1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pirfenidon Sandoz 267 mg, filmomhulde tabletten
Pirfenidon Sandoz 801 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 267 mg pirfenidon.
Elke filmomhulde tablet bevat 801 mg pirfenidon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Pirfenidon Sandoz 267 mg, filmomhulde tabletten zijn gele, ovale (ongeveer 1,2 x 0,7 cm), biconvexe filmomhulde tabletten met aan één kant “SD267” in reliëf.

Pirfenidon Sandoz 801 mg, filmomhulde tabletten zijn donkerroze, ovale (ongeveer 1,8 x 0,9 cm), biconvexe filmomhulde tabletten met aan één kant “SD801” in reliëf.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pirfenidon is geïndiceerd voor de behandeling van lichte tot matige idiopathische pulmonale fibrose (IPF) bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met pirfenidon dient te worden ingesteld en gecontroleerd door specialisten met ervaring met de diagnosestelling en behandeling van IPF.

<u>Dosering</u>

<u>Volwassenen</u>
Bij aanvang van de behandeling moet de dosis als volgt over een periode van 14 dagen worden getitreerd tot de aanbevolen dagdosis van 2.403 mg per dag:

- dag 1 tot en met 7: een dosis van 267 mg, driemaal daags (801 mg/dag);
- dag 8 tot en met 14: een dosis van 534 mg, driemaal daags (1.602 mg/dag);
- dag 15 en verder: een dosis van 801 mg, driemaal daags (2.403 mg/dag).

De aanbevolen dagelijkse onderhoudsdosis pirfenidon bedraagt 801 mg driemaal daags met voedsel voor een totale dagdosis van 2.403 mg.

Doses hoger dan 2.403 mg/dag worden voor geen enkele patiënt aanbevolen (zie rubriek 4.9).

Bij patiënten die 14 of meer achtereenvolgende dagen de behandeling met pirfenidon hebben onderbroken, moet de behandeling opnieuw worden ingesteld met het initiële, 2 weken durende titratieschema tot de aanbevolen dagdosis is bereikt.

Voor onderbreking van de behandeling gedurende minder dan 14 achtereenvolgende dagen, kan de behandeling zonder titratie worden hervat met dezelfde voorgaande aanbevolen dagdosis.

Dosisaanpassingen en andere overwegingen voor veilig gebruik
Gastro-intestinale problemen: patiënten die de behandeling als gevolg van gastro-intestinale bijwerkingen niet verdragen, moeten eraan worden herinnerd dat het geneesmiddel met voedsel moet worden ingenomen. Als de verschijnselen aanhouden, kan de dosering van pirfenidon worden verlaagd tot 267 mg – 534 mg twee- tot driemaal daags met voedsel met een nieuwe verhoging tot de aanbevolen dagdosis, afhankelijk van hoe deze wordt verdragen. Als de verschijnselen aanhouden, kunnen patiënten worden geïnstrueerd de behandeling één tot twee weken te onderbreken, zodat de verschijnselen kunnen verdwijnen.

Fotosensitiviteitsreactie of huiduitslag: patiënten met een lichte tot matige fotosensitiviteitsreactie of huiduitslag moeten eraan worden herinnerd elke dag een sunblock te gebruiken en blootstelling aan zonlicht te mijden (zie rubriek 4.4). De dosis pirfenidon mag worden verlaagd naar 801 mg per dag (267 mg driemaal daags). Als de huiduitslag na 7 dagen nog aanhoudt, moet pirfenidon voor 15 dagen worden onderbroken, waarna hertitratie tot de aanbevolen dagdosis moet plaatsvinden op dezelfde wijze als bij aanvang van de behandeling.

Patiënten met ernstige fotosensitiviteitsreactie of huiduitslag moeten worden geïnstrueerd de inname te staken en medisch advies in te winnen (zie rubriek 4.4). Zodra de huiduitslag is verdwenen, kan opnieuw met pirfenidon worden gestart en de dosis tot de aanbevolen dagdosis worden opgehoogd op geleide van het oordeel van de arts.

Leverfunctie: in het geval van aanzienlijke verhoging van alanine- en/of aspartaataminotransferase (ALAT/ASAT) met of zonder verhoging van bilirubine moet de dosis pirfenidon worden aangepast of de behandeling worden stopgezet in overeenstemming met de richtlijnen in rubriek 4.4.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen
Dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis
Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis (d.w.z. Child-Pugh-klasse A en B). Aangezien de plasmaspiegels van pirfenidon bij sommige personen met lichte tot matige leverfunctiestoornis echter verhoogd kunnen zijn, is in deze populatie bij behandeling met pirfenidon voorzichtigheid geboden. Patiënten met ernstige leverfunctiestoornis of terminale leverziekte mogen niet met pirfenidon worden behandeld (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

Nierfunctiestoornis
Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte nierfunctiestoornis. Pirfenidon dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met matige (CrCl 30-50 ml/min) nierfunctiestoornis. Patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (CrCl <30 ml/min) of terminale nierziekte die dialyse noodzakelijk maakt, mogen niet met pirfenidon worden behandeld (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Pediatrische patiënten
Er is geen relevante toepassing van pirfenidon bij pediatrische patiënten voor de indicatie IPF.

