iar 21% dintre pacienți au avut valori inițiale ale DP<sub>CO</sub> procentuale prognozate sub 35%.

În studiul PIPF-016, scăderea față de valorile inițiale a CVF procentuale prognozate în Săptămâna 52 de tratament a fost scăzută semnificativ la pacienții tratați cu Pirfenidon MSN (N=278), comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo (N=277,  $p<0,000001$ , analiza ANCOVA a rangurilor). De asemenea, tratamentul cu Pirfenidon MSN a redus semnificativ scăderea față de valorile inițiale a CVF procentuale prognozate în Săptămânile 13 ( $p<0,000001$ ), 26 ( $p<0,000001$ ) și 39 ( $p=0,000002$ ). În Săptămâna 52 a fost observată o scădere de  $\geq 10\%$  față de valorile inițiale a CVF procentuale prognozate sau decesul la 17% dintre pacienții tratați cu Pirfenidon MSN, comparativ cu 32% dintre cei la care s-a administrat placebo (Tabelul 4).

| <b>Tabelul 4    Evaluare categorică a modificării în Săptămâna 52 față de valorile inițiale a CVF procentuale prognozate în studiul PIPF-016</b> |                                                 |                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                                                  | <b>Pirfenidonă<br/>2403 mg/zi<br/>(N = 278)</b> | <b>Placebo (N =<br/>277)</b> |
| Scădere $\geq 10\%$ sau deces                                                                                                                    | 46 (17%)                                        | 88 (32%)                     |
| Scădere mai mică de 10%                                                                                                                          | 169 (61%)                                       | 162 (58%)                    |
| Nicio scădere (modificare a CVF > 0%)                                                                                                            | 63 (23%)                                        | 27 (10%)                     |

Scăderea distanței parcurse în timpul unui test de mers pe jos de șase minute (6MWT) în Săptămâna 52 față de valorile inițiale a fost semnificativ mai scăzută la pacienții tratați cu Pirfenidon MSN comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo în PIPF-016 ( $p=0,036$ , analiza ANCOVA a rangurilor); 26% din pacienții tratați cu Pirfenidon MSN au prezentat o scădere de  $\geq 50$  m a distanței parcurse în 6MWT, comparativ cu 36% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Într-o analiză prespecificată comună a studiilor PIPF-016, PIPF-004, și PIPF-006 în Luna 12, mortalitatea din toate cauzele a fost semnificativ mai mică în grupul cu Pirfenidon MSN 2403 mg/zi (3,5%, 22 de pacienți din 623), în comparație cu placebo (6,7%, 42 de pacienți din 624), rezultând o reducere de 48% a riscului de mortalitate din toate cauzele în primele 12 luni (RR 0,52 [ÎI 95%, 0,31-0,87],  $p=0,0107$ , testul log-rank).

Studiul (SP3) efectuat la pacienți niponi a comparat pirfenidona 1800 mg/zi (comparabilă cu 2403 mg/zi la populațiile din SUA și Europa în studiul PIPF-004/006 în regim de normalizare a greutateii) cu placebo (N=110, respectiv, N=109). Tratamentul cu pirfenidonă a redus semnificativ scăderea medie a capacității vitale (CV) în săptămâna 52 (criteriul final principal de evaluare) în comparație cu placebo ( $-0,09\pm 0,02$  l față de  $-0,16\pm 0,02$  l, respectiv,  $p=0,042$ ).

#### Pacienți cu FPI cu afectare avansată a funcției pulmonare

În cadrul analizelor cumulate post-hoc din studiile PIPF-004, PIPF-006 și PIPF-016, la populația cu FPI în stadiu avansat ( $n = 170$ ), cu CVF < 50% la momentul inițial și/sau DP<sub>CO</sub> < 35% la momentul inițial, scăderea anuală a CVF la pacienții cărora li se administrează Pirfenidon MSN ( $n = 90$ )

comparativ cu pacienții cărora li se administrează placebo (n = 80) a fost de -150,9 ml și, respectiv, -277,6 ml.

În MA29957, un studiu clinic de susținere, de fază IIB, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 52 de săptămâni, la pacienți cu FPI cu afectare avansată a funcției pulmonare ( $DP_{co} < 40\%$  din cea prognozată) și cu risc crescut de hipertensiune pulmonară de grad 3, 89 de pacienți tratați cu Pirfenidon MSN în monoterapie au prezentat o scădere similară a CVF ca și pacienții tratați cu Pirfenidon MSN în analiza post-hoc a studiilor grupate de fază 3, PIPF-004, PIPF-006 și PIPF-016.

