

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pirfenidone Vivanta 267 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pirfenidone Vivanta 801 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 267 mg pirfenidonia.

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 801 mg pirfenidonia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Valkoisia, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja (noin 13 mm pitkä ja 6 mm leveä), joiden toisella puolella on merkintä "M" ja toisella puolella "PF1".

Valkoisia, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja (pituus noin 20 mm ja leveys 9 mm), joiden toisella puolella on merkintä "M" ja toisella puolella "PF3".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pirfenidone Vivanta -valmisteella hoidetaan aikuisia, jotka sairastavat idiopaattista keuhkofibroosia (IPF).

4.2 Annostus ja antotapa

Pirfenidone Vivanta-hoidon saa aloittaa erikoislääkäri, jolla on kokemusta idiopaattisen keuhkofibroosin diagnosoinnista ja hoidosta, ja hoito on toteutettava tällaisen erikoislääkärin valvonnassa.

Annostus

Aikuiset

Hoidon alkuvaiheessa annos on titrattava suositeltavaan päivittäiseen annokseen, joka on 2403 mg päivässä, 14 päivän aikana seuraavasti:

- Päivät 1–7: 267 mg:n annos otetaan kolme kertaa päivässä (801 mg/päivä)
- Päivät 8–14: 534 mg:n annos otetaan kolme kertaa päivässä (1602 mg/päivä)
- Päivästä 15 eteenpäin: 801 mg:n annos otetaan kolme kertaa päivässä (2403 mg/päivä)

Pirfenidone Vivantain -valmisteen suositeltu päivittäinen ylläpitoannos on 801 mg kolme kertaa päivässä ruoan kanssa otettuna. Päivittäinen kokonaisannos on tällöin 2403 mg.

Suurempia annoksia kuin 2403 mg päivässä ei suositella kenellekään potilaalle (ks. kohta 4.9). Niiden potilaiden, joilla Pirfenidone Vivanta -hoito on keskeytynyt 14:n tai sitä useamman perättäisen päivän ajaksi, on aloitettava hoito uudestaan noudattamalla annoksen kahden viikon mittaista titrausjaksoa, jolla päästään suositeltavaan päivittäiseen annokseen.

Jos hoito on ollut keskeytyneenä alle 14 peräkkäistä päivää, hoitoa voidaan jatkaa ennen keskeytystä käytetyllä ylläpitoannoksella, eikä annosta tarvitse tällöin titrata.

Annoksen muuttaminen ja muita turvalliseen käyttöön liittyviä seikkoja

Maha-suolikanavaan liittyvät tapahtumat: Niitä potilaita, jotka eivät siedä hoitoa maha-suolikanavan haittavaikutusten vuoksi, tulee muistuttaa siitä, että lääkevalmiste on otettava ruoan kanssa. Jos oireet eivät siitä huolimatta häviä, pirfenidoni-annosta voidaan pienentää 267–534 mg:aan otettuna kaksi tai kolme kertaa päivässä ruoan kanssa. Annosta suurennetaan suositeltavaan päivittäiseen annokseen potilaan sietokyvyn mukaan. Jos oireet jatkuvat, potilaita voi neuvoa keskeyttämään hoidon yhden tai kahden viikon ajaksi, jotta oireet lievenisivät.

Valoherkistyneisyys tai ihottuma: Niitä potilaita, joilla ilmenee lievää tai keskivaikeaa valoherkistyneisyyttä tai ihottumaa, on muistutettava siitä, että heidän tulee käyttää auringonsuojavoidetta päivittäin sekä välttää auringonvalolle altistumista (ks. kohta 4.4). Pirfenidoni-annosta voidaan pienentää 801 mg:aan päivässä (267 mg kolme kertaa päivässä). Jos ihottuma ei ole hävinnyt seitsemän päivän kuluessa, Pirfenidone -hoito on keskeytettävä 15 päivän ajaksi. Hoitoa jatketaan suurentamalla annosta vähitellen suositeltavaan päivittäiseen annokseen samalla tavoin kuin hoitoa ensimmäisen kerran aloitettaessa.

Jos potilaalla ilmenee vaikeaa valoherkistyneisyyttä tai ihottumaa, hänen on keskeytettävä hoito ja hakeuduttava lääkärin hoitoon (ks. kohta 4.4). Kun ihottuma on hävinnyt, Pirfenidone -hoito voidaan aloittaa uudestaan ja annosta suurentaa suositeltavaan päivittäiseen annokseen saakka lääkärin harkinnan mukaan.

Maksan toiminta: Jos alaniini- ja/tai aspartaattiaminotransferaasiarvot (ALAT/ASAT) suurenevat merkittävästi joko bilirubiiniarvojen nousun kanssa tai ilman, pirfenidonin annostusta tulee muuttaa tai hoito tulee keskeyttää kohdassa 4.4 esitettyjen ohjeiden mukaisesti.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, jotka sairastavat lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pughin luokat A ja B). Koska pirfenidonin plasmapitoisuus voi suurentua joillakin lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, tämän potilasryhmän hoidossa Pirfenidone Vivanta -hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Pirfenidone Vivanta -hoitoa ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta tai pitkälle edennyt maksasairaus (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, jotka sairastavat lievää munuaisten vajaatoimintaa. Pirfenidone Vivanta -hoidossa pitää olla varovainen, jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min). Pirfenidone Vivanta -hoitoa ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai pitkälle edennyt, dialyysia vaativa munuaissairaus (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Pirferidonia ei ole asianmukaista käyttää pediatrialle potilaille idiopaattisen keuhkofibroosin hoitoon.

Antotapa

Pirfenidone Vivanta otetaan suun kautta. Tabletit niellään kokonaisina veden kanssa ja otetaan ruoan kanssa pahoinvoinnin ja huimauksen riskin vähentämiseksi (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Anamneesissa pirfenidonin käyttöön liittynyt angioedeema (ks. kohta 4.4).
- Fluvoksamiinin samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).
- Vaikea maksan vajaatoiminta tai pitkälle edennyt maksasairaus (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai pitkälle edennyt, dialyysia vaativa munuaissairaus (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksan toiminta

Kohonneita transaminaasiarvoja on raportoitu yleisesti pirfenidonihoitoa saaneilla potilailla. Ennen Pirfenidone Vivanta -hoidon aloittamista on syytä tehdä maksan toimintaa mittaavat kokeet (ALAT, ASAT ja bilirubiini), ja sen jälkeen ne on toistettava kuukauden välein ensimmäisten kuuden kuukauden aikana ja sitten kolmen kuukauden välein (ks. kohta 4.8).

Jos potilaan aminotransferaasiarvo nousee $> 3 - < 5$ kertaa normaalin ylärajaa (upper limit of normal, ULN) suuremmaksi ilman bilirubiinipitoisuuden kohoamista tai lääkeaineen aiheuttaman maksavaurioon viittaavia kliinisiä oireita tai löydöksiä pirfenidonihoitoa aloittamisen jälkeen, muut syyt pitää sulkea pois, ja potilasta on seurattava tarkkaan. Muiden sellaisten lääkkeiden käytön lopettamista pitää harkita, joihin voi liittyä maksatoksisuutta. Pirfenidoniannosta on pienennettävä tai hoito on keskeytettävä, mikäli se on kliinisesti tarkoituksenmukaista. Kun maksan toimintaa mittaavien kokeiden tulokset ovat taas normaalin rajoissa, pirfenidoniannosta voidaan suurentaa suositeltavaan päivittäiseen annokseen potilaan sietokyvyn mukaisesti.

Lääkeaineen aiheuttama maksavaurio

Kohonneisiin ALAT- ja ASAT -arvoihin liittyy harvoin samanaikaista bilirubiinipitoisuuden suurenemista. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu lääkeaineen aiheuttamia maksavaurioita, jotka joissakin tapauksissa olivat vaikeita, mukaan lukien yksittäiset kuolemaan johtaneet tapaukset (ks. kohta 4.8).

Säännöllisten maksan toimintaa seuraavien kokeiden lisäksi on kliininen arviointi ja maksan toimintaa mittaavat kokeet tehtävä viipymättä, jos potilas raportoi maksavaurioon mahdollisesti viittaavia oireita, mukaan lukien väsymystä, ruokahaluttomuutta, epämukavia tuntemuksia oikealla ylävatsassa, tummaa virtsaa tai ikterusta.

Jos potilaan aminotransferaasiarvot ovat $> 3 - < 5$ kertaa normaalin ylärajaa suuremmat ja jos tähän liittyy hyperbilirubinemia tai maksavaurioon viittaavia kliinisiä oireita tai löydöksiä, pirfenidonihoito on lopetettava eikä potilasta tule altistaa hoidolle uudestaan.

Jos potilaan aminotransferaasiarvot ovat ≥ 5 kertaa normaalin ylärajaa suuremmat, pirfenidonihoito on lopetettava eikä potilasta tule altistaa hoidolle uudestaan.

Maksan vajaatoiminta

Potilailla, jotka sairastivat keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pughin luokka B), pirfenidonille altistuminen lisääntyi 60 prosenttia. Pirfenidone Vivanta käytössä lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pughin luokat A ja B) sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta, koska pirfenidonille altistumisen lisääntyminen on mahdollista. Potilaita tulee seurata huolellisesti toksisuuden merkkien varalta, etenkin jos he ottavat samanaikaisesti jotakin tunnettua CYP1A2-entsyymin estäjää (ks. kohdat 4.5 ja 5.2). Pirfenidonia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla ihmisillä, eikä Pirfenidone Vivanta siksi saa käyttää vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3).

Valoherkistyneisyys ja ihottuma

Suoralle auringonvalolle (mukaan luettuina aurinkolamput) altistumista tulee välttää tai se on pyrittävä pitämään niin vähäisenä kuin mahdollista Pirfenidone Vivanta -hoidon aikana. Potilaita on kehoitettava käyttämään päivittäin auringonsuojavoidetta, pukeutumaan auringonvalolta suojaaviin vaatteisiin sekä välttämään muiden tunnetusti valoherkistyneisyyttä aiheuttavien lääkevalmisteiden käyttöä. Potilaita on myös kehoitettava kertomaan valoherkistyneisyysreaktion tai ihottuman oireista hoitavalle lääkärille. Vaikeat valoherkistyneisyysreaktiot ovat melko harvinaisia. Annoksen muuttaminen tai hoidon keskeyttäminen väliaikaisesti voivat olla tarpeen lievien tai vaikeiden valoherkistyneisyysreaktioiden tai ihottumatapausten ilmaantuessa (ks. kohta 4.2).

Vaikeat ihoreaktiot

Pirfenidone Vivanta -hoitoon on markkinoille tulon jälkeen raportoitu liittyneen Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, jotka voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan. Jos näihin reaktioihin viittaavia oireita ja löydöksiä ilmaantuu, Pirfenidone Vivanta -hoito on heti keskeytettävä. Jos potilaalle on Pirfenidone Vivanta -hoidon yhteydessä kehittynyt Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Pirfenidone Vivanta -hoitoa ei saa aloittaa uudelleen, vaan hoito on lopetettava pysyvästi.

Angioedeema/anafylaksia

Pirfenidonin markkinoille tulon jälkeen sen käytön yhteydessä on ilmoitettu angioedeemaa (joka on joissakin tapauksissa ollut vakavaa), kuten kasvojen, huulten ja/tai kielen turvotusta, johon voi liittyä hengitysvaikeuksia tai hengityksen vinkumista. Myös anafylaktisia reaktioita on raportoitu. Potilaiden on lopetettava hoito välittömästi, jos heille kehittyy angioedeeman tai vaikea-asteisten allergisten reaktioiden oireita Pirfenidone Vivanta -valmisteen annon jälkeen. Potilaita, joilla on angioedeema tai vaikea-asteisia allergisia reaktioita, hoidetaan tavanomaisen käytännön mukaisesti. Pirfenidone Vivanta -valmistetta ei saa käyttää, jos potilaalla on anamneesissa pirfenidonin aiheuttama angioedeema tai yliherkkyys (ks. kohta 4.3).