Wijze van toediening

Pirfenidon is voor oraal gebruik. De tabletten moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt en worden ingenomen met voedsel om het risico van misselijkheid en duizeligheid te verlagen (zie rubriek 4.8 en 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Angio-oedeem bij eerder gebruik van pirfenidon (zie rubriek 4.4).
- Gelijktijdig gebruik van fluvoxamine (zie rubriek 4.5).
- Ernstige leverfunctiestoornis of terminale leverziekte (zie rubriek 4.2 en 4.4).
- Ernstige nierfunctiestoornis (CrCl <30 ml/min) of terminale nierziekte die dialyse noodzakelijk maakt (zie rubriek 4.2 en 5.2).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverfunctie

Transaminaseverhogingen zijn vaak gemeld bij patiënten behandeld met pirfenidon. Voor aanvang van de behandeling met pirfenidon moeten leverfunctietests (ALAT, ASAT en bilirubine) worden uitgevoerd, en vervolgens met maandelijkse intervallen gedurende de eerste 6 maanden en daarna elke 3 maanden (zie rubriek 4.8).

Als bij een patiënt sprake is van een verhoging van aminotransferasen naar >3 tot <5 x de ULN zonder verhoging van bilirubine en zonder verschijnselen van geneesmiddel-geïnduceerde leverschade na aanvang van de pirfenidon-behandeling, moeten andere oorzaken worden uitgesloten en moet de patiënt nauwlettend worden gevolgd. Het staken van andere geneesmiddelen die in verband zijn gebracht met levertoxiciteit, moet worden overwogen. Indien klinisch noodzakelijk, moet de pirfenidon-dosis worden verlaagd of de behandeling worden onderbroken. Zodra de leverfunctietests binnen de normaalwaarden zijn, mag pirfenidon weer worden opgehoogd tot de aanbevolen dagdosis indien deze wordt verdragen.

Geneesmiddel-geïnduceerde leverschade

Soms gingen verhogingen in ASAT en ALAT gepaard met gelijktijdige verhogingen van bilirubine. Na het in de handel brengen zijn ernstige gevallen van geneesmiddel-geïnduceerde leverschade gemeld, waaronder geïsoleerde gevallen met fatale afloop (zie rubriek 4.8).

Naast de aanbevolen regelmatige monitoring van de leverfunctie moeten ook direct klinische beoordeling en leverfunctietests worden uitgevoerd bij patiënten die symptomen melden die kunnen wijzen op leverschade, waaronder vermoeidheid, anorexia, buikpijn rechtsboven, donkerkleuring van de urine of geelzucht.

Als bij een patiënt sprake is van een verhoging van aminotransferasen naar >3 tot <5 x de ULN in combinatie met hyperbilirubinemie of klinische verschijnselen die wijzen op leverschade, moet behandeling met pirfenidon permanent worden gestaakt en mag de patiënt niet opnieuw aan het middel worden blootgesteld.

Als bij een patiënt sprake is van een verhoging van aminotransferasen tot ≥5 x de ULN, moet behandeling met pirfenidon permanent worden gestaakt en mag de patiënt niet opnieuw aan het middel worden blootgesteld.

Leverfunctiestoornis
Bij personen met matige leverfunctiestoornis (d.w.z. Child-Pugh-klasse B) was de pirfenidon-blootstelling met 60% verhoogd. Gezien het potentieel voor verhoogde blootstelling aan pirfenidon is

bij patiënten met reeds bestaande lichte tot matige leverfunctiestoornis (d.w.z. Child-Pugh-klasse A en B) bij behandeling met pirfenidon voorzichtigheid geboden. Patiënten moeten nauwlettend geobserveerd worden op tekenen van toxiciteit als zij gelijktijdig een bekende CYP1A2-remmer gebruiken (zie rubrieken 4.5 en 5.2). Pirfenidon is niet onderzocht bij personen met ernstige leverfunctiestoornis en mag bij deze patiënten niet worden gebruikt (zie rubriek 4.3).

Fotosensitiviteitsreactie en huiduitslag

Blootstelling aan direct zonlicht (inclusief zonnelampen) dient te worden vermeden of zoveel mogelijk beperkt tijdens behandeling met pirfenidon. Patiënten moeten worden geïnstrueerd elke dag een sunblock te gebruiken, kleding te dragen die beschermt tegen blootstelling aan zonlicht en andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze fotosensibiliteit veroorzaken, te mijden. Patiënten moeten worden geïnstrueerd verschijnselen van een fotosensitiviteitsreactie of huiduitslag aan hun arts te melden. Ernstige fotosensitiviteitsreacties komen niet vaak voor. Dosisaanpassingen of tijdelijke stopzetting van de behandeling kunnen noodzakelijk zijn bij lichte tot ernstige gevallen van fotosensitiviteitsreactie of huiduitslag (zie rubriek 4.2).

Ernstige huidreacties

Er is melding gedaan van Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, in samenhang met de behandeling met pirfenidon in de postmarketingfase. Als er tekenen en symptomen optreden die op deze reacties wijzen, moet pirfenidon onmiddellijk worden stopgezet. Als de patiënt SJS of TEN heeft ontwikkeld bij het gebruik van pirfenidon, mag de behandeling met pirfenidon niet opnieuw worden gestart en moet deze permanent worden stopgezet.

Angio-oedeem/Anafylaxie

Gevallen van angio-oedeem (waarvan sommige ernstig), zoals zwelling van gezicht, lippen en/of tong, mogelijk samengaand met kortademigheid of piepende ademhaling, zijn in samenhang met pirfenidon gemeld in de postmarketingfase. Meldingen van anafylactische reacties zijn ook ontvangen. Daarom moeten patiënten die na inname van pirfenidon klachten of symptomen van angio-oedeem of ernstige allergische reacties ontwikkelen onmiddellijk met de behandeling stoppen. Patiënten met angio-oedeem of ernstige allergische reacties moeten op de hiervoor gebruikelijke wijze behandeld worden. Pirfenidon mag niet worden gebruikt bij patiënten die eerder angio-oedeem of overgevoeligheid hebben ontwikkeld als gevolg van pirfenidon (zie rubriek 4.3).

