

Οκτώβριος 2020

## **Πιρφενιδόνη: Σημαντική ενημέρωση για την ασφάλεια και νέες συστάσεις για την αποφυγή Φαρμακοεπαγόμενης Ηπατικής Βλάβης (DILI) με πιρφενιδόνη**

Αξιότιμε Επαγγελματία Υγείας,

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας σε συμφωνία με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) και τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ), θα ήθελε να σας ενημερώσουν αναφορικά με τα εξής:

### **Περίληψη**

- **Βαριά περιστατικά φαρμακοεπαγόμενης ηπατικής βλάβης (DILI) με πιρφενιδόνη, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών με θανατηφόρο έκβαση, έχουν αναφερθεί πρόσφατα.**
- **Έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST, χολερυθρίνη) θα πρέπει να διενεργούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με πιρφενιδόνη, ακολούθως, κάθε μήνα, για τους 6 πρώτους μήνες και στη συνέχεια κάθε 3 μήνες για όσο διαρκέσει η θεραπεία.**
- **Θα πρέπει να διενεργούνται εγκαίρως κλινική αξιολόγηση και έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς με συμπτώματα που υποδηλώνουν φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη, όπως η κόπωση, η ανορεξία, η δυσφορία στην άνω κοιλιακή χώρα, τα σκουρόχρωμα ούρα ή ο ίκτερος.**
- **Οι αυξημένες τρανσαμινάσες μπορεί να απαιτούν μείωση της δόσης, προσωρινή διακοπή ή οριστική διακοπή της πιρφενιδόνης. Σε περίπτωση σημαντικής αύξησης των αμινοτρανσφερασών του ήπατος με υπερχολερυθριναιμία ή κλινικά σημεία και συμπτώματα φαρμακοεπαγόμενης ηπατικής βλάβης, η δόση της πιρφενιδόνης θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά.**

### **Γενικές πληροφορίες σχετικά με το θέμα ασφάλειας**

Η πιρφενιδόνη είναι ένα αντι-ινωτικό και αντιφλεγμονώδες φάρμακο, το οποίο ενδείκνυται για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης (IPF).

Πρόσφατα, έχουν αναφερθεί σοβαρές ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων περιστατικών με θανατηφόρο έκβαση, σε ασθενείς με IPF που έλαβαν θεραπεία με πιρφενιδόνη. Παρόλο που η αιτιολογία είναι ασαφής, οι ιδιοσυγκρασιακές αντιδράσεις ενδέχεται να αποτελούν το υπόβαθρο της DILI, μετά από θεραπεία με πιρφενιδόνη. Κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης του φαρμάκου, παρατηρήθηκε μια αυξημένη αθροιστική συχνότητα εμφάνισης ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών, που εμφανίστηκαν από τη θεραπεία, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πιρφενιδόνη (9,5%) έναντι εικονικού φαρμάκου (4,3%), η πλειονότητα των οποίων ήταν εργαστηριακές ανωμαλίες.

Μια επισκόπηση των διαθέσιμων δεδομένων από κλινικές δοκιμές, δεδομένων μετά την κυκλοφορία και βιβλιογραφίας κατέδειξε ότι η πλειονότητα των αναφερόμενων ηπατικών

συμβάντων συνέβησαν τους πρώτους μήνες της θεραπείας με πιρφενιδόνη. Επομένως, τα επίπεδα των ηπατικών τρανσαμινασών και της χολερυθρίνης θα πρέπει να διερευνηθούν πριν από την έναρξη της θεραπείας, ακολούθως σε μηνιαία διαστήματα για τους πρώτους 6 μήνες και στη συνέχεια κάθε 3 μήνες. Επιπλέον, θα πρέπει να διενεργούνται εγκαίρως κλινική αξιολόγηση και έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς με συμπτώματα που μπορεί να υποδηλώνουν φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης της κόπωσης, της ανορεξίας, της δυσφορίας στην άνω κοιλιακή χώρα, των σκουρόχρωμων ούρων ή του ίκτερου.

Σε περίπτωση σημαντικής αύξησης των ηπατικών αμινοτρανσφερασών ή κλινικών σημείων και συμπτωμάτων ηπατικής βλάβης, η δόση της πιρφενιδόνης θα πρέπει να προσαρμόζεται ή η θεραπεία να διακόπτεται οριστικά σύμφωνα με τις οδηγίες στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος. Εάν κάποιος ασθενής εμφανίσει αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης  $> 3$  έως  $< 5$  φορές  $\times$  το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), με ταυτόχρονη εκδήλωση υπερχολερυθριναιμίας ή κλινικών σημείων ή συμπτωμάτων ενδεικτικών ηπατικής βλάβης, ή αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης  $\geq 5$  φορές  $\times$  το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), η πιρφενιδόνη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος θα επικαιροποιηθεί σύμφωνα με αυτές τις νέες πληροφορίες ασφάλειας.

Παρακαλούμε ανατρέξτε επίσης στην επικαιροποιημένη λίστα ελέγχου ασφαλείας για τους συνταγογράφους ιατρούς που επισυνάπτεται. Επιπλέον αντίγραφα διατίθενται μέσω του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας.