Huimaus

Pirfenidonia käyttävillä potilailla on ilmoitettu esiintyvän huimausta. Ennen tarkkaavaisuutta tai koordinaatiota vaativan toiminnan aloittamista potilaiden on sen vuoksi tiedettävä, miten he reagoivat tähän lääkevalmisteeseen (ks. kohta 4.7). Kliinisissä tutkimuksissa useimmilla huimausta kokeneilla potilailla oli ollut vain yksittäinen huimaukskohtaus, ja valtaosa kohtauksista lakkasi keskimäärin 22 päivän jälkeen. Jos huimaus ei häviä tai jos se muuttuu pahemmaksi, annoksen muuttaminen tai Pirfenidone Vivanta -hoidon keskeyttäminen voi olla tarpeen.

Väsymys

Pirfenidonia käyttävillä potilailla on ilmoitettu esiintyvän väsymystä. Ennen tarkkaavaisuutta tai koordinaatiota vaativan toiminnan aloittamista potilaiden on sen vuoksi tiedettävä, miten he reagoivat tähän lääkevalmisteeseen (ks. kohta 4.7).

Painonlasku

Pirfenidonia käyttävillä potilailla on ilmoitettu esiintyvän painonlaskua (ks. kohta 4.8). Lääkäriin tulee seurata potilaan painoa ja tarvittaessa kehottaa tätä lisäämään ruoasta saatavaa kalorimäärää, mikäli painonlaskua pidetään kliinisesti merkittävänä.

Hyponatremia

Pirfenidonihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu hyponatremiaa (ks. kohta 4.8). Hyponatremian oireet saattavat olla vähäisiä, ja muut samanaikaiset sairaudet saattavat peittää ne, joten oleellisten laboratorioparametrien säännöllistä seuranta suositellaan, etenkin jos ilmenee selkeitä oireita ja löydöksiä, kuten pahoinvointia, päänsärkyä tai huimausta.

Apuaineet

Pirfenidone Vivanta sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Noin 70–80 prosenttia pirfenidonista metaboloituu CYP1A2-entsyymien kautta, ja muut CYP-isoentsyymit, mukaan luettuina CYP2C9, 2C19, 2D6 sekä 2E1, osallistuvat vähäisemmässä määrin metaboliaan.

Greippimehun samanaikainen nauttiminen vaikuttaa CYP1A2-entsyymiä estävästi, joten sitä tulee välttää pirfenidonihoitoa aikana.

Fluvoksamiini ja CYP1A2-entsyymien estäjät

Vaiheen 1 tutkimuksessa pirfenidonin ja fluvoksamiinin (voimakas CYP1A2-entsyymien estäjä, joka vaikuttaa myös muita CYP-isoentsyymejä [CYP2C9, 2C19 sekä 2D6] estävästi) samanaikainen käyttö suurensi nelinkertaisesti pirfenidonin altistumista tupakoimattomilla potilailla.

Pirfenidone Vivantain käyttö on vasta-aiheista potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti fluvoksamiinia (ks. kohta 4.3). Fluvoksamiinihoito tulee keskeyttää ennen Pirfenidone Vivanta-hoidon aloittamista ja sitä tulee välttää Pirfenidone Vivanta -hoidon aikana pirfenidonin pienentyneen puhdistuman vuoksi. Muiden sekä CYP1A2-entsyymiä että yhtä tai useampaa pirfenidonin metaboliaan vaikuttavaa CYP-isoentsyymiä (esimerkiksi CYP2C9, 2C19 sekä 2D6) estävien lääkevalmisteiden käyttöä on vältettävä pirfenidonihoitoa aikana.

In vitro- ja *in vivo* -ekstrapoloinnit osoittavat, että voimakkaat ja selektiiviset CYP1A2-entsyymien estäjät (esimerkiksi enoksasiini) voivat suurentaa pirfenidonin altistuksen noin 2–4-kertaiseksi. Jos Pirfenidone Vivantain ja voimakkaan ja selektiivisen CYP1A2-entsyymien estäjän samanaikainen käyttö on välttämätöntä, pirfenidoniannos on pienennettävä tasolle 801 mg/vrk (267 mg kolme kertaa vuorokaudessa). Potilaita on seurattava huolellisesti Pirfenidone Vivanta -hoitoon liittyvien haittavaikutusten varalta. Pirfenidone Vivanta -hoito on lopetettava tarvittaessa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Pirfenidonin ja 750 mg siprofloksasiiniannoksen (kohtalaisen voimakas CYP1A2-entsyymien estäjä) samanaikainen anto suurensi pirfenidonin altistusta 81 %. Jos siprofloksasiinin käyttö annoksella 750 mg kaksi kertaa vuorokaudessa on välttämätöntä, pirfenidoniannos on pienennettävä tasolle 1602 mg vuorokaudessa (534 mg kolme kertaa vuorokaudessa). Pirfenidone Vivantaa on käytettävä varoen, jos potilas käyttää siprofloksasiinia 250 mg tai 500 mg annoksina kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa.

Pirfenidone Vivantaa on käytettävä varoen potilailla, joita hoidetaan muilla kohtalaisen voimakkailla CYP1A2-entsyymien estäjillä (esim. amiodaroni, propafenoni).

Erityistä huolellisuutta on noudatettava myös silloin, jos CYP1A2-entsyymien estäjien kanssa käytetään samanaikaisesti lääkettä, jotka estävät voimakkaasti yhtä tai useampaa muuta pirfenidonin metaboliaan vaikuttavaa CYP-isoentsyymiä, kuten CYP2C9 (esim. amiodaroni, flukonatsoli), 2C19 (esim. kloramfenikoli) sekä 2D6 (esim. fluoksetiini ja paroksetiini).

Tupakointi ja CYP1A2-entsyymien induktorit

Vaiheen 1 yhteisvaikutusta käsitelleessä tutkimuksessa arvioitiin tupakoinnin (CYP1A2-entsyymien induktori) vaikutusta pirfenidonin farmakokinetiikkaan. Tupakoijilla pirfenidonille altistuminen oli 50 prosenttia tupakoimattomien arvoon nähden. Tupakointi saattaa indusoida entsyymien tuotantoa maksassa ja siten suurentaa lääkevalmisteiden puhdistumaa sekä vähentää sille altistumista.

Voimakkaiden CYP1A2-entsyymien induktorien samanaikaista käyttöä sekä tupakointia tulee välttää Pirfenidone Vivanta -hoidon aikana. Tämä perustuu tupakoinnin ja sen mahdollisen CYP1A2-entsyymiä indusoivan vaikutuksen välillä havaittuun yhteyteen. Potilaita tulee kehottaa keskeyttämään CYP1A2-entsyymiä voimakkaasti indusoiden lääkevalmisteiden käyttö ja lopettamaan tupakointi ennen pirfenidonihoidon aloittamista ja sen aikana.

Kohtalaisen voimakkaiden CYP1A2-entsyymien induktorien (esimerkiksi omepratsolin) samanaikainen käyttö voi teoriassa pienentää pirfenidonin plasmapitoisuutta.

Mahdollisten CYP1A2-entsyymien ja muiden pirfenidonin metaboliaan vaikuttavien CYP-isoentsyymien induktorien (esim. rifampisiinin) samanaikainen käyttö saattaa pienentää pirfenidonin plasmapitoisuutta merkittävästi. Näitä lääkevalmisteita tulee välttää, mikäli mahdollista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Pirfenidonin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoja.

Eläimillä pirfenidoni ja/tai sen metaboliitit kulkeutuvat istukkaan, joten on mahdollista, että pirfenidonia ja/tai sen metaboliitteja kertyy lapsiveteen.

Suuret annokset ($\geq 1\ 000$ mg/kg/päivä) pidensivät rottien tiineysaikaa ja heikensivät sikiön elinkelpoisuutta.

Varmuuden vuoksi Pirfenidone Vivantain käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö pirfenidoni tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Käytettävissä olevien eläimiä koskevien farmakokineettisten tietojen perusteella vaikuttaa siltä, että pirfenidoni ja/tai sen metaboliitit erittyvät rintamaitoon, joten on mahdollista, että pirfenidonia ja/tai sen metaboliitteja kertyy rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Imetettävään lapseen kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Pirfenidone Vivanta-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja Pirfenidone Vivanta -hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa ei havaittu hedelmällisyyteen liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Pirfenidone Vivanta voi aiheuttaa huimausta ja väsymystä, joilla voi olla kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Jos potilaalla on tällaisia oireita, hänen on oltava varovainen ajoneuvoa ajaessaan tai koneita käyttäessään.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa pirfenidonia käytettiin 2 403 mg:n päiväannoksella ja jossa sitä verrattiin lumelääkkeeseen, yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset olivat pahoinvointi (32,4 % vs. 12,2 %), ihottuma (26,2 % vs. 7,7 %), ripuli (18,8 % vs. 14,4 %), väsymys (18,5 % vs. 10,4 %), ruoansulatushäiriöt (16,1 % vs. 5,0 %), vähentynyt ruokahalu (20,7 % vs. 8,0 %), päänsärky (10,1 % vs. 7,7 %) ja valoherkistyneisyysreaktio (9,3 % vs. 1,1 %).

Haittavaikutustaulukko

Pirfenidonivalmisteen turvallisuutta on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa mukana olleilla 1650 vapaaehtoisella tutkittavalla ja potilaalla. Avoimissa tutkimuksissa on ollut mukana yli 170 potilasta yli viiden vuoden ajan ja osa 10 vuoteen saakka.

Taulukossa 1 on esitetty ne kolmessa yhdistetyssä vaiheen 3 pivotaalitutkimuksessa ilmoitetut haittavaikutukset, joiden yleisyys oli ≥ 2 prosenttia pirfenidonia saaneella 623 potilaalla, jotka käyttivät sitä suositellulla 2 403 mg:n päiväannoksella. Myös markkinoilletulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 1. Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän, yleisyysluokan [hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)], tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) ja haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Haittavaikutukset elinjärjestelmän ja MedDRA-luokituksen yleisyyden mukaan	
Infektiot	
Hyvin yleinen	Ylähengitysteiden infektio
Yleinen	Virtsatieinfektio
Veri ja imukudos	
Melko harvinainen	Agranulosytoosi ¹
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen	Angioedeema ¹
Tuntematon	Anafylaksia ¹
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	Painonlasku, vähentynyt ruokahalu
Melko harvinainen	Hyponatremia ¹
Psyykkiset häiriöt	
Hyvin yleinen	Unettomuus
Hermosto	
Hyvin yleinen	Päänsärky, huimaus
Yleinen	Uneliaisuus, makuhäiriöt, letargia
Verisuonisto	
Yleinen	Kuumat aallot

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen	Hengenahdistus, yskä
Yleinen	Limainen yskä
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Ruoansulatushäiriöt, pahoinvointi, ripuli, mahan ja ruokatorven refluksitauti, oksentelu, ummetus
Yleinen	Vatsan alueen turvotus, epämiellyttävä tunne vatsan alueella, vatsakipu, ylävatsakivut, mahavaivat, mahatulehdus, ilmavaivat
Maksa ja sappi	
Yleinen	Suurentunut ALAT-arvo, suurentunut ASAT-arvo, suurentunut gammaglutamyyli transferaasiarvo
Melko harvinainen	Seerumin kokonaisbilirubiiniarvon suurentuminen ALAT- ja ASAT-arvojen suurentumisen yhteydessä ¹ , lääkeaineen aiheuttama maksavaurio ²
Iho ja ihonalainen kudos	
Hyvin yleinen	Ihottuma
Yleinen	Valoherkistyneisyysreaktio, kutina, punoitus, kuiva iho, erytematoottinen ihottuma, makulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma
Tuntematon	Stevens–Johnsonin oireyhtymä ¹ , toksinen epidermaalinen nekrolyysi ¹
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen	Nivelkipu
Yleinen	Lihaskipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Väsymys
Yleinen	Heikkous, ei-sydänperäinen rintakipu
Vammat ja myrkytykset	
Yleinen	Auringonpolttama

1. Havaittu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa
2. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu lääkeaineen aiheuttamia maksavaurioita, jotka joissakin tapauksissa olivat kliinisesti vaikeita, mukaan lukien yksittäiset raportoidut kuolemaan johtaneet tapaukset (ks. kohdat 4.3, 4.4).