Duizeligheid

Bij patiënten die pirfenidon gebruikten, is melding gedaan van duizeligheid. Daarom moeten patiënten weten hoe ze op dit geneesmiddel reageren, voor ze activiteiten ondernemen waarvoor geestelijke alertheid of coördinatie noodzakelijk is (zie rubriek 4.7). In klinische onderzoeken was bij de meeste patiënten sprake van slechts één enkele keer duizeligheid, en de meeste gevallen van duizeligheid verdwenen, met een mediane duur van 22 dagen. Als de duizeligheid niet verbetert of juist ernstiger wordt, kan dosisaanpassing of zelfs stopzetting van pirfenidon geboden zijn.

Vermoeidheid

Bij patiënten die pirfenidon gebruikten, is melding gedaan van vermoeidheid. Daarom moeten patiënten weten hoe ze op dit geneesmiddel reageren, voor ze activiteiten ondernemen waarvoor geestelijke alertheid of coördinatie noodzakelijk is (zie rubriek 4.7).

Gewichtsverlies

Bij met pirfenidon behandelde patiënten is gewichtsverlies gemeld (zie rubriek 4.8). Artsen moeten het gewicht van de patiënt monitoren en waar nodig een verhoogde calorische inname stimuleren, als zij van oordeel zijn dat het gewichtsverlies klinisch significant is.

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie is gemeld bij patiënten behandeld met pirfenidon (zie rubriek 4.8). De symptomen van hyponatriëmie kunnen onduidelijk zijn en gemaskeerd worden door comorbiditeiten. Daarom wordt regelmatige controle van de relevante laboratoriumwaarden aanbevolen, vooral in aanwezigheid van suggestieve symptomen zoals misselijkheid, hoofdpijn of duizeligheid.

Informatie over hulpstoffen

Pirfenidon Sandoz bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Pirfenidon wordt voor ongeveer 70-80% omgezet door CYP1A2, terwijl andere CYP-iso-enzymen, waaronder CYP2C9, 2C19, 2D6 en 2E1, in mindere mate bijdragen.

Consumptie van grapefruitsap wordt in verband gebracht met remming van CYP1A2 en dient tijdens behandeling met pirfenidon te worden vermeden.

Fluvoxamine en remmers van CYP1A2

In een fase 1-onderzoek leidde de gelijktijdige toediening van pirfenidon en fluvoxamine (een krachtige remmer van CYP1A2 met remmende effecten op andere CYP-iso-enzymen [CYP2C9, 2C19 en 2D6]) tot een viervoudige toename van de blootstelling aan pirfenidon bij niet-rokers.

Pirfenidon is gecontra-indiceerd bij patiënten die gelijktijdig fluvoxamine gebruiken (zie rubriek 4.3). Het gebruik van fluvoxamine moet worden gestaakt voor aanvang en worden vermeden tijdens de behandeling met pirfenidon in verband met de verminderde klaring van pirfenidon. Andere behandelingen die zowel CYP1A2 remmen als een of meer andere CYP-iso-enzymen die een rol spelen bij de metabolisering van pirfenidon (bijv. CYP2C9, 2C19 en 2D6), moeten tijdens behandeling met pirfenidon worden vermeden.

In vitro- en *in vivo*-extrapolaties geven aan dat krachtige en selectieve remmers van CYP1A2 (bijv. enoxacine) de blootstelling aan pirfenidon ongeveer 2 à 4 keer kunnen verhogen. Als gelijktijdig gebruik van pirfenidon en een krachtige en selectieve remmer van CYP1A2 niet kan worden vermeden, dient de dosis pirfenidon te worden verlaagd tot 801 mg per dag (267 mg, driemaal daags). Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd in verband met de mogelijkheid op het ontstaan van aan de behandeling met pirfenidon gerelateerde bijwerkingen. Staak het gebruik van pirfenidon indien noodzakelijk (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Gelijktijdige toediening van pirfenidon en 750 mg ciprofloxacine (een matige remmer van CYP1A2) vergrootte de blootstelling aan pirfenidon met 81%. Als gebruik van ciprofloxacine in de dosering van 750 mg tweemaal daags niet kan worden vermeden, dient de dosis pirfenidon te worden verlaagd tot 1.602 mg per dag (534 mg, driemaal daags). Pirfenidon dient met voorzichtigheid te worden toegepast wanneer ciprofloxacine in een dosering van 250 mg of 500 mg eenmaal of tweemaal daags wordt gebruikt.

Pirfenidon dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten die met andere matige remmers van CYP1A2 worden behandeld (bijv. amiodaron, propafenon).

Extra voorzichtigheid is daarnaast geboden als CYP1A2-remmers tegelijk worden gebruikt met krachtige remmers van een of meer andere CYP-iso-enzymen die een rol spelen bij de metabolisering van pirfenidon zoals CYP2C9 (bijv. amiodaron, fluconazol), 2C19 (bijv. chlooramfenicol) en 2D6 (bijv. fluoxetine, paroxetine).