### **Πρόσκληση υποβολής αναφορών**

Παρακαλείσθε να αναφέρετε οποιοσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στους ασθενείς σας οι οποίοι λαμβάνουν πιρφενιδόνη. Κατά την αναφορά, παρακαλείσθε να παρέχετε όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών σχετικά με το ιατρικό ιστορικό, οποιαδήποτε συγχορήγηση άλλου φαρμάκου, καθώς και τις ημερομηνίες λήψης των φαρμάκων και εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Υπενθυμίζεται ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση της πιρφενιδόνης μπορούν να αναφέρονται σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αυθόρμητων αναφορών στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών, με την υποβολή της Κίτρινης Κάρτας με τους εξής τρόπους: Ηλεκτρονική υποβολή της Κίτρινης Κάρτας μέσω της ιστοσελίδας του ΕΟΦ <http://www.eof.gr> Έντυπη μορφή αποστολή μέσω ταχυδρομείου, ατελώς, στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ (Μεσογείων 284, 15562) τηλέφωνο επικοινωνίας: 213-2040380 ή 213-2040337.

## ΛΙΣΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΟ ΙΑΤΡΟ

### Πιρφενιδόνη

**Πριν από την έναρξη της πιρφενιδόνης και επιπρόσθετα από την ανάγνωση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, παρακαλώ ελέγξτε τα παρακάτω σημεία:**

#### **Φαρμακοεπαγόμενη Ηπατική Βλάβη**

*Πριν από την έναρξη της θεραπείας:*

- Ο ασθενής δεν έχει σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια ή ηπατική νόσο τελικού σταδίου. Η πιρφενιδόνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια ή ηπατική νόσο τελικού σταδίου.
- Έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας έχουν διενεργηθεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με πιρφενιδόνη.
- Είμαι ενήμερος ότι αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πιρφενιδόνη.
- Ο ασθενής είναι ενήμερος ότι σοβαρή ηπατική βλάβη μπορεί να εμφανιστεί και ότι θα πρέπει να επικοινωνήσει αμέσως με το συνταγογράφο ιατρό ή τον ιατρό που τον παρακολουθεί τακτικά για κλινική αξιολόγηση και ελέγχους ηπατικής λειτουργίας, εάν εμφανιστούν συμπτώματα ηπατικής βλάβης, συμπεριλαμβανομένης της κόπωσης, της ανορεξίας, της δυσφορίας στην άνω κοιλιακή χώρα, των σκουρόχρωμων ούρων ή του ίκτερου (όπως περιγράφεται στο φύλλο οδηγιών του ασθενούς).

*Κατά τη διάρκεια της θεραπείας:*

- Οι έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας θα διενεργούνται κάθε μήνα τους πρώτους έξι μήνες της θεραπείας.
- Οι έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας θα διενεργούνται στη συνέχεια κάθε τρεις μήνες κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Ασθενείς που εμφανίζουν αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων θα παρακολουθούνται στενά και η δόση της πιρφενιδόνης θα προσαρμόζεται ή η θεραπεία θα διακόπτεται οριστικά εάν κριθεί απαραίτητο (παρακαλούμε ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για συστάσεις).
- Θα διενεργηθεί έγκαιρα κλινική αξιολόγηση και έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας εάν ένας ασθενής εμφανίσει συμπτώματα ή σημεία ηπατικής βλάβης (παρακαλούμε ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για συστάσεις).

#### **Φωτοευαισθησία**

- Ο ασθενής είναι ενήμερος ότι η πιρφενιδόνη είναι γνωστό ότι συνδέεται με αντιδράσεις φωτοευαισθησίας και για τα προληπτικά μέτρα που θα πρέπει να λαμβάνονται.

- Ο ασθενής έχει λάβει συμβουλές να αποφεύγει ή να μειώνει την έκθεση σε άμεσο ηλιακό φως (συμπεριλαμβανομένων των λαμπών μαυρίσματος).
- Ο ασθενής έχει λάβει οδηγίες να χρησιμοποιεί αντηλιακό καθημερινά, να φοράει ενδύματα τα οποία προστατεύουν από την έκθεση στον ήλιο, και να αποφεύγει άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν φωτοευαισθησία.
- Ο ασθενής είναι ενήμερος ότι θα πρέπει να αναφέρει στο συνταγογράφο ιατρό ή τον ιατρό που τον παρακολουθεί τακτικά εάν εκδηλωθεί οποιαδήποτε νέο και σημαντικό δερματικό εξάνθημα.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Παρακαλείσθε να αναφέρετε οποιοσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στους ασθενείς σας οι οποίοι λαμβάνουν πιρφενιδόνη. Κατά την αναφορά, παρακαλείσθε να παρέχετε όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών σχετικά με το ιατρικό ιστορικό, οποιαδήποτε συγχορήγηση άλλου φαρμάκου, καθώς και τις ημερομηνίες λήψης των φαρμάκων και εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Υπενθυμίζεται ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση της πιρφενιδόνης μπορούν να αναφέρονται σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αυθόρμητων αναφορών στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών, με την υποβολή της Κίτρινης Κάρτας με τους εξής τρόπους:

Ηλεκτρονική υποβολή της Κίτρινης Κάρτας μέσω της ιστοσελίδας του ΕΟΦ  
<http://www.eof.gr>

Έντυπη μορφή αποστολή μέσω ταχυδρομείου, ατελώς, στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ (Μεσογείων 284, 15562) τηλέφωνο επικοινωνίας: 213-2040380 ή 213-2040337.