Idiopaattista keuhkofibroosia koskevien yhdistettyjen kliinisten tutkimusten altistuskorjatut analyysit vahvistivat, että pirfenidonin turvallisuus- ja siedettävyysprofiili pitkälle edennyttä idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla (n = 366) on yhdenmukainen sen turvallisuus- ja siedettävyysprofiilin kanssa, joka on todettu idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla, joiden sairaus ei ole pitkälle edennyt (n = 942).

Valikoitujen hättavaikutusten kuvaus

Vähentynyt ruokahalu

Pivotaalitutkimuksissa esiintyneet vähentyneeseen ruokahaluun liittyvät tapaukset olivat helposti hallittavissa eivätkä yleensä aiheuttaneet merkittäviä seurauksia. Melko harvoin, vähentyneeseen ruokahaluun liittyvät tapaukset aiheuttivat huomattavaa, lääketieteellistä hoitoa vaativaa painonlaskua.

Epäillyistä hättavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättavaikutuksista:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Läkkeiden hättavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta on vain vähän kliinistä kokemusta. Eräissä tutkimuksissa terveille aikuisille vapaaehtoisille annettiin moninkertaisia pirfenidoni-annoksia. Päivittäinen suurin kokonaisannos oli 4806 mg, joka annettiin kuutena 267 mg:n kapselina kolme kertaa päivässä 12 päivän jaksolla, jonka aikana annosta titrattiin suuremmaksi. Hättavaikutukset olivat lieviä, ohimeneviä ja yhdenmukaisia pirfenidonista yleisimmin ilmoitettujen hättavaikutusten kanssa.

Jos on aihetta epäillä yliannostusta, potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa. Hänen elintoimintojaan on seurattava ja kliinistä tilaa tarkkailtava huolellisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, muut immunosuppressantit. ATC-koodi: L04AX05.

Pirfenidonin vaikutustapaa ei ole vielä täysin määritetty. Erilaisista *in vitro* -tutkimuksista ja keuhkofibroosia (bleomysiinin ja siirteiden aiheuttama fibroosi) koskevista eläinkokeista saadut tiedot kuitenkin osoittavat, että pirfenidonilla on sekä antifibroottisia että tulehdusta estäviä ominaisuuksia.

Idiopaattinen keuhkofibroosi on krooninen fibroottinen ja tulehduksellinen keuhkosairaus, johon proinflammatoristen sytokiinin, mukaan lukien tuumorinekroositekijä-alfan (TNF- α) ja interleukiini 1-beetan (IL-1 β), synteesi ja vapautuminen vaikuttavat. Pirfenidonin on osoitettu vähentävän tulehdussolujen kertymistä monien seikkojen perusteella.

Pirfenidoni vähentää sidekudosemosolujen lisääntymistä, fibroosiin liittyvien proteiinien ja sytokiinin tuotantoa sekä biosynteesin lisääntymistä ja solunulkoisen matriksin muodostumista sytokiinkasvutekijöiden avulla (esimerkiksi transformoiva kasvutekijä beeta [TGF- β] ja verihiutalekasvutekijä [PDGF]).

Kliininen teho

Pirfenidonin kliinistä tehoa on tutkittu neljässä vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa, jotka olivat satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja ja lumelääkekontrolloituja ja joihin osallistui idiopaattista keuhkofibroosia sairastavia potilaita. Näistä vaiheen 3 tutkimuksista kolme (PIPF-004, PIPF-006 ja PIPF-016) olivat monikansallisia ja yksi (SP3) tehtiin Japanissa.

PIPF-004- ja PIPF-006-tutkimuksissa pirfenidonia (2 403 mg/päivä) verrattiin lumelääkkeeseen. Tutkimukset olivat lähes identtisiä muutamaa poikkeusta lukuun ottamatta; PIPF-004-tutkimuksessa käytettiin väliannosta (1 197 mg/päivä). Molemmista tutkimuksista lääkevalmistetta annettiin kolme kertaa päivässä vähintään 72 viikon ajan.

Ensisijainen päätetapahtuma molemmissa tutkimuksissa oli muutos nopean vitaalikapasiteetin (FVC) prosenttiosuudessa odotusarvosta aloitusarvon ja viikon 72 arvon perusteella. Yhdistetyssä PIPF-004- ja PIPF-006-potilasjoukossa, joka sai hoitoa annoksina 2 403 mg/päivä ja joka käsitti yhteensä 692 potilasta, lähtötilanteen mediaani FVC-prosenttiosuus odotusarvosta oli pirfenidoniryhmässä 73,9 % ja lumelääkettä saaneessa ryhmässä 72,0 % (vaihteluväli pirfenidoniryhmässä 50–123 % ja lumelääkettä saaneessa ryhmässä 48–138 %), ja lähtötilanteen mediaani diffuusiokapasiteetin (DL_{CO}) prosenttiosuus odotusarvosta oli pirfenidoniryhmässä 45,1 % ja lumelääkettä saaneessa ryhmässä 45,6 % (vaihteluväli pirfenidoniryhmässä 25–81 % ja lumelääkettä saaneessa ryhmässä 21–94 %). PIPF-004-tutkimuksessa lähtötilanteen FVC-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 50 % ja/tai lähtötilanteen DL_{CO}-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 35 % pirfenidoniryhmässä 2,4 %:lla ja lumelääkettä saaneessa ryhmässä 2,1 %:lla potilaista. PIPF-006-tutkimuksessa lähtötilanteen FVC-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 50 % ja/tai lähtötilanteen DL_{CO}-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 35 % pirfenidoniryhmässä 1,0 %:lla ja lumelääkettä saaneessa ryhmässä 1,4 %:lla potilaista.

PIPF-004-tutkimuksessa huononema FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta väheni merkittävästi pirfenidonia saaneilla potilailla (N = 174) lumelääkettä saaneisiin potilaisiin nähden (N = 174; p = 0,001, luokittelu ANCOVA). Pirfenidonihoito vähensi myös merkittävästi huononemaa FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta aloitusarvoon nähden myös viikoilla 24 (p = 0,014), 36 (p < 0,001), 48 (p < 0,001) ja 60 (p < 0,001). Viikolla 72 FVC-arvon prosenttiosuus odotusarvosta heikkeni aloitusarvosta ≥ 10 prosenttia (idiopaattisen keuhkofibroosin kuolleisuusriskin raja-arvo) 20 prosentilla pirfenidonia saaneista potilaista. Lumelääkettä saaneilla vastaava luku oli 35 prosenttia (taulukko 2).

Taulukko 2 Luokittainen muutoksen arviointi lähtötilanteesta viikkoon 72 prosentteina ennakoituna FVC-arvosta tutkimuksessa PIPF-004		
	Pirfenidoni 2 403 mg/vrk (N = 174)	Lumelääke (N = 174)
≥ 10 % heikkenemä, kuolema tai keuhkosiirto	35 (20 %)	60 (34 %)
Alle 10 % heikkenemä	97 (56 %)	90 (52 %)
Ei heikkenemää (FVC:n muutos > 0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)

Vaikka PIPF-004-tutkimuksessa pirfenidonia ja lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä ei ollut eroja kuuden minuutin kävelytestin tuloksissa aloitus tilanteen ja viikon 72 tilanteen osalta esimääritetyn ANCOVA-luokittelun perusteella, *ad hoc* -analyysissä 37 prosentilla pirfenidonia saaneista potilaista kuuden minuutin kävelytestin aikana kuljettu matka lyheni ≥ 50 metriä. Lumelääkettä saaneilla vastaava luku oli 47 prosenttia.

PIPF-006-tutkimuksessa pirfenidonihoito (N = 171) ei vähentänyt huononemaa FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta aloitus tilanteesta ja viikon 72 tilanteen osalta lumelääkkeeseen

verrattuna (N = 173; p = 0,501). Pirfenidonihoito vähensi huononemaa FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta aloitusarvoon nähden myös viikoilla 24 (p < 0,001), 36 (p = 0,011) ja 48 (p = 0,005). Viikon 72 kohdalla FVC-arvon prosenttiosuus odotusarvosta heikkeni ≥ 10 prosenttia 23 prosentilla pirfenidonia saaneista potilaista ja 27 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista (taulukko 3).

Taulukko 3 Luokittainen muutoksen arviointi lähtötilanteesta viikkoon 72 prosentteina ennakoitusta FVC-arvosta tutkimuksessa PIPF-006		
	Pirfenidoni 2403 mg/vrk (N = 171)	Lumelääke (N = 173)
≥ 10 % heikkenemä, kuolema tai keuhkosiirto	39 (23 %)	46 (27 %)
Alle 10 % heikkenemä	88 (52 %)	89 (51 %)
Ei heikkenemää (FVC:n muutos > 0 %)	44 (26 %)	38 (22 %)

PIPF-006-tutkimuksessa kuuden minuutin kävelytestin aikana kuljetun matkan lyheneminen aloitustilanteen ja viikon 72 tilanteen osalta väheni merkittävästi lumelääkkeeseen verrattuna (p < 0,001, ANCOVA-luokittelu). Lisäksi PIPF-006-tutkimuksen *ad hoc* -analyysissä 33 prosentilla pirfenidonia saaneista potilaista kuuden minuutin kävelytestin aikana kuljettu matka lyheni ≥ 50 metriä. Lumelääkettä saaneilla potilailla vastaava luku oli 47 prosenttia.

PIPF-004- ja PIPF-006-tutkimuksissa eloonjäämistä koskevissa yhdistetyissä analyyseissä kuolleisuus pirfenidonia 2 403 mg päivässä saaneen ryhmän osalta oli 7,8 prosenttia. Lumelääkettä saaneiden ryhmässä vastaava luku oli 9,8 prosenttia (HR 0,77 [95 prosentin luottamusväli, 0,47–1,28]).

PIPF-016-tutkimuksessa pirfenidonia (2 403 mg/päivä) verrattiin lumelääkkeeseen. Lääkevalmistetta annettiin kolme kertaa päivässä 52 viikon ajan. Ensisijainen päätetapahtuma oli muutos FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta aloitusarvon ja viikon 52 arvon perusteella. Yhteensä 555 potilaan lähtötilanteen mediaani FVC-prosenttiosuus odotusarvosta oli 68 % (väli: 48–91 %) ja DL_{CO}-arvon kohdalla 42 % (väli: 27–170 %). Kahdella prosentilla potilaista FVC-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 50 % ja 21 prosentilla potilaista DL_{CO}-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 35 % lähtötilanteessa.

PIPF-016-tutkimuksessa huononema FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta viikolla 52 väheni merkittävästi pirfenidonia saaneilla potilailla (N = 278) lumelääkettä saaneisiin potilaisiin nähden (N = 277; p < 0,000001, luokittelu ANCOVA). Pirfenidonihoito vähensi merkittävästi huononemaa FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta aloitusarvoon nähden myös viikoilla 13 (p < 0,000001), 26 (p < 0,000001) ja 39 (p = 0,000002). Viikon 52 kohdalla 17 prosentilla pirfenidonia saaneista potilaista todettiin ≥ 10 prosentin heikkenemä ennakoitun FVC-arvon prosenttiosuudessa tai kuolema. Lumelääkettä saaneilla vastaava luku oli 32 prosenttia (taulukko 4).