Roken en inductoren van CYP1A2

In een fase 1-interactieonderzoek werd het effect beoordeeld van het roken van sigaretten (CYP1A2-inductor) op de farmacokinetiek van pirfenidon. De blootstelling aan pirfenidon bij rokers was 50% van de blootstelling die bij niet-rokers werd waargenomen. Roken kan in potentie de aanmaak van leverenzymen induceren en zo de klaring van het geneesmiddel versterken en de blootstelling verminderen. Gelijktijdig gebruik van sterke inductoren van CYP1A2, waaronder tabak, dient te worden gemeden tijdens behandeling met pirfenidon vanwege de waargenomen relatie tussen roken en de potentiële inductie van CYP1A2. Patiënten moeten worden gestimuleerd om tijdens behandeling met pirfenidon de toepassing van CYP1A2-inductoren te staken en te stoppen met roken.

In het geval van matige inductoren van CYP1A2 (bijv. omeprazol) kan gelijktijdig gebruik in theorie leiden tot verlaging van de plasmaspiegels van pirfenidon.

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die werken als krachtige inductoren van zowel CYP1A2 als de andere CYP-iso-enzymen die een rol spelen bij de metabolisering van pirfenidon (bijv. rifampicine), kan leiden tot een aanzienlijke verlaging van de plasmaspiegels van pirfenidon. Deze geneesmiddelen moeten waar mogelijk worden gemeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van pirfenidon bij zwangere vrouwen.
Bij dieren is sprake van placentapassage van pirfenidon en/of de metabolieten ervan, met een potentiële accumulatie van pirfenidon en/of zijn metabolieten in vruchtwater.

In hoge doses (≥1.000 mg/kg/dag) vertoonden ratten verlenging van de zwangerschapsduur en daling van de levensvatbaarheid van de foetus.
Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van pirfenidon tijdens de zwangerschap niet te gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of pirfenidon of de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren is gebleken dat pirfenidon en/of de metabolieten ervan worden uitgescheiden in melk met een potentiële accumulatie van pirfenidon en/of zijn metabolieten hierin (zie rubriek 5.3). Een risico voor de zuigeling die borstvoeding krijgt kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of de borstvoeding of de behandeling met pirfenidon wordt gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met pirfenidon voor de vrouw in overweging moet worden genomen.

Vruchtbaarheid

In preklinisch onderzoek werden geen bijwerkingen op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pirfenidon kan duizeligheid en vermoeidheid veroorzaken en kan dus matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Daarom moeten patiënten die voertuigen besturen of machines bedienen voorzichtig zijn als ze deze symptomen ervaren.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De vaakst gemelde bijwerkingen tijdens klinisch onderzoek naar pirfenidon in een dosis van 2.403 mg/dag vergeleken met placebo waren misselijkheid (32,4% versus 12,2%), huiduitslag (26,2% versus 7,7%), diarree (18,8% versus 14,4%), vermoeidheid (18,5% versus 10,4%), dyspepsie (16,1% versus 5,0%), verminderde eetlust (20,7% versus 8,0%), hoofdpijn (10,1% versus 7,7%) en fotosensitiviteitsreactie (9,3% versus 1,1%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm
De veiligheid van pirfenidon is onderzocht in klinische onderzoeken met 1.650 vrijwilligers en patiënten. Meer dan 170 patiënten zijn in open studies langer dan 5 jaar onderzocht en sommigen tot 10 jaar.

Tabel 1 toont de bijwerkingen gemeld in een frequentie van ≥2% bij 623 patiënten behandeld met pirfenidon in de aanbevolen dosis van 2.403 mg/dag in drie gepoolde fase 3-hoofdonderzoeken. Bijwerkingen die postmarketing zijn gemeld, zijn eveneens in tabel 1 opgenomen. Bijwerkingen worden per systeem/orgaanklasse opgesomd en binnen elke frequentie-indeling [zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)] worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1 Bijwerkingen per systeem/orgaanklasse en MedDRA-frequentie	
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	Bovensteluchtweginfectie
Vaak	Urineweginfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Soms	Agranulocytose[1]
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms	Angio-oedeem[1]
Niet bekend	Anafylaxie[1]
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Gewichtsverlies, verminderde eetlust
Soms	Hyponatriëmie[1]
Psychische stoornissen	
Zeer vaak	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
Vaak	Somnolentie, dysgeusie, lethargie
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak	Dyspneu, hoesten
Vaak	Productieve hoest
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Dyspepsie, misselijkheid, diarree, gastro-oesofageale refluxziekte, braken, obstipatie
Vaak	Opgezette buik, onaangenaam gevoel in de buik, buikpijn, pijn in de bovenbuik, maagklachten, gastritis, flatulentie

Lever- en galaandoeningen	
Vaak	Verhoogde ALAT, verhoogde ASAT, verhoogde gammaglutamyltransferase
Soms	Verhoogd totaal serum bilirubine in combinatie met verhogingen van ALAT en ASAT[1], geneesmiddel-geïnduceerde leverschade[2]
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Huiduitslag
Vaak	Fotosensitiviteitsreactie, pruritus, erytheem, droge huid, erythemateuze huiduitslag, maculaire huiduitslag, pruritische huiduitslag
Niet bekend	Stevens-Johnson-syndroom[1]; toxische epidermale necrolyse[1]
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak	Artralgie
Vaak	Myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Vermoeidheid
Vaak	Asthenie, niet-cardiale pijn op de borst
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Vaak	Zonnebrand

1. Vastgesteld via postmarketingsurveillance
2. Na het in de handel brengen zijn gevallen van ernstige geneesmiddel-geïnduceerde leverschade gemeld, waaronder geïsoleerde gevallen met fatale afloop (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Verminderde eetlust
Tijdens de klinische hoofdonderzoeken waren gevallen van verminderde eetlust gemakkelijk beheersbaar en over het algemeen niet geassocieerd met significante gevolgen. Soms werden gevallen van verminderde eetlust geassocieerd met significant gewichtsverlies en was medische interventie noodzakelijk.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is beperkte klinische ervaring met overdosering. Meerdere doses pirfenidon tot een totale dagdosis van 4.806 mg werden als zes capsules van 267 mg driemaal daags toegediend aan gezonde volwassen vrijwilligers over een 12 dagen durende periode van dosisverhoging. Bijwerkingen waren licht, tijdelijk en consistent met de meest gemelde bijwerkingen voor pirfenidon.