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Pirfenidon MSN la toate subgrupurile de copii și adolescenți în FPI (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Administrarea capsulelor de Pirfenidon MSN împreună cu alimente determină o reducere considerabilă a  $C_{max}$  (cu 50%) și un efect mai scăzut asupra ASC, în comparație cu administrarea în condiții de repaus alimentar. În urma administrării orale a unei singure doze de 801 mg la voluntari adulți sănătoși vârstnici (50-66 ani) postprandial, rata de absorbție a pirfenidonei a fost încetinită, în timp ce ASC postprandial a fost de aproximativ 80-85% din ASC observată în condiții de repaus alimentar.

Bioechivalența a fost demonstrată în condiții de repaus alimentar, prin comparația comprimatului de 801 mg cu 3 capsule a câte 267 mg. În condiții postprandiale, comprimatul de 801 mg a îndeplinit criteriile de bioechivalență pe baza valorilor ASC, comparativ cu capsulele, în timp ce intervalele de încredere de 90% pentru  $C_{max}$  (108,26% - 125,60%) au depășit ușor limita superioară standard de bioechivalență (Î 90%: 80,00% - 125,00%). Efectul alimentelor asupra valorilor ASC a pirfenidonei administrate oral a fost același în ceea ce privește comprimatele și capsulele. În comparație cu starea postprandială, administrarea oricăreia dintre cele două forme farmaceutice împreună cu alimente a scăzut  $C_{max}$  a pirfenidonei;  $C_{max}$  în cazul comprimatelor de Pirfenidon MSN a avut o scădere mai mică (cu 40%) decât în cazul capsulelor (cu 50%). O incidență redusă a reacțiilor adverse (greață și amețeli) a fost observată la subiecții care au utilizat medicamentul împreună cu alimente, comparativ cu grupul la care s-a administrat în condiții de repaus alimentar. Prin urmare, se recomandă ca Pirfenidon MSN să se administreze împreună cu alimente pentru a reduce incidența reacțiilor adverse cum sunt greața și amețelile.

Biodisponibilitatea absolută a pirfenidonei nu a fost stabilită la om.

### Distribuție

Pirfenidona se leagă de proteinele plasmatice la om, în principal de albumina serică. Nivelul mediu total de legare a variat între 50% și 58% la concentrațiile observate în cadrul studiilor clinice (1-100  $\mu\text{g/ml}$ ). Volumul mediu aparent de distribuție în urma administrării orale la starea de echilibru este de aproximativ 70 l, indicând că distribuția pirfenidonei în țesuturi este modestă.

### Metabolizare

Aproximativ 70-80% din pirfenidonă se metabolizează prin izoenzima CYP1A2, cu contribuții minore ale altor izoenzime CYP, inclusiv CYP2C9, 2C19, 2D6 și 2E1. Datele din studiile *in vitro* indică o activitate relevantă din punct de vedere farmacologic a metabolitului principal (5-carboxi-pirfenidona), la concentrații mai mari decât concentrațiile plasmatice maxime la pacienții cu FPI. Acest lucru poate deveni relevant din punct de vedere clinic la pacienții cu insuficiență renală moderată, atunci când expunerea plasmatică la 5-carboxi-pirfenidona este crescută.

## Eliminare

Clearance-ul oral al pirfenidonei pare să fie modest saturabil. Într-un studiu cu doze multiple și doză variabilă la adulți vârstnici sănătoși, cu doze administrate variind între 267 mg și 1335 mg de trei ori pe zi, clearance-ul mediu a scăzut cu aproximativ 25% la doze mai mari de 801 mg de trei ori pe zi. În urma administrării în doză unică a pirfenidonei la adulți vârstnici sănătoși, timpul mediu aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de aproximativ 2,4 ore. Aproximativ 80% dintr-o doză de pirfenidonă administrată pe cale orală se elimină prin urină în decurs de 24 de ore de la dozare. Cea mai mare parte a pirfenidonei se excretă sub forma metabolitului 5-carboxi-pirfenidonă (> 95% din substanța recuperată), mai puțin de 1% din pirfenidonă excretându-se fără modificări în urină.

## Grupe speciale de pacienți

### Insuficiență hepatică

Farmacocinetica pirfenidonei și a metabolitului 5-carboxi-pirfenidonă a fost comparată la subiecți cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) și la subiecți cu funcție hepatică normală. Rezultatele au indicat că a existat o creștere medie de 60% a expunerii la pirfenidonă în urma unei doze unice de 801 mg pirfenidonă (3 x capsule de 267 mg) la pacienți cu insuficiență hepatică moderată. Pirfenidona trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată și pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a se depista eventuale semne de toxicitate, mai ales dacă aceștia utilizează concomitent un inhibitor cunoscut al izoenzimei CYP1A2 (vezi pct. 4.2 și 4.4). Pirfenidon MSN este contraindicat în insuficiența hepatică severă și boala hepatică în stadiu terminal (vezi pct. 4.2 și 4.3).