Taulukko 4 Luokittainen muutoksen arviointi lähtötilanteesta viikkoon 52 prosentteina ennakoitusta FVC-arvosta tutkimuksessa PIPF-016		
	Pirfenidoni 2 403 mg/vrk (N = 278)	Lumelääke (N = 277)
≥ 10 % heikkenemä tai kuolema	46 (17 %)	88 (32 %)
Alle 10 % heikkenemä	169 (61 %)	162 (58 %)
Ei heikkenemää (FVC:n muutos > 0 %)	63 (23 %)	27 (10 %)

PIPF-016-tutkimuksessa kuuden minuutin kävelytestin aikana kuljetun matkan lyheneminen aloitustilanteen ja viikon 52 tilanteen osalta väheni merkittävästi pirfenidonia saaneilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna ($p = 0,036$, ANCOVA-luokittelu); 26 prosentilla pirfenidonia saaneista potilaista kuuden minuutin kävelytestin aikana kuljettu matka lyheni ≥ 50 metriä. Lumelääkettä saaneilla potilailla vastaava luku oli 36 prosenttia.

PIPF-016-, PIPF-004- ja PIPF-006-tutkimusten ennalta määritetyssä yhdistetyssä analyysissä 12 kuukauden kohdalla mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman esiintyvyys oli merkittävästi pienempi pirfenidonia 2 403 mg päivässä saaneessa ryhmässä (3,5 %; 22/623 potilasta) verrattuna lumelääkeryhmään (6,7 %; 42/624 potilasta), mikä merkitsee 48 prosentin vähenemistä mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman riskissä ensimmäisen 12 kuukauden aikana (HR 0,52 [95 prosentin luottamusväli, 0,31–0,87], $p = 0,0107$, log rank -testi).

Tutkimuksessa (SP3), johon osallistui japanilaisia potilaita, verrattiin 1 800 mg:n päivittäistä pirfenidoniannosta (vastaa PIPF-004- ja PIPF-006-tutkimusten 2 403 mg:n päiväannosta yhdysvaltalaisessa ja eurooppalaisessa potilasväestössä normaalipainotettuna) lumelääkkeeseen (N = 110 vs. N = 109). Pirfenidonihoito vähensi vitaalikapasiteetin keskimääräistä heikkenemistä merkittävästi viikolla 52 (ensisijainen päätetapahtuma) lumelääkkeeseen verrattuna ($-0,09 \pm 0,02$ l vs. $-0,16 \pm 0,02$ l, $p = 0,042$).

Idiopaattista keuhkofibroosia sairastavat potilaat, joilla on pitkälle edennyt keuhkojen vajaatoiminta

PIPF-004-, PIPF-006- ja PIPF-016-tutkimusten yhdistetyissä post-hoc-analyyseissa pitkälle edennyttä idiopaattista keuhkofibroosia sairastavassa potilasjoukossa ($n = 170$), jossa lähtötilanteen FVC-prosenttiosuus oli < 50 % ja/tai lähtötilanteen DL_{CO} -prosenttiosuus oli < 35 %, vuosittainen FVC-arvon alenema pirfenidonihoitoa saaneilla potilailla ($n = 90$) oli $-150,9$ ml verrattuna $-277,6$ ml:aan lumelääkettä saaneilla potilailla ($n = 80$).

MA29957-tutkimus oli tueksi tehty 52 viikon pituinen vaiheen IIb, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu kliininen monikeskustutkimus idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla, joilla oli pitkälle edennyt keuhkojen vajaatoiminta ($DL_{CO} < 40$ % odotusarvosta) ja suuri 3. asteen keuhkoverenpainetaudin riski. Tutkimuksessa 89:n pirfenidonimonoterapiaa saaneen potilaan FVC-arvon alenema oli samankaltainen kuin yhdistettyjen vaiheen 3 PIPF-004-, PIPF-006- ja PIPF-016-tutkimusten post-hoc-analyysin pirfenidonihoitoa saaneilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset pirfenidonia käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa idiopaattisessa keuhkofibroosissa (ks. Kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Kun pirfenidonikapseleita otetaan ruoan kanssa, C_{max} -arvo pienenee huomattavasti (50 prosenttia), ja myös AUC-arvo pienenee hieman verrattuna lääkevalmisteeseen otamiseen tyhjään mahaan. Kun terveille 50–66-vuotiaille aikuisille vapaaehtoisille annettiin 801 mg:n kerta-annos suun kautta ruoan kanssa, pirfenidonin imeytymisnopeus hidastui. Samalla AUC-arvo oli noin 80–85 prosenttia vastaavasta arvosta, kun lääkevalmiste otettiin paastotilassa. Bioekvivalenssi osoitettiin paastotilassa vertaamalla 801 mg:n tabletti kolmeen 267 mg:n kapseliin. Ruoan kanssa otettu 801 mg:n tabletti täytti AUC-mittausten perusteella bioekvivalenssikriteerit kapseleihin verrattuna, kun taas C_{max} -arvon 90 %:n luottamusvälit (108,26–125,60 %) ylittivät hieman tavanomaisen bioekvivalenssirajan ylärajan (90 prosentin luottamusväli 80,00 %–125,00 %). Ruoan vaikutus pirfenidonialtistukseen (AUC) oli

tabletti- ja kapselilääkemuodoilla yhdenmukainen. Paastotilaan verrattuna pirfenidonin C_{\max} -arvo pieneni, kun jompaakumpaa lääkemuotoa otettiin ruoan kanssa, pirfenidonitablettien kanssa hieman vähemmän (40 prosenttia) kuin pirfenidonikapseleiden kanssa (50 prosenttia). Lääkevalmisteen ottaminen ruoan kanssa vähensi myös haittavaikutusten (pahoinvointi ja huimaus) ilmenemistä verrattuna sen ottamiseen paastotilassa. Pirfenidone Vivanta suositellaan otettavaksi ruoan kanssa pahoinvoinnin ja huimauksen välttämiseksi.

Pirfenidonin absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole määritetty ihmisillä.

Jakautuminen

Pirfenidoni sitoutuu ihmisellä plasman proteiineihin, pääasiassa seerumin albumiiniin. Sitoutumisen keskiarvo vaihteli 50 ja 58 prosentin välillä kliinisissä tutkimuksissa havaituilla pitoisuuksilla (1–100 µg/ml). Suun kautta otetun lääkevalmisteen näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on keskimäärin noin 70 litraa, mikä viittaa siihen, että pirfenidoni jakautuu kudoksiin vain vähäisessä määrin.

Biotransformaatio

Noin 70–80 prosenttia pirfenidonista metaboloituu CYP1A2-entsyymien kautta, ja muut CYP-isoentsyymit, mukaan luettuina CYP2C9, 2C19, 2D6 sekä 2E1, osallistuvat vähäisemmässä määrin metaboliaan. *In vitro* -tiedot osoittavat jonkin verran pääasiallisen metaboliitin (5-karboksypirfenidoni) farmakologisesti oleellista aktiivisuutta pitoisuuksina, jotka ovat suurempia kuin idiopaattista keuhkofibroosia sairastavien potilaiden plasmassa todetut huippupitoisuudet. Tämä saattaa muodostua kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kliinisesti oleelliseksi, jos plasman 5-karboksy-pirfenidoni-aktiivisuus suurenee.

Eliminaatio

Suun kautta otetun pirfenidonin puhdistuma vaikuttaa kohtalaisesti kyllästyvältä. Eri annoksilla toteutetussa tutkimuksessa, jossa käytettiin toistuvia annoksia, terveille aikuisille annettiin 267–1 335 mg:n suuruisia annoksia kolme kertaa päivässä. Puhdistuma pieneni keskimäärin noin 25 prosenttia kolme kertaa päivässä annetulla 801 mg:n annoksella. Kun terveille aikuisille annettiin kerta-annos pirfenidonia, lopullisen eliminaation näennäinen puoliintumisaika oli keskimäärin 2,4 tuntia. Noin 80 prosenttia suun kautta otetusta pirfenidoniannoksesta erittyy virtsaan 24 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Valtaosa pirfenidonista erittyy 5-karboksy-pirfenidonimetaboliittina (> 95 prosenttia havaitusta määrästä), ja alle prosentti pirfenidonista erittyy virtsaan muuttumattomana.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Pirfenidonin ja 5-karboksy-pirfenidonimetaboliitin farmakokinetiikkaa vertailtiin keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pughin luokka B) sairastavilla potilailla ja henkilöillä, joiden maksa toimi normaalisti. Tulokset osoittivat, että keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla pirfenidonille altistuminen lisääntyi keskimäärin 60 prosenttia 801 mg:n suuruisen pirfenidonikertaannoksen jälkeen (3 x 267 mg:n kapseli). Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden osalta pirfenidonin käytössä on noudatettava varovaisuutta ja potilaita tulee seurata huolellisesti toksisuuden merkkien varalta, etenkin jos he ottavat samanaikaisesti jotakin tunnettua CYP1A2-entsyymien estäjää (ks. Kohdat 4.2 ja 4.4). Pirfenidone Vivantain käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa ja pitkälle edennyttä maksasairautta sairastavilla potilailla (ks. Kohdat 4.2 ja 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Pirfenidonin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja lievää tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna henkilöihin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Perusaine metaboloituu pääasiassa 5-karboksi-pirfenidoniksi. 5-karboksi-pirfenidonin $AUC_{0-\infty}$ (keskiarvo (keskihajonta)) oli merkittävästi suurempi keskivaikeaa (100 (26,3) $mg\cdot h/l$) ($p = 0,009$) ja vaikeaa (168 (67,4) $mg\cdot h/l$) ($p < 0,0001$) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien ryhmissä kuin ryhmässä, jossa munuaisten toiminta oli normaali (28,7 (4,99) $mg\cdot h/l$).

Munuaisten vajaatoiminnan ryhmä	Tilastotiedot	$AUC_{0-\infty}$ ($mg\cdot h/l$)	
		Pirfenidoni	5-karboksi-pirfenidoni
Normaali n = 6	Keskiarvo (keskihajonta)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Mediaani (25.–75.)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Lievä n = 6	Keskiarvo (keskihajonta)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	Mediaani (25.–75.)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Keskivaikea n = 6	Keskiarvo (keskihajonta)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	Mediaani (25.–75.)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Vaikea n = 6	Keskiarvo (keskihajonta)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	Mediaani (25.–75.)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

$AUC_{0-\infty}$ = pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala aikavälillä nollasta äärettömyyteen.

^a p-arvo normaaliin verrattuna = 1,00 (Bonferroni-korjattu parittainen vertailu)

^b p-arvo normaaliin verrattuna = 0,009 (Bonferroni-korjattu parittainen vertailu)

^c p-arvo normaaliin verrattuna < 0,0001 (Bonferroni-korjattu parittainen vertailu)

Jos potilaalla on keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, altistus 5-karboksi-pirfenidonille suurenee 3,5-kertaiseksi tai suuremmaksi. Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei voida sulkea pois metaboliitin kliinisesti oleellista farmakodynaamista aktiivisuutta. Annosta ei tarvitse muuttaa pirfenidonilla hoidettavilla potilailla, jotka sairastavat lievää munuaisten vajaatoimintaa. Pirfenidonia pitää käyttää varoen potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Pirfenidonin käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai pitkälle edennyt, dialyysia vaativa munuaissairaus (ks. Kohdat 4.2 ja 4.3).