In het geval van een vermoede overdosering, dient ondersteunende medische zorg te worden geleverd, inclusief bewaking van de vitale functies en nauwlettende observatie van de klinische toestand van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, overige immunosuppressiva, ATC-code: L04AX05.

Het werkingsmechanisme van pirfenidon is nog niet volledig vastgesteld. Bestaande gegevens duiden er echter op dat pirfenidon zowel antifibrotische als ontstekingsremmende eigenschappen heeft in diverse in-vitrosystemen en diermodellen van longfibrose (door bleomycine en transplantatie geïnduceerde fibrose).

IPF is een chronische fibrotische en inflammatoire longziekte die wordt beïnvloed door de synthese en afgifte van pro-inflammatoire cytokinen, waaronder tumornecrosefactor-alfa (TNF-α) en interleukine-1-bèta (IL-1β), en gebleken is dat pirfenidon de accumulatie van ontstekingscellen in respons op diverse prikkels vermindert.
Pirfenidon reduceert de fibroblastproliferatie, de aanmaak van met fibrose samenhangende eiwitten en cytokinen, en de verhoogde biosynthese en accumulatie van extracellulaire matrix in respons op cytokinegroeifactoren zoals transformerende groeifactor-bèta (TGF-β) en van bloedplaatjes afgeleide groeifactor (PDGF).

Klinische werkzaamheid

De klinische werkzaamheid van pirfenidon is onderzocht in vier multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken bij patiënten met IPF. Drie van de fase 3-onderzoeken (PIPF-004, PIPF-006 en PIPF-016) waren multinationaal en één (SP3) werd uitgevoerd in Japan.

In PIPF-004 en PIPF-006 werd de behandeling met pirfenidon 2.403 mg/dag vergeleken met placebo. De onderzoeken waren bijna identiek van opzet, met enkele uitzonderingen, waaronder een groep met een tussenliggende dosis (1.197 mg/dag) in PIPF-004. In beide onderzoeken werd de behandeling driemaal daags toegediend gedurende ten minste 72 weken. Het primaire eindpunt in beide onderzoeken was de verandering vanaf baseline tot week 72 in het percentage van de voorspelde waarde voor geforceerde vitale capaciteit (FVC).

In onderzoek PIPF-004 was de daling van het percentage van de voorspelde waarde voor FVC vanaf baseline bij patiënten die met pirfenidon werden behandeld (N=174), bij week 72 van de behandeling significant lager dan bij patiënten die placebo kregen (N=174; p=0,001, rang-ANCOVA). Behandeling met pirfenidon verminderde daarnaast significant de daling van het percentage van de voorspelde waarde voor FVC vanaf baseline bij week 24 (p=0,014), week 36 (p<0,001), week 48 (p<0,001) en week 60 (p<0,001). Bij week 72 werd bij 20% van de patiënten die pirfenidon kregen, een afname vanaf baseline waargenomen in het percentage van de voorspelde waarde voor FVC van ≥10% (een drempel die indicatief is voor het mortaliteitsrisico bij IPF) vergeleken met 35% bij degenen die placebo kregen (tabel 2).

Table 2 Categorische indeling van verandering vanaf baseline tot week 72 in het percentage van de voorspelde waarde voor FVC in onderzoek PIPF-004

	Pirfenidon 2.403 mg/dag (N = 174)	**Placebo (N = 174)**
Afname ≥10% of overlijden of longtransplantatie	35 (20%)	60 (34%)
Afname minder dan 10%	97 (56%)	90 (52%)
Geen afname (verandering FVC >0%)	42 (24%)	24 (14%)

Hoewel er tussen patiënten die pirfenidon kregen, en degenen met placebo geen verschil was in verandering vanaf baseline tot week 72 in de afgelegde afstand tijdens een zes minuten durende looptest (6MWT) volgens de vooraf gespecificeerde rang-ANCOVA, vertoonde in een ad-hocanalyse 37% van de patiënten die pirfenidon kregen, een afname van ≥50 m in 6MWT-afstand tegen 47% van de patiënten die placebo kregen in PIPF-004.

In onderzoek PIPF-006 leidde behandeling met pirfenidon (N=171) bij week 72 niet tot een verminderde afname van het percentage van de voorspelde waarde voor FVC vanaf baseline vergeleken met placebo (N=173; p=0,501). Behandeling met pirfenidon verminderde vanaf baseline echter wel de daling van het percentage van de voorspelde waarde voor FVC bij week 24 (p<0,001), week 36 (p=0,011) en week 48 (p=0,005). Bij week 72 werd een afname in FVC van ≥10% waargenomen bij 23% van de patiënten met pirfenidon en bij 27% van degenen met placebo (tabel 3).