### Insuficiență renală

Nu s-au observat diferențe clinic relevante în farmacocinetica pirfenidonei la subiecții cu insuficiență renală ușoară până la severă în comparație cu subiecții cu funcție renală normală. Substanța de bază este metabolizată preponderent în 5-carboxi-pirfenidonă. Media (Deviația standard - DS)  $ASC_{0-\infty}$  a 5-carboxi-pirfenidonă a fost semnificativ mai crescută în grupurile de pacienți cu insuficiență renală moderată ( $p = 0,009$ ) și severă ( $p < 0,0001$ ) decât în grupurile cu funcția renală normală; 100 (26,3) mg•h/l și 168 (67,4) mg•h/l, comparativ cu 28,7 (4,99) mg•h/l, respectiv.

| Grup de pacienți cu insuficiență renală | Date statistice                                        | $ASC_{0-\infty}$ (mg•hr/l) |                       |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------|
|                                         |                                                        | Pirfenidonă                | 5-carboxi-pirfenidonă |
| Normal<br>n □ 6                         | Media (DS)                                             | 42,6 (17,9)                | 28,7 (4,99)           |
|                                         | Valoarea mediană (25 <sup>th</sup> –75 <sup>th</sup> ) | 42,0 (33,1–55,6)           | 30,8 (24,1–32,1)      |
| Ușor<br>n □ 6                           | Media (DS)                                             | 59,1 (21,5)                | 49,3 (14,6)           |
|                                         | Valoarea mediană (25 <sup>th</sup> –75 <sup>th</sup> ) | 51,6 (43,7–80,3)           | 43,0 (38,8–56,8)      |
| Moderat<br>n □ 6                        | Media (DS)                                             | 63,5 (19,5)                | 100 (26,3)            |
|                                         | Valoarea mediană (25 <sup>th</sup> –75 <sup>th</sup> ) | 66,7 (47,7–76,7)           | 96,3 (75,2–123)       |
| Sever<br>n □ 6                          | Media (DS)                                             | 46,7 (10,9)                | 168 (67,4)            |
|                                         | Valoarea mediană (25 <sup>th</sup> –75 <sup>th</sup> ) | 49,4 (40,7–55,8)           | 150 (123–248)         |

$ASC_{0-\infty}$  □ aria de sub curba concentrației în funcție de timp de la 0 la infinit.

<sup>a</sup> valoarea-p versus normal = 1,00 (comparație pair-wise utilizând metoda Bonferroni)

<sup>b</sup> valoarea-p versus normal = 0.009 (comparație pair-wise utilizând metoda Bonferroni)

<sup>c</sup> valoarea-p versus normal < 0.0001 (comparație pair-wise utilizând metoda Bonferroni)

Expunerea la 5- carboxi-pirfenidonă crește de 3,5 ori sau mai mult la pacienții cu insuficiență renală moderată. Activitatea clinică relevantă farmacodinamic a metabolitului la pacienții cu insuficiență renală moderată nu poate fi exclusă. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară tratați cu pirfenidonă. Pirfenidona trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență renală moderată. Utilizarea pirfenidonei este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală severă ( $Cl_{Cr} < 30$  ml/minut) sau cu boală renală în stadiu terminal care necesită dializă (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Analizele farmacocinetice populaționale din 4 studii la subiecți sănătoși sau subiecți cu insuficiență renală și dintr-un studiu la pacienți cu FPI nu au indicat niciun efect clinic relevant al vârstei, sexului sau mărimei corporale asupra farmacocineticii pirfenidonei.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul cancerigen.

În studiile de toxicitate după doze repetate, au fost observate creșteri ale greutateii ficatului la șoareci, șobolani și câini; acest efect a fost adesea însoțit de hipertrofie centrolobulară hepatică. A fost observată reversibilitatea după încetarea tratamentului. O incidență crescută a tumorilor hepatice a fost observată în studiile de carcinogenitate realizate la șobolani și șoareci. Aceste rezultate hepatice corespund unei induceri a enzimelor microzomale hepatice, un efect care nu a fost observat la pacienții tratați cu Pirfenidon MSN. Aceste rezultate nu sunt considerate relevante pentru om.