Populaation farmakokineettiset analyysit neljästä tutkimuksesta, joihin osallistui terveitä koehenkilöitä tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita, sekä yhdestä tutkimuksesta, johon osallistui idiopaattista keuhkofibroosia sairastavia potilaita, osoittivat, ettei potilaan iällä, sukupuolella tai koolla ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta pirfenidonin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Toistuvan annoksen aiheuttamaa toksisuutta käsittelevissä tutkimuksissa hiirillä, rotilla ja koirilla havaittiin maksan painon lisääntymistä. Tähän liittyi usein myös maksan sentrilobulaarista hypertrofiaa. Tilan havaittiin korjaantuvan hoidon lopettamisen jälkeen. Maksakasvaimia havaittiin esiintyvän enemmän rotilla ja hiirillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa. Nämä maksahavainnot ovat yhdenmukaisia maksan mikrosomaalisen entsyymi-induktion kanssa, mutta tätä vaikutusta ei ole havaittu pirfenidonihoitoa saavilla ihmisillä. Näitä havaintoja ei pidetä merkittävänä ihmisten kannalta. Naarasrotilla havaittiin kohtukasvainten lisääntymistä tilastollisesti merkitsevässä määrin, kun rotille oli annettu 1 500 mg pirfenidonia painokiloa kohden päivässä. Tämä on 37-kertainen määrä lääkevalmistetta ihmisille annettavaan 2 403 mg:n päiväannokseen nähden. Mekanististen tutkimusten tulosten mukaan vaikuttaa siltä, että kohtukasvainten esiintyminen liittyy luultavasti krooniseen dopamiinivälitteiseen sukupuolihormonien epätasapainoon. Se puolestaan liittyy rottien laajittymiseen umpieritysmekanismiin, jollaista ihmisillä ei ole.

Lisääntymistoksisissa tutkimuksissa ei ilmennyt uroksen ja naaraan hedelmällisyyteen tai rotanpoikasten syntymänjälkeiseen kehitykseen liittyviä haitallisia vaikutuksia. Teratogeenisuutta ei havaittu rotilla (1 000 mg painokiloa kohti päivässä) tai kaneilla (300 mg painokiloa kohti päivässä). Eläimillä pirfenidoni ja/tai sen metaboliitit kulkeutuvat istukkaan, joten on mahdollista, että pirfenidonia ja/tai sen metaboliitteja kertyy lapsiveteen. Suuremmilla annoksilla (≥ 450 mg painokiloa kohti päivässä) rottien kiimakierto piteni ja epäsäännöllisiä kiertoja esiintyi enemmän. Suuret annokset ($\geq 1 000$ mg/kg/päivä) pidensivät rottien tiineysaikaa ja heikensivät sikiön elinkelpoisuutta. Imettäville rotilla tehtyjen tutkimusten mukaan pirfenidoni ja/tai sen metaboliitit erittyvät maitoon, joten on mahdollista, että pirfenidonia ja/tai sen metaboliitteja kertyy maitoon.

Vakiotutkimuksissa pirfenidonin ei havaittu vaikuttavan mutageenisesti tai geenitoksisesti, eikä se ollut mutageeninen UV-altistuksella tutkittaessa. UV-altistuksen avulla tutkittaessa pirfenidoni oli positiivinen fotoklastogeenisessa määrityksessä kiinankääpiöhamsterin keuhkosoluissa.

Valotoksisuutta ja ärsytystä havaittiin myös marsuilla, kun niille oli annettu pirfenidonia suun kautta ja kun ne oli altistettu UVA- ja UVB-säteilylle. Valotoksisten vaurioiden vakavuutta pienennettiin käyttämällä auringonsuojavoidetta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Selluloosa, mikrokiteinen
Kroskarmelloosinatrium
Hydroksipropyyliselluloosa
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi- osittain hydrolysoitu (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 4000 (E1521)
Talkki (E553b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

267 mg tabletit ja 801 mg tabletit

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Purkkipakkaukset:

Pakkaus koot

267 mg kalvopäällysteiset tabletit

1 HDPE-pullo, joka sisältää 90 kalvopäällysteistä tablettia

2 HDPE-pulloa, joista jokainen sisältää 90 kalvopäällysteistä tablettia (yhteensä 180 kalvopäällysteistä tablettia)

801 mg kalvopäällysteiset tabletit

1 HDPE-pullo, joka sisältää 90 kalvopäällysteistä tablettia

Läpipainopakkaus: PVC/Aclar-alumiinikalvoläpipainopakkaus

Pakkaus koot

267 mg kalvopäällysteiset tabletit

1 läpipainoliuskka, jossa on 21 kalvopäällysteistä tablettia (yhteensä 21 tablettia)

2 läpipainoliuskkaa, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia (yhteensä 42 tablettia)

4 läpipainoliuskkaa, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia (yhteensä 84 tablettia)

8 läpipainoliuskkaa, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia (yhteensä 168 tablettia)

Yksittäispakattu läpipainopakkaus: 63 x 1 ja 252 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakatuissa läpipainopakkausissa

Kahden viikon aloituspakkaus: monipakkaus, jossa yhteensä on 63 kalvopäällysteistä tablettia (toisessa pakkauksessa on 21 tablettia ja toisessa 2 x 21 tablettia).

Ylläpitohoitopakkaus: monipakkaus, jossa yhteensä on 252 kalvopäällysteistä tablettia (kolme pakkausta, joista kukin sisältää 4 x 21 tablettia).

801 mg kalvopäällysteiset tabletit

4 läpipainoliuskkaa, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia (yhteensä 84 tablettia)

Yksittäispakattu läpipainopakkaus: 84 x 1 kalvopäällysteistä tablettia on saatavana yksittäispakatussa läpipainopakkausissa.

Ylläpitohoitopakkaus: monipakkaus, jossa yhteensä on 252 kalvopäällysteistä tablettia (kolme pakkausta, joista kukin sisältää 4 x 21 tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Vivanta Generics s.r.o.
Třtinová 260/1, Čakovice
196 00 Praha 9
Tšekki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

267 mg: 39604
801 mg: 39605

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.12.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.02.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pirfenidone Vivanta 267 mg filmdragerad tablett

Pirfenidone Vivanta 801 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 267 mg pirfenidon.

Varje filmdragerad tablett innehåller 801 mg pirfenidon.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Vita, ovala, filmdragerade tabletter (ca 13 mm längd och 6 mm bredd) präglade med "M" på ena sidan och "PF1" på andra sidan.

Vita, ovala, filmdragerade tabletter (ca 20 mm längd och 9 mm bredd) präglade med "M" på ena sidan och "PF3" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pirfenidone Vivanta är indicerat till vuxna patienter för behandling av idiopatisk lungfibros (IPF).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Pirfenidone Vivanta ska sättas in och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av IPF.

Dosering

Vuxna

När behandling inleds ska den dagliga dosen under en 14-dagarsperiod titreras upp till den dagliga rekommenderade dosen på 2403 mg/dag enligt följande:

- Dag 1 till och med dag 7: en dos av 267 mg administrerat tre gånger dagligen (801 mg/dag).
- Dag 8 till och med dag 14: en dos av 534 mg administrerat tre gånger dagligen (1 602 mg/dag).
- Från och med dag 15: en dos av 801 mg administrerat tre gånger dagligen (2 403 mg/dag).

Den rekommenderade dagliga dosen av Pirfenidone Vivanta är 801 mg tre gånger dagligen tillsammans med föda, totalt 2 403 mg/dag.

Doser överstigande 2 403 mg/dag rekommenderas inte till några patienter (se avsnitt 4.9).

Patienter som missar behandlingen med Pirfenidone Vivanta under 14 dagar i följd eller längre, ska återigen starta behandlingen med den inledande 2 veckor långa upptitreringen till rekommenderad daglig dos.

Om behandlingen varit avbruten under kortare tid än 14 dagar kan dosen återupptas med den tidigare rekommenderade dagliga dosen utan titrering.

Dosjusteringar och andra överväganden för säker användning

Gastrointestinala händelser: Patienter som inte tål behandlingen på grund av gastrointestinala biverkningar ska rekommenderas att ta läkemedlet tillsammans med föda. Om symtomen kvarstår kan pirfenidon-dosen sänkas till 267 mg – 534 mg två till tre gånger dagligen tillsammans med föda och därefter åter höjas till den rekommenderade dagliga dos som tolereras. Om symtomen kvarstår kan patienterna tillrådas att avbryta behandlingen under en till två veckor för att låta symtomen klinga av.

Fotosensitivitetsreaktion eller hudutslag: Patienter som får en lindrig till måttlig fotosensitivitetsreaktion eller hudutslag ska rekommenderas att använda solskyddsmedel dagligen och undvika solexponering (se avsnitt 4.4). Pirfenidon-dosen kan sänkas till 801 mg varje dag (267 mg tre gånger dagligen). Om utslagen kvarstår efter sju dagar ska behandlingen med Pirfenidone avbrytas under 15 dagar. Därefter höjs dosen åter på samma sätt som under dosökningsperioden upp till rekommenderad daglig dos.

Patienter som får en svår fotosensitivitetsreaktion eller svåra utslag ska instrueras att avbryta medicineringen och rådgöra med läkare (se avsnitt 4.4). Så snart utslagen försvunnit kan behandlingen med Pirfenidone fortsätta och dosen höjas upp till full dos enligt läkarens bedömning.

Leverfunktion: Om ALAT- och/eller ASAT-värdena (alanin- och/eller aspartataminotransferas) stiger avsevärt, med eller utan förhöjt bilirubinvärde, ska pirfenidon-dosen justeras eller behandlingen avbrytas enligt riktlinjerna i avsnitt 4.4.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering behövs för patienter 65 år eller äldre (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (dvs. Child-Pugh klass A och B). Eftersom plasmanivåerna av pirfenidon kan vara förhöjda hos vissa individer med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion ska försiktighet emellertid iaktas vid behandling med Pirfenidone Vivanta till denna patientgrupp. Pirfenidone Vivanta ska inte användas hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion eller terminal leversjukdom (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt nedsatt njurfunktion. Pirfenidone Vivanta ska användas med försiktighet hos patienter med måttligt (kreatininclearance 30-50 ml/min) nedsatt njurfunktion. Pirfenidone Vivanta ska inte ges till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller terminal njursjukdom som kräver dialys (se avsnitten 4.3 och 5.2).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Pirfenidone Vivanta för en pediatrik population på indikationen IPF.

Administreringssätt

Pirfenidone Vivanta är endast avsedd för oral användning. Tablets ska sväljas hel tillsammans med vatten och intas med föda för att minska risken för illamående och yrsel (se avsnitten 4.8 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Utveckling av angioödem vid tidigare användning av pirfenidon (se avsnitt 4.4).
- Samtidig användning av fluvoxamin (se avsnitt 4.5).
- Allvarligt nedsatt leverfunktion eller terminal leversjukdom (se avsnitten 4.2 och 4.4).
- Allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller terminal njursjukdom som kräver dialys (se avsnitten 4.2 och 5.2).

4.4 Varningar och försiktighet

Leverfunktion

Förhöjda transaminaser har rapporterats som vanligt förekommande hos patienter som behandlats med Pirfenidone Vivanta. Leverfunktionsprover (ALAT, ASAT och bilirubin) skall tas innan behandlingen med Pirfenidone Vivanta påbörjas och därefter varje månad under de första sex månaderna och därefter var tredje månad (se avsnitt 4.8).

Om patientens aminotransferasvärden ökar > 3 till < 5 x ULN utan ökning av bilirubin och utan symtom och tecken på läkemedelsinducerad leverskada, när behandling med Pirfenidone Vivanta har inletts, ska andra orsaker uteslutas och patienten noggrant övervakas. Utsättning av andra läkemedel som kan ge upphov till leverskada bör övervägas. Om så är kliniskt lämpligt ska dosen av pirfenidon minskas eller behandlingen avbrytas. Så snart leverfunktionsproverna ligger inom normalgränserna kan pirfenidon-dosen åter höjas till den rekommenderade dagliga dosen om detta tolereras.

Läkemedelsinducerad leverskada

I mindre vanliga fall var förhöjningar av ASAT och ALAT förknippade med en samtidig förhöjning av bilirubin. Fall av kliniskt allvarlig läkemedelsinducerad leverskada inklusive isolerade fall med dödlig utgång har rapporterats efter godkännandet (se avsnitt 4.8).

I tillägg till den rekommenderade regelbundna kontrollen av leverfunktionsprover bör dessutom klinisk utvärdering och leverfunktionsprover tas omgående hos patienter som rapporterar symtom som kan indikera en leverskada. Detta inkluderar trötthet, anorexi, obehag i höger övre del av buken, mörk urin eller gulsot.