Table 3 Categorische indeling van verandering vanaf baseline tot week 72 in het percentage van de voorspelde waarde voor FVC in onderzoek PIPF-006

	Pirfenidon 2.403 mg/dag (N = 171)	**Placebo (N = 173)**
Afname ≥10% of overlijden of longtransplantatie	39 (23%)	46 (27%)
Afname minder dan 10%	88 (52%)	89 (51%)
Geen afname (verandering FVC >0%)	44 (26%)	38 (22%)

De afname van de afstand in de 6MWT vanaf baseline tot week 72 was in PIPF-006 significant verminderd vergeleken met placebo (p<0,001, rang-ANCOVA). Verder werd er in een ad-hocanalyse van PIPF-006 bij 33% van de patiënten die pirfenidon kregen een afname van ≥50 m in de afstand bij de 6MWT gezien; in de groep die placebo kreeg gebeurde dit bij 47% van de patiënten.

In een gepoolde analyse van de overleving in PIPF-004 en PIPF-006 was het sterftecijfer in de groep met pirfenidon 2.403 mg/dag 7,8% vergeleken met 9,8% met placebo (risicoratio 0,77 [95%-BI, 0,47-1,28]).

In PIPF-016 werd de behandeling met pirfenidon 2.403 mg/dag vergeleken met placebo. De behandeling werd gedurende 52 weken driemaal daags toegediend. Het primaire eindpunt was de verandering vanaf baseline tot aan week 52 in percentage voorspelde waarde voor FVC. Van de in totaal 555 patiënten was het mediane percentage van de voorspelde waarde voor FVC en $\%DL_{CO}$ bij baseline respectievelijk 68% (spreiding: 48–91%) en 42% (spreiding: 27–170%). Twee procent van de patiënten had een percentage van de voorspelde waarde voor FVC dat lager was dan 50% en 21% van de patiënten had een percentage van de voorspelde waarde voor DL_{CO} dat lager was dan 35% bij baseline.

In onderzoek PIPF-016 was bij patiënten die pirfenidon (N=278) ontvingen na 52 weken behandeling de afname vanaf baseline van het percentage voorspelde waarde voor FVC significant verminderd vergeleken met patiënten die placebo ontvingen (N=277; p<0,000001, rang-ANCOVA). Behandeling met pirfenidon verminderde ook de afname vanaf baseline van het percentage voorspelde waarde voor FVC na 13 (p<0,000001), 26 (p<0,000001) en 39 weken (p=0,000002) significant. Op week 52 werd een daling vanaf baseline van het percentage voorspelde waarde voor FVC van ≥10% of overlijden gezien bij 17% van de patiënten die pirfenidon ontvingen vergeleken met 32% van de patiënten die placebo ontvingen (tabel 4).

Table 4 Categorale weergave van verandering vanaf baseline tot week 52 in percentage voorspelde waarde voor FVC in onderzoek PIPF-016

	Pirfenidon 2.403 mg/dag (N = 278)	**Placebo (N = 277)**
Afname ≥10% of overlijden	46 (17%)	88 (32%)
Afname minder dan 10%	169 (61%)	162 (58%)
Geen afname (verandering FVC >0%)	63 (23%)	27 (10%)

In PIPF-016 was de daling in afgelegde afstand tijdens een 6MWT vanaf baseline tot aan week 52 significant verminderd bij patiënten die pirfenidon kregen in vergelijking met patiënten die placebo kregen (p=0,036, rang-ANCOVA); 26% van de patiënten die pirfenidon kregen, toonden in 6MWT een afname van ≥50 m van de afgelegde afstand in vergelijking met 36% van de patiënten die placebo kregen.

In een vooraf gespecificeerde gepoolde analyse van de onderzoeken PIPF-016, PIPF-004 en PIPF-006 was de mortaliteit ongeacht de oorzaak na 12 maanden significant lager in de groep die pirfenidon 2.403 mg/dag kreeg (3,5%, 22 van de 623 patiënten) vergeleken met placebo (6,7%, 42 van de 624 patiënten), wat resulteerde in een daling van 48% van het risico op mortaliteit ongeacht de oorzaak binnen de eerste 12 maanden (HR 0,52 [95%-BI, 0,31-0,87], p=0,0107, log-rank-test).

In het onderzoek (SP3) met Japanse patiënten werd pirfenidon 1800 mg/dag (vergelijkbaar met 2.403 mg/dag in de Amerikaanse en Europese populatie van PIPF-004/006 op een voor gewicht genormaliseerde basis) vergeleken met placebo (respectievelijk N=110, N=109). Behandeling met pirfenidon verminderde significant de gemiddelde afname in vitale capaciteit (VC) bij week 52 (het primaire eindpunt) vergeleken met placebo (respectievelijk -0,09±0,02 l versus -0,16±0,02 l, p=0,042).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met pirfenidon in alle subgroepen van pediatrische patiënten met IPF (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Toediening van pirfenidon-capsules met voedsel leidde, in vergelijking met toediening in nuchtere toestand, tot een grote afname in C_{max} (met 50%) en tot een kleiner effect op de AUC. Na orale toediening van een eenmalige dosis van 801 mg aan gezonde, oudere volwassen vrijwilligers (50-66 jaar) na voedselinname nam de absorptiesnelheid van pirfenidon af, terwijl de AUC na voedselinname ongeveer 80-85% bedroeg van de AUC waargenomen in nuchtere toestand. Na toediening van de tablet-formulering met voedsel nam de C_{max} van pirfenidon met 40% af in vergelijking met toediening in nuchtere toestand. De incidentie van ongewenste voorvallen (misselijkheid en duizeligheid) was bij gevoede proefpersonen lager dan in de nuchtere groep. Daarom wordt geadviseerd pirfenidon toe te dienen met voedsel om de incidentie van misselijkheid en duizeligheid te verlagen.