O creștere semnificativă statistic a tumorilor uterine a fost observată la femelele de șobolan cărora li s-a administrat o doză de 1500 mg/kg și zi, de 37 de ori doza umană de 2403 mg/zi. Rezultatele unor studii mecaniciste indică faptul că apariția tumorilor uterine este probabil asociată cu un dezechilibru cronic al hormonilor sexuali mediat de dopamină ce implică un mecanism endocrin specific speciei la șobolan care nu este prezent la om.

Studiile de toxicologie reproductivă nu au demonstrat reacții adverse asupra fertilității masculine și feminine sau asupra dezvoltării post-natale a puilor la șobolani și nu au existat dovezi de teratogenitate la șobolani (1000 mg/kg și zi) sau iepuri (300 mg/kg și zi). La animale, se produce transferul placentar al pirfenidonei și/sau al metabolitelor acesteia, cu potențialul de acumulare a pirfenidonei și/sau a metabolitelor acesteia în lichidul amniotic. La doze mari ( $\geq 450$  mg/kg și zi), șobolanii au prezentat prelungirea estrului și o incidență crescută de cicluri neregulate. La doze mari ( $\geq 1000$  mg/kg și zi), șobolanii au prezentat prelungirea gestației și reducerea viabilității fetale. Studiile la femelele de șobolan aflate în perioada de lactație indică faptul că pirfenidona și/sau metabolii acesteia se excretă în lapte, cu potențialul de acumulare a pirfenidonei și/sau a metabolitelor acesteia în lapte.

Pirfenidona nu a prezentat semne de activitate mutagenă sau genotoxică într-o serie de teste standard și nu a fost mutagenă la testarea prin expunere la raze UV. La testarea prin expunere la raze UV, pirfenidona a înregistrat un rezultat pozitiv într-o analiză fotoclastogenă pe celule pulmonare de la hamsteri chinezești.

S-au observat fototoxicitate și iritație la porcușorii de Guineea în urma administrării orale a pirfenidonei și cu expunere la radiații UVA/UVB. Severitatea leziunilor fototoxice a fost redusă la minimum prin aplicarea unei creme de protecție solară.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Nucleul comprimatului  
Celuloză microcristalină  
Croscarmeloză sodică  
Hidroxipropil celuloză  
Siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu

Film  
Alcool polivinilic parțial hidrolizat (E1203)  
Dioxid de titan (E 171)  
Macrogol 4000 (E1521)  
Talc (E553b)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

267 mg comprimate filmate și 801 mg comprimate filmate  
3 ani pentru blistere și 3 ani pentru flacoane.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

#### **Flacon PEÎD**

Mărimi de ambalaj

##### 267 mg comprimate filmate

1 flacon PEÎD conținând 90 comprimate filmate

2 flacoane PEÎD, fiecare conținând 90 comprimate filmate (180 comprimate filmate în total)

##### 801 mg comprimate filmate

1 flacon PEÎD conținând 90 comprimate filmate

#### **Blister din PVC-Aclar/Al**

Mărimi de ambalaj

##### 267 mg comprimate filmate

1 blister conținând 21 comprimate filmate (21 în total)

2 blistere, fiecare conținând 21 comprimate filmate (42 în total)

4 blistere, fiecare conținând 21 comprimate filmate (84 în total)

8 blistere, fiecare conținând 21 comprimate filmate (168 în total) disponibile în blistere simple

Blister cu doze unitare: 63x1 și 252x1 comprimat filmat în blistere perforate cu doze unitare

Ambalaj pentru faza de inițiere a tratamentului cu durată de 2 săptămâni: ambalaj multiplu conținând 63 comprimate filmate (1 cutie conținând 1 blister a câte 21 comprimate filmate și 1 cutie conținând 2 blistere a câte 21 comprimate filmate)

Ambalaj pentru faza de întreținere: ambalaj multiplu conținând 252 comprimate filmate (3 cutii, fiecare conținând 4 blistere a câte 21 comprimate filmate)

801 mg comprimate filmate

4 blistere, fiecare conținând 21 comprimate filmate (84 în total)

Blister unidoză: 84x1 comprimat filmat sunt disponibile în blistere perforate cu doze unitare.

Ambalaj pentru faza de întreținere: ambalaj multiplu conținând 252 comprimate filmate (3 cutii, fiecare conținând 4 blistere a câte 21 comprimate filmate)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

MSN Labs Europe Limited  
KW20A, Corradino Park,  
Paola PLA 3000,  
Malta

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

16684/2026/01-10

16685/2026/01-04

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: iunie 2026

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**