Om patientens aminotransferasvärden ökar > 3 till < 5 x ULN och patienten samtidigt uppvisar hyperbilirubinemi eller kliniska tecken eller symtom som tyder på leverskada ska behandlingen med Pirfenidone Vivanta avbrytas permanent och inte återupptas.

Om patientens aminotransferasvärden ökar till ≥ 5 x ULN ska behandlingen med pirfenidon avbrytas permanent och inte återupptas.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (dvs. Child-Pugh klass B) ökade exponeringen för pirfenidon med 60 %. Pirfenidone Vivanta bör användas med försiktighet hos patienter med redan nedsatt leverfunktion av lindrig till måttlig grad (dvs. Child-Pugh klass A och B) med tanke på risken för ökad pirfenidon-exponering. Patienterna ska övervakas noggrant avseende tecken på toxicitet, i synnerhet om de samtidigt tar en känd CYP1A2-hämmare (se avsnitten 4.5 och 5.2). Pirfenidone Vivanta har inte studerats på personer med allvarligt nedsatt leverfunktion och Pirfenidone Vivanta får inte ges till patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Fotosensitivetsreaktion och hudutslag

Exponering för direkt solljus (även sollampor) bör undvikas eller minimeras under behandling med Pirfenidone Vivanta. Patienterna ska instrueras att använda solskyddsmedel dagligen, bära kläder som skyddar mot solen och undvika andra läkemedel som man vet kan orsaka fotosensitivitet. Patienterna ska instrueras att rapportera symtom på fotosensitivitet och hudutslag till sin läkare. Svåra fotosensitivetsreaktioner är ovanliga. Dosjusteringar eller tillfälligt behandlingsavbrott kan behövas i fall av lätt till svår fotosensitivetsreaktion eller hudutslag (se avsnitt 4.2).

Svåra hudreaktioner

Stevens-Johnson syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), som kan vara livshotande eller dödlig, har rapporterats efter godkännandet i samband med behandling med Pirfenidone Vivanta. Om tecken och symtom uppstår som kan tyda på denna typ av reaktioner ska Pirfenidone Vivanta omedelbart sättas ut. Om patienten har utvecklat SJS eller TEN vid behandling med Pirfenidone Vivanta så ska Pirfenidone Vivanta inte återinsättas och behandlingen ska avbrytas permanent.

Angioödem/Anafylaxi

Vid användning av pirfenidon efter marknadsintroduktionen har rapporter samlats in om angioödem (några allvarliga), såsom svullnad av ansikte, läppar och/eller tunga, som kan vara förenat med andningssvårigheter eller väsande. Rapporter om anafylaxi har också samlats in. Patienter som utvecklar tecken eller symtom på angioödem eller allvarliga allergiska reaktioner efter administrering av Pirfenidone Vivanta bör därför avsluta behandlingen omedelbart. Patienter med angioödem eller allvarliga allergiska reaktioner ska behandlas i enlighet med standardbehandling. Pirfenidone Vivanta får inte användas av patienter som tidigare har utvecklat angioödem eller överkänslighet till följd av användning av Pirfenidone Vivanta (se avsnitt 4.3).

Yrsel

Yrsel har rapporterats hos patienter som tar pirfenidon. Patienterna bör därför veta hur de reagerar på detta läkemedel innan de deltar i aktiviteter som kräver psykisk uppmärksamhet eller koordination (se avsnitt 4.7). För de flesta patienter som i kliniska studier drabbades av yrsel hände detta vid endast ett enstaka tillfälle och i de flesta fall försvann yrseln spontant. Mediandurationen var 22 dagar. Om yrseln inte klingar av eller om den blir värre kan dosjustering eller till och med avbrytande av behandlingen med Pirfenidone Vivanta vara motiverat.

Trötthet

Trötthet har rapporterats hos patienter som tar Pirfenidone Vivanta. Patienterna bör därför veta hur de reagerar på detta läkemedel innan de deltar i aktiviteter som kräver psykisk uppmärksamhet eller koordination (se avsnitt 4.7).

Viktnedgång

Viktnedgång har rapporterats hos patienter som behandlas med Pirfenidone Vivanta (se avsnitt 4.8). Läkaren bör kontrollera patientens vikt och i lämpliga fall uppmuntra till ökat kaloriintag om viktnedgången bedöms ha klinisk signifikans.

Hyponatremi

Hyponatremi har rapporterats hos patienter som behandlats med pirfenidon (se avsnitt 4.8). Eftersom symtomen på hyponatremi kan vara subtila och maskerade av co-morbida tillstånd rekommenderas regelbunden monitorering av relevanta laboratorievärden. Särskilt i närvaro av tecken på påverkan och symtom som illamående, huvudvärk eller yrsel.

Hjälpämne

Pirfenidone Vivanta innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ungefär 70-80 % av pirfenidonet metaboliseras via CYP1A2 med smärre bidrag från andra CYP-isoenzymmer som CYP2C9, 2C19, 2D6 och 2E1.

Grapefruktjuice bör inte intas under behandling med pirfenidon då det hämmar CYP1A2.

Fluvoxamin och CYP1A2-hämmare

I en fas 1-studie där man samtidigt administrerade pirfenidon och fluvoxamin (en stark CYP1A2-hämmare med hämmande effekt på andra CYP-isoenzymmer (CYP2C9, 2C19, och 2D6)) resulterade detta i en fyrfaldig ökning av exponeringen för pirfenidon hos icke-rökare.

Pirfenidone Vivanta är kontraindicerat till patienter vid samtidig användning av fluvoxamin (se avsnitt 4.3). Fluvoxaminbehandling ska avbrytas innan Pirfenidone Vivanta-behandling påbörjas och undvikas under Pirfenidone Vivanta-behandling på grund av sänkt clearance av pirfenidon. Andra behandlingar som hämmar både CYP1A2 och ett eller flera andra CYP-isoenzymmer som är involverade i pirfenidons metabolism (t.ex. CYP2C9, 2C19 och 2D6) bör undvikas under pirfenidonbehandling.

In vitro och in vivo extrapolering tyder på att starka och selektiva hämmare av CYP1A2 (t.ex. enoxacin) har potential att öka exponeringen för pirfenidon ungefär 2 till 4 gånger. Om samtidig behandling av Pirfenidone Vivanta och starka och selektiva hämmare av CYP1A2 ej kan undvikas, ska pirfenidon-dosen minskas till 801 mg dagligen (267 mg, tre gånger dagligen). Patienter bör monitoreras noggrant för uppkomst av biverkningar kopplade till behandling med Pirfenidone Vivanta. Avbryt behandling med Esberiet om nödvändigt (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Samtidig administrering av Pirfenidone Vivanta och 750 mg ciprofloxacin (en medelstark CYP1A2-hämmare) ökade exponeringen av pirfenidon med 81 %. Om ciprofloxacin doserat 750 mg två gånger dagligen ej kan undvikas, ska pirfenidon-dosen minskas till 1602 mg dagligen (534 tre gånger dagligen). Pirfenidone Vivanta ska användas med försiktighet när ciprofloxacin ges med en dos 250 mg eller 500 mg en eller två gånger dagligen.

Pirfenidone Vivanta bör användas med försiktighet hos patienter som behandlas med andra medelstarka hämmare av CYP1A2 (t.ex. amiodaron, propafenon).

Särskild försiktighet bör också iaktas om CYP1A2-hämmare används samtidigt som kraftfulla hämmare av ett eller flera CYP-isoenzymmer som är involverade i pirfenidons metabolism, såsom CYP2C9 (t.ex. amiodaron, flukonazol), 2C19 (t.ex. kloramfenikol) och 2D6 (t.ex. fluoxetin, paroxetin).

Cigarettökning och CYP1A2-inducerare

En fas 1-interaktionsstudie utvärderade effekten av cigarettökning (CYP1A2-inducerare) på farmakokinetiken för pirfenidon. Exponeringen för pirfenidon hos rökare var 50 % av den hos icke-rökare. Rökning kan inducera produktion av leverenzymmer och därmed öka läkemedlets clearance och minska exponeringen. Samtidig användning av kraftiga CYP1A2-inducerare, inklusive rökning, bör undvikas under Pirfenidone Vivanta-behandling på grund av det observerade sambandet mellan cigarettökningen och dess potential att inducera CYP1A2. Patienterna bör uppmuntras att sluta använda starka CYP1A2-inducerare och inte röka före och under behandling med pirfenidon.

När det gäller måttliga CYP1A2-inducerare (t.ex. omeprazol) kan samtidig användning i teorin göra att pirfenidonnivån i plasma sänks.

Samtidig administrering av läkemedel som är kraftiga inducerare av både CYP1A2 och de övriga CYP-isoenzymerna som är involverade i pirfenidons metabolism (t.ex. rifampicin) kan ge betydligt lägre pirfenidonnivåer i plasma. Dessa läkemedel bör om möjligt alltid undvikas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data om användning av pirfenidon till gravida kvinnor. Hos djur överförs pirfenidon och/eller dess metaboliter via placenta vilket medför en risk för ackumulering av pirfenidon och/eller dess metaboliter i fostervattnet.

Vid höga doser ($\geq 1\ 000$ mg/kg/dag) såg man förlängd gestationstid och sämre livsduglighet hos fostren hos råttor.

Som en försiktighetsåtgärd bör Pirfenidone Vivanta undvikas under graviditet.

Amning

Det är okänt om pirfenidon eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Tillgängliga farmakokinetiska uppgifter från djur har visat att pirfenidon och/eller dess metaboliter utsöndras i mjölk vilket medför en risk för ackumulering av pirfenidon och/eller dess metaboliter i mjölk (se avsnitt 5.3). En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Pirfenidone Vivanta, efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med Pirfenidone Vivanta-behandlingen för kvinnan.

Fertilitet

Vid prekliniska studier sågs inga negativa effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pirfenidone Vivanta kan orsaka yrsel och trötthet som kan ha en måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, därför ska patienter iaktta försiktighet vid framförande av fordon eller användning av maskiner om de upplever dessa symtom.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekvent rapporterade biverkningarna vid kliniska studier av pirfenidon i dosen 2 403 mg/dag jämfört med placebo var illamående (32,4 % resp. 12,2 %), hudutslag (26,2 % resp. 7,7 %), diarré (18,8 % resp. 14,4 %), trötthet (18,5 % resp. 10,4 %), dyspepsi (16,1 % resp. 5,0 %), minskad aptit (20,7 % resp. 8,0 %), huvudvärk (10,1 % resp. 7,7 %) och fotosensitivitetsreaktion (9,3 % resp. 1,1 %).

Tabell över biverkningar

Säkerheten hos pirfenidon har utvärderats i kliniska studier där 1 650 frivilliga personer och patienter deltog. Mer än 170 patienter har undersökts i öppna studier i mer än fem år och vissa i upp till 10 år.

Tabell 1 visar de biverkningar som rapporterats i tre poolade pivotala fas 3-studier till en frekvens av $\geq 2\%$ hos 623 patienter som fick pirfenidon i den rekommenderade dosen om 2 403 mg/dag.