De absolute biologische beschikbaarheid van pirfenidon is bij de mens niet vastgesteld.

Distributie

Pirfenidon bindt aan humane plasma-eiwitten, voornamelijk aan serumalbumine. De totale gemiddelde binding varieerde van 50% tot 58% bij concentraties waargenomen in klinische onderzoeken (1 tot 100 µg/ml). Het gemiddelde fictieve, orale steady state verdelingsvolume bedraagt ongeveer 70 l, wat erop wijst dat de pirfenidondistributie naar weefsels bescheiden is.

Biotransformatie

Pirfenidon wordt voor ongeveer 70-80% omgezet door CYP1A2, terwijl andere CYP-iso-enzymen, waaronder CYP2C9, 2C19, 2D6 en 2E1, in mindere mate bijdragen. *In-vitro*-gegevens wijzen op enige farmacologisch relevante activiteit van de voornaamste metaboliet (5-carboxy-pirfenidon) bij concentraties boven de piekplasmaconcentraties bij IPF-patiënten. Dit zou klinisch relevant kunnen worden bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis waarbij de blootstelling aan 5-carboxy-pirfenidon in plasma is verhoogd.

Eliminatie

De orale klaring van pirfenidon lijkt licht verzadigbaar. In een dose-rangingonderzoek met meerdere doses bij gezonde oudere volwassenen (doses van 267 mg tot 1.335 mg driemaal daags) nam de gemiddelde klaring boven een dosis van 801 mg driemaal daags met ongeveer 25% af. Na toediening van een eenmalige dosis pirfenidon aan gezonde oudere volwassenen bedroeg de gemiddelde fictieve terminale eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 2,4 uur. Ongeveer 80% van een oraal toegediende dosis pirfenidon wordt binnen 24 uur na toediening geklaard via de urine. Het grootste deel van pirfenidon wordt uitgescheiden als de metaboliet 5-carboxy-pirfenidon (>95% van het teruggevonden deel) met minder dan 1% pirfenidon dat onveranderd in urine wordt uitgescheiden.

Speciale patiëntengroepen

Leverfunctiestoornis
De farmacokinetiek van pirfenidon en de metaboliet 5-carboxy-pirfenidon werd vergeleken bij proefpersonen met matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) en bij proefpersonen met een normale leverfunctie. De uitkomsten vertoonden een gemiddelde toename van pirfenidonblootstelling met 60% na een eenmalige dosis van 801 mg pirfenidon (3 x een capsule van 267 mg) bij patiënten met matige leverfunctiestoornis.
Pirfenidon moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis en patiënten moeten nauwlettend geobserveerd worden op tekenen van toxiciteit als zij gelijktijdig een bekende CYP1A2-remmer gebruiken (zie rubriek 4.2 en 4.4). Pirfenidon is gecontra-indiceerd bij ernstige leverfunctiestoornis en terminale leverziekte (rubriek 4.2 en 4.3).

Nierfunctiestoornis
Er werden geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van pirfenidon waargenomen tussen proefpersonen met lichte tot ernstige nierfunctiestoornis en proefpersonen met een normale nierfunctie. Het moederbestanddeel wordt overwegend omgezet in 5-carboxy-pirfenidon. De gemiddelde (SD) $AUC_{0-\infty}$ van 5-carboxy-pirfenidon was significant hoger bij de groepen met matige (p=0,009) en ernstige (p<0,0001) nierfunctiestoornis dan bij de groep met normale nierfunctie, respectievelijk 100 (26,3) mg•u/l en 168 (67,4) mg•u/l vergeleken met 28,7 (4,99) mg•u/l.

Nierfunctie-stoornis groep	**Statistiek**	**$AUC_{0-\infty}$ (mg•u/l)**	
		Pirfenidon	**5-Carboxy-pirfenidon**
Normaal n □ 6	Gemiddelde (SD) Mediaan (25e–75e)	42,6 (17,9) 42,0 (33,1–55,6)	28,7 (4,99) 30,8 (24,1–32,1)
Licht n □ 6	Gemiddelde (SD) Mediaan (25e–75e)	59,1 (21,5) 51,6 (43,7–80,3)	a 49,3 (14,6) 43,0 (38,8–56,8)
Matig n □ 6	Gemiddelde (SD) Mediaan (25e–75e)	63,5 (19,5) 66,7 (47,7–76,7)	b 100 (26,3) 96,3 (75,2–123)
Ernstig n □ 6	Gemiddelde (SD) Mediaan (25e–75e)	46,7 (10,9) 49,4 (40,7–55,8)	c 168 (67,4) 150 (123–248)

$AUC_{0-\infty}$ = oppervlakte onder de concentratie–tijdscurve vanaf tijdstip 0 tot oneindig.
[a] p-waarde t.o.v. normaal = 1,00 (paarsgewijze vergelijking met Bonferroni-correctie)
[b] p-waarde t.o.v. normaal = 0,009 (paarsgewijze vergelijking met Bonferroni-correctie)
[c] p-waarde t.o.v. normaal < 0,0001 (paarsgewijze vergelijking met Bonferroni-correctie)

De blootstelling aan 5-carboxy-pirfenidon is 3,5-voudig of meer verhoogd bij patiënten met matige nierfunctiestoornis. De klinisch relevante farmacodynamische activiteit van de metaboliet kan bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis niet worden uitgesloten. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte nierfunctiestoornis die pirfenidon krijgen. Pirfenidon dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met matige nierfunctiestoornis. De toepassing van pirfenidon is

gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (CrCl <30 ml/min) of terminale nierziekte die dialyse noodzakelijk maakt (zie rubriek 4.2 en 4.3).