Biverkningar rapporterade efter marknadsföring visas också i tabell 1. Biverkningarna anges indelade efter organsystemklass. Inom varje frekvensgrupp (mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$)), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data), presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar enligt organsystemklass och MedDRA-frekvens	
Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	Övre luftvägsinfektion
Vanliga	Uinvägsinfektion
Blodet och lymfsystemet	
Mindre vanliga	Agranulocytos ¹
Immunsystemet	
Mindre vanliga	Angioödem ¹
Ingen känd frekvens	Anafylaxi ¹
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Viktninskning, minskad aptit
Mindre vanliga	Hyponatremi ¹
Psykiska störningar	
Mycket vanliga	Sömnsvårigheter
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk, yrsel
Vanliga	Sömnighet, smakrubbingar, letargi
Blodkärl	
Vanliga	Blodvallningar
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga	Dyspné, hosta
Vanliga	Slemhosta
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Dyspepsi, illamående, diarré, gastroesofageal reflux, kräkningar, förstoppning,
Vanliga	Spänd buk, obehagskänslor i buken, magsmärtor, smärtor i bukens övre del, magbesvär, gastrit, flatulens
Lever och gallvägar	
Vanliga	Förhöjt ALAT, förhöjt ASAT, förhöjt glutamyltransferas
Mindre vanliga	Förhöjning av totalt serumbilirubin i kombination med ökning av ALAT och ASAT ¹ ; läkemedelsinducerad leverskada ²
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Hudutslag
Vanliga	Fotosensitivitetsreaktion, klåda, erytem, torr hud, erytematösa utslag, makulära utslag, kliande utslag
Ingen känd frekvens	Stevens-Johnson syndrom ¹ ; toxisk epidermal nekrolys ¹
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	Ledvärk
Vanliga	Muskelvärk
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Trötthet
Vanliga	Asteni, icke-kardiell bröstsmärta

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Vanliga	Solskador

1. Identifierats vid uppföljning efter marknadsföringsgodkännande
2. Fall av allvarlig läkemedelsinducerad leverskada, inklusive rapporter om fall med dödlig utgång har identifierats genom uppföljning efter marknadsföringsgodkännande (se avsnitt 4.3, 4.4)

Exponeringsanpassade analyser av poolade kliniska prövningar med IPF bekräftade att säkerhets- och tolerabilitetsprofilen för pirfenidon hos IPF-patienter med avancerad sjukdom (n=366) överensstämmer med den som fastställts hos IPF-patienter med icke avancerad sjukdom (n=942).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Minskad aptit

Under de pivotala kliniska studierna var fall med minskad aptit hanterbara och generellt inte associerade med signifikanta följdillstånd. I mindre vanliga fall var minskad aptit associerad med signifikant viktminskning och krävde medicinsk intervention.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns begränsade erfarenheter av överdosering. Multipla doser av pirfenidon upp till en total dos på 4 806 mg/dag administrerades som sex 267 mg-kapslar tre gånger dagligen till friska vuxna frivilliga under en 12-dagars dosökningsperiod. Biverkningarna var lindriga, övergående och i överensstämmelse med de oftast rapporterade biverkningarna för pirfenidon.

Vid misstänkt överdosering bör stödjande medicinsk vård ges med kontroller av vitala tecken och noggrann observation av patientens kliniska status.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, övriga immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AX05.

Pirfenidons verkningsmekanism är inte helt klarlagd. Befintliga data tyder dock på att pirfenidon har både antifibrotiska och antiinflammatoriska egenskaper i olika *in vitro*-system och djurmodeller av lungfibros (bleomycin- och transplantationsinducerad fibros).

IPF är en kronisk fibrotisk och inflammatorisk lungsjukdom som påverkas av syntes och frisättning av proinflammatoriska cytokiner som tumörnekrosfaktor alfa (TNF- α) och interleukin-1-beta (IL-1 β).

Pirfenidon har visat sig minska ackumuleringen av inflammatoriska celler som svar på olika stimuli.

Pirfenidon dämpar fibroblastproliferation, produktion av fibrosassocierade proteiner och cytokiner och den ökade biosyntes och ackumulering av extracellulär matrix som är ett svar på cytokintillväxtfaktorer som TGF- β (transforming growth factor beta) och PDGF (platelet-derived growth factor).

Klinisk effekt

Den kliniska effekten av pirfenidon har studerats i fyra multicenter-, randomiserade, dubbelblinda och placebokontrollerade fas 3-studier av patienter med IPF. Tre av dessa fas 3-studier (PIPF-004, PIPF-006 och PIPF-016) var multinationella medan en (SP3) utfördes i Japan.

I PIPF-004 och PIPF-006 jämfördes behandling med pirfenidon 2 403 mg/dag med placebo. Studierna var i det närmaste identiskt utformade med några få undantag, däribland en grupp som fick en medelhög dos (1 197 mg/dag) i PIPF-004. I båda studierna gavs läkemedlet tre gånger dagligen under minst 72 veckor.

Primärt effektmått i båda studierna var förändringen från utgångsläget till vecka 72 av procent av förväntad forcerad vitalkapacitet (FVC). I den kombinerade populationen för PIPF-004 och PIPF-006 som behandlats med dosen 2 403 mg/dag med totalt 692 patienter, var värdena för medianprocenten av förväntad FVC vid utgångsläget 73,9 % i pirfenidongruppen och 72,0 % i placebogruppen (intervall: 50-123 % respektive 48-138 %), och medianprocenten av förväntad diffusionskapacitet för kolmonoxid (DL_{CO}) var 45,1 % i pirfenidongruppen och 45,6 % i placebogruppen (intervall: 25-81 % respektive 21-94 %). I PIPF-004 hade 2,4 % i pirfenidongruppen och 2,1 % i placebogruppen procent av förväntad FVC under 50 % och/eller procent av förväntad DL_{CO} under 35 % vid utgångsläget. I PIPF-006 hade 1,0 % i pirfenidongruppen och 1,4 % i placebogruppen procent av förväntad FVC under 50 % och/eller procent av förväntad DL_{CO} under 35 % vid utgångsläget.

I studie PIPF-004 var försämringen av procent av förväntad FVC från utgångsläget till vecka 72 signifikant mindre hos patienter som fick pirfenidon (n = 174) än hos patienter som fick placebo (n = 174, p = 0,001, kovariansanalys). Behandling med pirfenidon minskade också signifikant försämringen av procent av förväntad FVC från utgångsläget till vecka 24 (p = 0,014), vecka 36 (p < 0,001), vecka 48 (p < 0,001) och vecka 60 (p < 0,001). Vid vecka 72 såg man en försämring av procent av förväntad FVC från utgångsläget på ≥ 10 % (ett tröskelvärde indikativt för mortalitetsrisken vid IPF) hos 20% av patienterna som fick pirfenidon mot 35 % av patienterna som fick placebo (tabell 2).

Tabell 2 Bedömning av förändringen från baslinjen till vecka 72 i procent av förväntad FVC i studien PIPF-004		
	Pirfenidon 2 403 mg/dag (N = 174)	Placebo (N = 174)
Försämring på ≥ 10 % eller död eller lungtransplantation	35 (20%)	60 (34%)
Försämring på mindre än 10 %	97 (56%)	90 (52%)
Ingen försämring (FVC-förändring >0 %)	42 (24%)	24 (14%)

Man såg ingen skillnad mellan patienter som fick pirfenidon respektive placebo avseende förändring från utgångsläget till vecka 72 för den sträcka som avverkades under ett 6 minuters gångtest (6MWT) enligt förbestämd kovariansanalys. Dock visades vid en *ad hoc*-analys att sträckan vid 6MWT minskade med ≥ 50 m hos 37 % av patienterna som fick pirfenidon jämfört med 47 % av patienterna som fick placebo i PIPF-004.

I studien PIPF-006 hade behandling med pirfenidon (n = 171) ingen effekt på försämringen av procent av förväntad FVC från utgångsläget till vecka 72 jämfört med placebo (n = 173, p = 0,501).

Behandling med pirfenidon minskade dock försämringen av procent av förväntad FVC från utgångsläget till vecka 24 ($p < 0,001$), vecka 36 ($p = 0,011$) och vecka 48 ($p = 0,005$). Vid vecka 72 sågs en minskning av FVC på $\geq 10\%$ hos 23 % av patienterna som fick pirfenidon och hos 27 % av patienterna som fick placebo (tabell 3).

Tabell 3 Bedömning av förändringen från baslinjen till vecka 72 i procent av förväntad FVC studien PIPF-006		
	Pirfenidon 2 403 mg/dag (N = 171)	Placebo (N = 173)
Försämring på $\geq 10\%$ eller död eller lungtransplantation	39 (23 %)	46 (27 %)
Försämring på mindre än 10 %	88 (52 %)	89 (51 %)
Ingen försämring (FVC-förändring $> 0\%$)	44 (26 %)	38 (22 %)

Förkortningen av gångsträckan vid 6MWT från utgångsläget till vecka 72 var signifikant mindre vid jämförelse med placebo i studie PIPF-006 ($p < 0,001$), kovariansanalys). Dessutom sågs i en ad hoc-analys att sträckan vid 6MWT minskade med ≥ 50 m hos 33 % av patienterna som fick pirfenidon jämfört med hos 47 % av patienterna som fick placebo i PIPF-006.

I en sammanslagen analys av överlevnaden i PIPF-004 och PIPF-006 var mortaliteten i gruppen som fick pirfenidon 2 403 mg/dag 7,8 % medan den i placebogruppen var 9,8 % (HR 0,77 (95 % KI, 0,47–1,28)).

PIPF-016 jämförde behandlingen med pirfenidon 2 403 mg/dag med placebo. Behandlingen administrerades tre gånger dagligen i 52 veckor. Det primära effektmåttet var förändringen från utgångsläget till vecka 52 i procent av förväntad FVC. Hos totalt 555 patienter var medianprocenten av förväntad FVC och % DL_{CO} (diffusionskapacitet för kolmonoxid) 68 % (område: 48–91 %) respektive 42 % vid utgångsläget (område: 27–170 %). Hos två procent av patienterna var procenten av förväntad FVC under 50 % och hos 21 % av patienterna var procenten av förväntad DL_{CO} under 35 % vid utgångsläget.

I studie PIPF-016 minskade signifikant försämringen av procent av förväntad FVC från utgångsläget vid vecka 52 i behandlingen hos patienter som fick pirfenidon (N=278) jämfört med patienter som fick placebo (N=277; $p < 0,000001$, kovariansanalys). Behandlingen med pirfenidon minskade också signifikant försämringen av procent av förväntad FVC från utgångsläget vid vecka 13 ($p < 0,000001$), 26 ($p < 0,000001$) och 39 ($p = 0,000002$). Vid vecka 52 sågs en försämring från utgångsläget i procent av förväntad FVC på $\geq 10\%$ eller dödsfall hos 17 % av patienterna som fick pirfenidon jämfört med 32 % som fick placebo (tabell 4).

Tabell 4 Bedömning av förändringen från baslinjen till vecka 52 i procent av förväntad FVC i studien PIPF-016		
	Pirfenidon 2,403 mg/dag (N = 278)	Placebo (N = 277)
Försämring på $\geq 10\%$ eller död	46 (17%)	88 (32%)
Försämring på mindre än 10 %	169 (61%)	162 (58%)
Ingen försämring (FVC-förändring $> 0\%$)	63 (23%)	27 (10%)

Minskningen av gångsträckan som avverkats under en 6MWT från utgångsläget till vecka 52 minskade signifikant hos patienter som fick pirfenidon jämfört med patienter som fick placebo i PIPF-016 ($p = 0,036$, kovariansanalys); 26 % av patienterna som fick pirfenidon visade en minskning på ≥ 50 m i 6MWT-sträckan jämfört med 36 % av patienterna som fick placebo.

I en i förväg specificerad poolad analys av studierna PIPF-016, PIPF-004 och PIPF-006 vid månad 12, var totalmortaliteten signifikant lägre i gruppen som fick pirfenidon 2 403 mg/dag (3,5 %, 22 av 623 patienter) jämfört med placebo (6,7 %, 42 av 624 patienter), vilket resulterade i en 48 % minskning av risken för totalmortalitet inom de första 12 månaderna (HR 0,52 [95 % CI, 0,31–0,87], $p=0,0107$, logg-rank-test).

I studien (SP3), som utfördes på japanska patienter, jämfördes pirfenidon 1 800 mg/dag (vilket är jämförbart med 2 403 mg/dag i de amerikanska och europeiska populationerna i PIPF-004/006 efter viktbaserad omräkning) med placebo ($n = 110$ respektive $n = 109$). Behandling med pirfenidon minskade signifikant den genomsnittliga försämringen av vitalkapaciteten (VC) vid vecka 52 (primärt effektmått) jämfört med placebo ($-0,09 \pm 0,02$ respektive $-0,16 \pm 0,02$, $p = 0,042$).

IPF-patienter med avancerad försämring av lungfunktionen

I poolade efterhandsanalyser av studierna PIPF-004, PIPF-006 och PIPF-016 i populationen med avancerad IPF ($n = 170$) med FVC < 50 % vid utgångsläget och/eller DLco < 35 % vid utgångsläget, var den årliga försämringen av FVC hos patienter som fick pirfenidon ($n=90$) -150.9 ml jämfört med -277.6 ml för patienter som fick placebo ($n=80$).

I MA29957, en supporterande 52-veckors fas IIb, multicenter, randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad klinisk prövning hos IPF-patienter med avancerad försämring av lungfunktionen (DLco < 40 % av förväntat) och med hög risk av pulmonell hypertension grad 3, hade 89 patienter som behandlats med pirfenidon monoterapi en liknande försämring av FVC som pirfenidon-behandlade patienter i efterhandsanalysen av de poolade fas 3-prövningarna PIPF-004, PIPF-006 och PIPF-016.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för pirfenidon, för alla undergrupper av den pediatrika populationen för indikationen IPF (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

När pirfenidon kapslar tas tillsammans med föda resulterar detta i en kraftig minskning av C_{max} (med 50 %) och en mindre effekt på AUC (area under kurvan) jämfört med när det tas fastande. Efter oral administrering av en singeldos på 801 mg till friska, äldre frivilliga (50–66 år) i samband med födointag sjönk absorptionshastigheten för pirfenidon. AUC vid födointag var ungefär 80–85 % av AUC vid fasta. Bioekvivalens visades i fastande tillstånd när en 801 mg tablett jämfördes med tre 267 mg kapslar. Vid icke-fastande tillstånd mötte 801 mg tablettens bioekvivalenskriterierna baserat på AUC-mätningarna jämfört med kapslarna medan det 90%-iga konfidensintervallet för C_{max} (108,26% - 125,60%) överskred den övre standardgränsen för bioekvivalens (90% KI: 80,00% - 125,00%) något. Effekten av föda på oralt pirfenidon AUC överensstämde mellan tablett- och kapselformuleringarna. Jämfört med vid fasta minskade C_{max} av pirfenidon för båda beredningsformerna tillsammans med föda. För pirfenidon tablett minskade C_{max} något mindre (med 40%) jämfört med pirfenidon kapslar (med 50%). Hos gruppen som intog föda sågs en lägre biverkningsincidens (illamående och yrsel) än hos gruppen som fastade. Rekommendationen är därför att pirfenidon tas tillsammans med föda för att minska biverkningar som illamående och yrsel.

Den absoluta biotillgängligheten för pirfenidon har inte fastställts hos människa.

Distribution

Pirfenidon binds till humana plasmaproteiner, huvudsakligen till serumalbumin. Total genomsnittlig bindning varierade från 50 % till 58 % vid de koncentrationer som undersökts i kliniska studier (1 till 100 µg/ml). Genomsnittlig skenbar distribueringsvolym vid steady-state efter oral administrering är ungefär 70 l, vilket tyder på att pirfenidon i ringa grad distribueras till vävnaderna.

Metabolism

Ungefär 70-80 % av pirfenidonet metaboliseras av CYP1A2 med smärre bidrag från andra CYP-isoenzymmer, som CYP2C9, 2C19, 2D6 och 2E1. *In vitro*-data indikerar viss farmakologiskt relevant verkan av den viktigaste metaboliten (5-karboxipirfenidon) vid koncentrationer överstigande maximala plasmakoncentrationer hos IPF-patienter. Detta kan bli kliniskt relevant hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion då plasmaexponeringen för 5-karboxipirfenidon ökar.

Eliminering

Oral clearance av pirfenidon verkar vara av måttlig mättnadsgrad. I en dosfinnande multipeldosstudie på friska äldre deltagare varierade doserna från 267 mg till 1 355 mg tre gånger dagligen. Genomsnittlig clearance sjönk med ungefär 25 % vid doser över 801 mg tre gånger dagligen. Efter administrering av en singeldos pirfenidon till friska äldre deltagare var den genomsnittliga skenbara halveringstiden för eliminering ungefär 2,4 timmar. Omkring 80 % av en oralt administrerad dos pirfenidon avlägsnas via urinen inom 24 timmar efter doseringen. Det mesta av pirfenidonet utsöndras som metaboliten 5-karboxipirfenidon (> 95 % av detta återvinns). Mindre än 1 % av pirfenidonet utsöndras i oförändrad form i urinen.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för pirfenidon och dess metabolit 5-karboxipirfenidon jämfördes hos personer med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) och personer med normal leverfunktion. Resultaten visade en genomsnittlig ökning av pirfenidonexponeringen med 60 % efter en singeldos pirfenidon om 801 mg (3 x 267 mg-kapsel) hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Pirfenidon bör användas med försiktighet hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion och patienterna ska övervakas noggrant avseende tecken på toxicitet, särskilt om de samtidigt tar en känd CYP1A2-hämmare (se avsnitten 4.2 och 4.4). Pirfenidon är kontraindicerat vid allvarligt nedsatt leverfunktion och terminal leversjukdom (se avsnitten 4.2 och 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för pirfenidon observerades hos patienter med lätt till allvarligt nedsatt njurfunktion i jämförelse med hos patienter med normal njurfunktion. Ursprungssubstansen bryts i huvudsak ner till 5-karboxipirfenidon. Genomsnittligt (SD) AUC_{0-∞} av 5-karboxipirfenidon var signifikant högre hos grupperna med måttligt (p = 0,009) och allvarligt (p < 0,0001) nedsatt njurfunktion än i gruppen med normal njurfunktion; 100 (26,3) mg•h/l respektive 168 (67,4) mg•h/l jämfört med 28,7 (4,99) mg•h/l.

Grupp med nedsatt njurfunktion	Statistik	AUC _{0-∞} (mg•h/l)	
		Pirfenidone	5-karboxypirfenidon
Normal n=6	Medelvärde (SD)	42.6 (17.9)	28.7 (4.99)
	Median (25:e–75:e)	42.0 (33.1–55.6)	30.8 (24.1–32.1)
Mild n=6	Medelvärde (SD)	59.1 (21.5)	49.3 ^a (14.6)
	Median (25:e–75:e)	51.6 (43.7–80.3)	43.0 (38.8–56.8)

Moderate n=6	Medelvärde (SD) Median (25:e–75:e)	63.5 (19.5) 66.7 (47.7–76.7)	100 ^b (26.3) 96.3 (75.2–123)
Severe n=6	Medelvärde (SD) Median (25:e–75:e)	46.7 (10.9) 49.4 (40.7–55.8)	168 ^c (67.4) 150 (123–248)

AUC_{0-∞} = arean under koncentrations-tid kurvan från tiden noll till oändlighet

^a p-värde jämfört med normal = 1,00 (parvis jämförelse med Bonferroni)

^b p-värde jämfört med normal = 0,009 (parvis jämförelse med Bonferroni)

^c p-värde jämfört med normal < 0,0001 (parvis jämförelse med Bonferroni)

Exponeringen för 5-karboxipirfenidon ökar 3,5 -faldigt eller mer hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Kliniskt relevant farmakodynamisk aktivitet av metaboliten hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion kan inte uteslutas. Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion, som får pirfenidon. Pirfenidon ska användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Pirfenidon är kontraindicerat till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller terminal njursjukdom som kräver dialys (se avsnitten 4.2 och 4.3).

Populationsfarmakokinetiska analyser från fyra studier av friska försökspersoner eller personer med nedsatt njurfunktion samt en studie av patienter med IPF visade ingen kliniskt signifikant inverkan av ålder, kön eller kroppsstorlek på pirfenidons farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I studier av allmäntoxicitet observerades ökad levervikt hos möss, råttor och hundar, ofta åtföljt av hepatisk centrilobulär hypertrofi. Tillståndet var reversibelt efter avslutad behandling. Ökad incidens av levertumörer observerades i karcinogenicitetsstudier på råttor och möss. Dessa leverfynd överensstämmer med induktion av mikrosomala leverenzym, en effekt som inte har observerats hos patienter som får pirfenidon. Fynden anses inte relevanta för människa.

En statistiskt signifikant ökning av livmodertumörer observerades hos honråttor som fick 1 500 mg/kg/dag, dvs. 37 gånger dosen till människa på 2 403 mg/dag. Mekanistiska studier tyder på att uppkomsten av livmodertumörer troligen har samband med en kronisk dopaminmedierad obalans i könshormonerna som involverar en artspecifik endokrin mekanism hos råttor, vilken inte finns hos människa.

Studier av reproduktionstoxicitet visade inga biverkningar på fertiliteten hos han- och honråttor eller på den postnatale utvecklingen hos råttornas avkomma. Det fanns inte heller några tecken på teratogenicitet hos råttor (1 000 mg/kg/dag) eller kanin (300 mg/kg/dag). Hos djur överförs pirfenidon och/eller dess metaboliter via placenta vilket medför en risk för ackumulering av pirfenidon och/eller dess metaboliter i fostervattnet. Vid höga doser (≥ 450 mg/kg/dag) såg man förlängd brunstcykel och hög incidens av oregelbundna cykler hos råttor. Vid höga doser (≥ 1 000 mg/kg/dag) såg man förlängd gestationstid och sämre livsduglighet hos fostren hos råttor. Studier på lakterande råttor tyder på att pirfenidon och/eller dess metaboliter utsöndras i mjölk, med risk för ackumulering av pirfenidon och/eller dess metaboliter i mjölk.

Pirfenidon visade inga tecken på mutagen eller gentoxisk aktivitet i standardtester. Vid tester under UV-exponering var det inte mutagen. Vid tester under UV-exponering var pirfenidon positivt för klastogenicitet i lungceller från kinesisk hamster.

Fototoxicitet och irritation observerades hos marsvin efter oral administrering av pirfenidon och exponering för UVA-/UVB-ljus. De fototoxiska skadornas allvarlighetsgrad minimerades genom användning av solskyddsmedel.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettens kärna

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Hydroxipropylcellulosa
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Filmdragering

Polyvinylalkohol - delvis hydrolyserad (E1203)
Titandioxid (E171)
Makrogol 4000 (E1521)
Talk (E553b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

267 mg och 801 mg filmdragerade tablett
3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flaska förpackning:

Förpackningsstorlekar

267 mg filmdragerad tablett

1 HDPE-flaska innehållande 90 filmdragerade tablett
2 HDPE-flaskor som vardera innehåller 90 filmdragerade tablett (totalt 180 filmdragerade tablett)

801 mg filmdragerad tablett

1 HDPE-flaska innehållande 90 filmdragerade tablett

Blisterförpackning: PVC/Aclar-aluminiumfolieblister

Förpackningsstorlekar

267 mg filmdragerad tablett

1 blister innehållandes 21 filmdragerade tabletter (21 totalt)
2 blister vardera innehållande 21 filmdragerade tabletter (42 totalt)
4 blister vardera innehållande 21 filmdragerade tabletter (84 totalt)
8 blister vardera innehållande 21 filmdragerade tabletter (168 totalt)
Endosblister: 63 x 1 och 252 x 1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister

2-veckors startförpackning: multipelförpackning innehållande 63 (1 förpackning innehållande 1 blister om 21 och 1 förpackning innehållande 2 blister om 21) filmdragerade tabletter

Fortsättningsförpackning: multipelförpackning innehållande 252 (3 förpackningar vardera innehållande 4 blister om 21) filmdragerade tabletter

801 mg filmdragerad tablett

4 blister vardera innehållande 21 filmdragerade tabletter (84 totalt) finns i vanliga blister
Endosblister: 84 x 1 filmdragerade tabletter finns i perforerad endosblisterförpackning .
Fortsättningsförpackning: multipelförpackning innehållande 252 (3 förpackningar vardera innehållande 4 blister om 21) filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vivanta Generics s.r.o.
Třtinová 260/1, Čakovice
196 00 Prag 9
Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

267 mg: 39604
801 mg: 39605

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12.12.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.02.2024