Populatiefarmacokinetische analysen uit vier onderzoeken met gezonde proefpersonen of proefpersonen met nierfunctiestoornis en één onderzoek met patiënten met IPF lieten geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van pirfenidon zien van leeftijd, geslacht of lichaamsgrootte.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

In onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde toediening werd bij muizen, ratten en honden een toename van het levergewicht vastgesteld; dit ging dikwijls gepaard met centrilobulaire hypertrofie van de lever. Na staken van de behandeling werd reversibiliteit waargenomen. In carcinogeniteitsonderzoeken met ratten en muizen werd een verhoogde incidentie van levertumoren geconstateerd. Deze hepatische bevindingen komen overeen met een inductie van hepatische microsomale enzymen, een effect dat niet is waargenomen bij patiënten die pirfenidon kregen. Deze bevindingen worden als niet relevant voor de mens beoordeeld.

Een statistisch significante toename van uterustumoren werd waargenomen bij vrouwtjesratten die 1.500 mg/kg/dag kregen toegediend, 37 maal de dosis van 2.403 mg/dag bij de mens. De resultaten van mechanistische onderzoeken duiden erop dat het optreden van uterustumoren waarschijnlijk verband houdt met een chronische dopaminegemedieerde disbalans van geslachtshormonen, waarbij een soortspecifiek endocrien mechanisme een rol speelt dat bij de mens ontbreekt.

Reproductieve toxiciteitsonderzoeken lieten geen bijwerkingen zien op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid of postnatale ontwikkeling van nakomelingen bij ratten en er waren geen aanwijzingen voor teratogeniciteit bij ratten (1.000 mg/kg/dag) of konijnen (300 mg/kg/dag). Bij dieren is sprake van placentapassage van pirfenidon en/of de metabolieten ervan, met een potentiële accumulatie van pirfenidon en/of zijn metabolieten in vruchtwater. In hoge doses (≥450 mg/kg/dag) vertoonden ratten een verlenging van de oestruscyclus en een hoge incidentie van onregelmatige cycli. In hoge doses (≥1.000 mg/kg/dag) vertoonden ratten een verlenging van de zwangerschapsduur en afname van de levensvatbaarheid van de foetus. Onderzoeken bij lacterende ratten duiden erop dat pirfenidon en/of de metabolieten ervan worden uitgescheiden in melk, met een potentiële accumulatie van pirfenidon en/of zijn metabolieten hierin.

Pirfenidon vertoonde geen aanwijzingen voor mutagene of genotoxische activiteit in een standaardreeks onderzoeken en was bij het testen onder UV-blootstelling niet mutageen. Bij testen onder UV-blootstelling was pirfenidon positief in een fotoclastogene test met longcellen van Chinese hamsters.

Fototoxiciteit en irritatie werden vastgesteld bij cavia's na orale toediening van pirfenidon met blootstelling aan UV-A/UV-B-licht. De ernst van de fototoxische laesies werd verminderd door toepassing van een zonnebrandmiddel met beschermingsfactor.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

<u>Tabletkern</u>
Gepregelatineerd zetmeel
Croscarmellosenatrium (E468)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Siliciumdioxide (E551)

Magnesiumstearaat (E572)

Filmomhulling
Pirfenidon Sandoz 267 mg, filmomhulde tabletten
Opadry geel 85F220100:
Polyvinylalcohol – gedeeltelijk gehydrolyseerd (E1203)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 3350
Talk (E553B)
Geel ijzeroxide (E172)

Pirfenidon Sandoz 801 mg, filmomhulde tabletten
Opadry roze 85F240048:
Polyvinylalcohol – gedeeltelijk gehydrolyseerd (E1203)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 3350
Talk (E553B)
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PVDC-Alu blister

Verpakkingsgrootten
Pirfenidon Sandoz 267 mg, filmomhulde tabletten
- Blisterverpakkingen met 63 of 252 filmomhulde tabletten.
- Eenheidsdosis blisterverpakkingen met 63 x 1 of 252 x 1 filmomhulde tabletten.
- Startverpakking voor 2 weken behandeling:
  - Multiverpakkingen met 63 (1 blisterverpakking met 21 en 1 blisterverpakking met 42) filmomhulde tabletten of
  - Eenheidsdosis multiverpakking met 63 (1 blisterverpakking met 21 x 1 en 1 blisterverpakking met 42 x 1) filmomhulde tabletten.
- Verpakking voor vervolgbehandeling:
  - Multiverpakking met 252 (3 blisterverpakkingen met 84) filmomhulde tabletten of
  - Eenheidsdosis multiverpakking met 252 (3 blisterverpakkingen met 84 x 1) filmomhulde tabletten.

Pirfenidon Sandoz 801 mg, filmomhulde tabletten
- Blisterverpakkingen met 84 of 252 filmomhulde tabletten.
- Eenheidsdosis blisterverpakkingen met 84 x 1 of 252 x 1 filmomhulde tabletten.
- Verpakking voor vervolgbehandeling:
  - Multiverpakking met 252 (3 blisterverpakkingen met 84) filmomhulde tabletten of

- Eenheidsdosis multiverpakking met 252 (3 blisterverpakkingen met 84 x 1) filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 128075 - Pirfenidon Sandoz 267 mg, filmomhulde tabletten
RVG 128076 - Pirfenidon Sandoz 801 mg, filmomhulde tabletten

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juni 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST