

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pirfenidone Sandoz 267 mg kalvopäällysteiset tabletit
Pirfenidone Sandoz 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.

Pirfenidone Sandoz 267 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joihin on kaiverrettu toiselle puolelle ”SD267”. Tabletin koko on noin 1,2 x 0,7 cm.

Pirfenidone Sandoz 801 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat tumman vaaleanpunaisia, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joihin on kaiverrettu toiselle puolelle ”SD801”. Tabletin koko on noin 1,8 x 0,9 cm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pirfenidonilla hoidetaan aikuisia, jotka sairastavat lievää tai keskivaikeaa idiopaattista keuhkofibroosia.

4.2 Annostus ja antotapa

Pirfenidonihoidon 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 2 403 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 (1 602 mg/päivä)
- Päivästä 15 eteenpäin: 801 mg:n annos otetaan kolme kertaa päivässä (2 403 mg/päivä).

Pirfenidonin suositeltu päivittäinen ylläpitoannos on 801 mg kolme kertaa päivässä ruoan kanssa otettuna. Päivittäinen kokonaisannos on tällöin 2 403 mg.

Suurempia annoksia kuin 2 403 mg päivässä ei suositella kenellekään potilaalle (ks. kohta 4.9).

Niiden potilaiden, joilla pirfenidonihoito 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 suositellulla vuorokausiannoksella, 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, pifrenidoniannosta 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). Pifrenidoniannosta voidaan pienentää 801 mg:aan päivässä (267 mg kolme kertaa päivässä). Jos ihottuma ei ole hävinnyt seitsemän päivän kuluessa, pifrenidonihoito on keskeytettävä 15 päivän ajaksi. Hoitoa jatketaan suurentamalla annosta vähitellen suositeltavaan päivittäiseen annokseen samalla tavoin kuin annostitusjakson aikana.

Jos potilaalla ilmenee vaikeaa valoherkistyneisyyttä tai ihottumaa, hänen on keskeytettävä hoito ja hakeuduttava lääkärin hoitoon (ks. kohta 4.4). Kun ihottuma on hävinnyt, pifrenidonilääkitys 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, pifrenidonin annosta tulee muuttaa tai hoito tulee keskeyttää kohdassa 4.4 esitettyjen ohjeiden mukaisesti.

Erityisryhmät

Iäkkäät

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 pifrenidonin plasmapitoisuus voi kuitenkin suurentua joillakin lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, tämän potilasryhmän hoidossa pifrenidonilla on noudatettava varovaisuutta. Pifrenidonihoitoa 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. Pifrenidonihoidossa pitää olla varovainen, jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min). Pifrenidonihoitoa 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

Ei ole asianmukaista käyttää pifrenidonia pediatrialle potilaille idiopaattisen keuhkofibroosin hoitoon.

Antotapa

Pifrenidoni 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 pifrenidonin 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 pifrenidonihoitoa saaneilla potilailla. Ennen pifrenidonihoitoa 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 aiheuttamaan maksavaurioon viittaavia kliinisiä oireita tai löydöksiä hoidon aloittamisen jälkeen, muut syyt pitää sulkea pois ja potilasta on seurattava tarkkaan. Muiden sellaisten lääkkeiden käytön lopettamista pitää harkita, joihin voi liittyä maksatoksisuutta. Pifrenidoniannosta on pienennettävä tai hoito on keskeytettävä, mikäli se on kliinisesti tarkoituksenmukaista. Kun maksan toimintaa mittaavien kokeiden tulokset ovat taas normaalin rajoissa, pifrenidoniannosta voidaan suurentaa suositeltavaan päivittäiseen annokseen potilaan sietokyvyn mukaisesti.

Lääkeaineen aiheuttama maksavaurio

Kohonneisiin ALAT- ja ASAT -arvoihin liittyi melko 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, pifrenidonihoito on lopetettava eikä potilasta tule altistaa hoidolle uudestaan.

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

Maksan vajaatoiminta

Potilailla, jotka sairastivat keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pughin luokka B), pifrenidonille altistuminen lisääntyi 60 prosenttia. Pifrenidonin käytössä lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pughin luokat A ja B) sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta, koska pifrenidonille 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). Pifrenidonia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla ihmisillä, eikä pifrenidonia 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 pifrenidonihoiton 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

Pifrenidonihoitoon 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, pifrenidonihoito on heti keskeytettävä. Jos potilaalle on pifrenidonihoiton yhteydessä kehittynyt Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi, pifrenidonihoitoa ei saa aloittaa uudelleen, vaan hoito on lopetettava pysyvästi.

Angioedeema/anafylaksia

Pifrenidonin markkinoilletulon 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 pifrenidonin annon jälkeen. Potilaita, joilla on angioedeema tai vaikea-asteisia allergisia reaktioita, hoidetaan tavanomaisen käytännön mukaisesti. Pifrenidonia ei saa käyttää, jos potilaalla on anamneesissa pifrenidonin aiheuttama angioedeema tai yliherkkyys (ks. kohta 4.3).

Huimaus

Pifrenidonia 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 huimauskohtaus, ja valtaosa kohtauksista lakkasi keskimäärin 22 päivän jälkeen. Jos huimaus ei häviä tai jos se muuttuu pahemmaksi, annoksen muuttaminen tai pifrenidonihoiton keskeyttäminen voi olla tarpeen.

Väsytys

Pifrenidonia 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

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

Hyponatremia

Pifrenidonihoitoa 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.

Tietoa apuaineista

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen 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 pirfenidonihoidon 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 pirfenidonille altistumista tupakoimattomilla potilailla.

Pirfenidonin käyttö on vasta-aiheista potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti fluvoksamiinia (ks. kohta 4.3). Fluvoksamiinihoito tulee keskeyttää ennen pirfenidonihoidon aloittamista ja sitä tulee välttää pirfenidonihoidon 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 pirfenidonihoidon aikana.

In vitro- ja *in vivo*-ekstrapoloinnit osoittavat, että voimakkaat ja selektiiviset CYP1A2-entsyymien estäjät (esimerkiksi enoksasiini) voivat suurentaa pirfenidonialtistuksen noin 2–4-kertaiseksi. Jos pirfenidonin 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 pirfenidonihoitoon liittyvien haittavaikutusten varalta. Pirfenidonihoito on lopetettava tarvittaessa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Pirfenidonin ja 750 mg siprofloksasiiniannoksen (kohtalaisen voimakas CYP1A2-entsyymien estäjä) samanaikainen anto suurensi pirfenidonialtistusta 81 %. Jos siprofloksasiinin käyttö annoksella 750 mg kaksi kertaa vuorokaudessa on välttämätöntä, pirfenidoniannos on pienennettävä tasolle 1 602 mg vuorokaudessa (534 mg kolme kertaa vuorokaudessa). Pirfenidonia on käytettävä varoen, jos potilas käyttää siprofloksasiinia 250 mg tai 500 mg annoksina kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa.

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

Eriytistä 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 pirfenidonihoidon aikana. Tämä perustuu tupakoinnin ja sen mahdollisen CYP1A2-entsyymiä indusoivan vaikutuksen välillä havaittuun yhteyteen. Potilaita tulee kehottaa keskeyttämään CYP1A2-entsyymiä voimakkaasti indusoivien 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

Ei ole olemassa tietoja pirfenidonin käytöstä raskaana oleville naisille. 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 pirfenidonin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö pirfenidoni tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Käytettävissä olevien eläimiä koskevien farmakokineettisten tietojen perusteella pirfenidoni ja/tai sen metaboliitit erittyvät rintamaitoon, joten on mahdollista, että pirfenidonia ja/tai sen metaboliitteja kertyy rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko pirfenidonihoidon ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Pirfenidoni voi aiheuttaa huimausta ja väsymystä, joilla voi olla kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja 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

Pirfenidonin turvallisuutta on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa mukana olleilla 1 650 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 esiintyvyyden 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 ravitus	
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 gammaglutamyylitransferaasiarvo
Melko harvinainen	Seerumin kokonaisbilirubiiniarvon suurentuminen ALAT- ja ASAT-arvojen suurentumisen yhteydessä ¹ , lääkeaineen aiheuttama maksavaurio ²
Iho ja ihonalainen kudokset	
Hyvin yleinen	Ihottuma

Taulukko 1	Haittavaikutukset elinjärjestelmän ja MedDRA-luokituksen yleisyyden mukaan
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	Väsytys
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 vaikeita, jopa kuolemaan johtaneita (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Vähentynyt ruokahalu

Kliinisissä 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 haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta on vain vähän kliinistä kokemusta. Eräissä tutkimuksissa terveille aikuisille vapaaehtoisille annettiin moninkertaisia pifenidoniansia. Päivittäinen suurin kokonaisannos oli 4 806 mg, joka annettiin kuutena 267 mg:n kapselina kolme kertaa päivässä 12 päivän jaksolla, jonka aikana annosta titrattiin suuremmaksi. Haittavaikutukset olivat lieviä, ohimeneviä ja yhdenmukaisia pifenidonista yleisimmin ilmoitettujen haittavaikutusten kanssa.

Jos on aihetta epäillä yliannostusta, potilaalle on annettava tukihoidoa. 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 sytokiinien, mukaan lukien tuumorinekroositekijä-alfan (TNF- α) ja interleukiini 1-beetan (IL-1 β), synteesi ja vapautuminen vaikuttavat. Pirfenidonin on osoitettu vähentävän tulehdussolujen kertymistä reaktiona useisiin eri ärsykkeisiin.

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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. Tutkimusasetelmat olivat lähes identtisiä muutamaa poikkeusta lukuun ottamatta; PIPF-004-tutkimuksessa käytettiin väliannosta (1 197 mg/päivä). Molemmissa tutkimuksissa 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.

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 \geq 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 ennakoitusta FVC-arvosta tutkimuksessa PIPF-004	
	Pirfenidoni 2 403 mg/vrk (N = 174)	Lumelääke (N = 174)
\geq 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 aloitusilanteesta 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 = 0,014), 36 (p < 0,001), 48 (p < 0,001) ja 60 (p < 0,001). 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 ennakoitua FVC-arvosta tutkimuksessa PIPF-006	
	Pirfenidoni 2 403 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 aloitusilanteen 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 analyyseissa 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 odotusarvon ja viikon 52 arvon perusteella. Yhteensä 555 potilaan lähtötilanteen mediaani FVC-prosenttiosuus odotusarvosta oli 68 % (väli: 48–91 %) ja DLCO-arvon kohdalla 42 % (väli: 27–170 %). Kahdella prosentilla potilaista FVC-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 50 % ja 21 prosentilla potilaista DLCO-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 ennakoitua FVC-arvon prosenttiosuudessa tai kuolema. Lumelääkettä saaneilla vastaava luku oli 32 prosenttia (taulukko 4).

Taulukko 4	Luokittainen muutoksen arviointi lähtötilanteesta viikkoon 52 prosentteina ennakoitua 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 pifrenidonia saaneilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna ($p = 0,036$, ANCOVA-luokittelu); 26 prosentilla pifrenidonia 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 pifrenidonia 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 pifrenidoniannosta (vastaa PIPF-004- ja PIPF-006-tutkimusten 2 403 mg:n päiväannosta yhdysvaltalaisessa ja eurooppalaisessa potilasväestössä normaalipainotettuna) lumelääkkeeseen ($N = 110$ vs. $N = 109$). Pifrenidonihoito vähensi vitaalikapasiteetin keskimääräistä heikkenemistä merkittävästi viikolla 52 (ensisijainen päätetapahtuma) lumelääkkeeseen verrattuna ($-0,09 \pm 0,02$ l vs. $-0,16 \pm 0,02$ l, $p = 0,042$).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset pifrenidonin käytöstä idiopaattisen keuhkofibroosin hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun pifrenidonikapseleita otetaan ruoan kanssa, C_{\max} -arvo pienenee huomattavasti (50 prosenttia), ja myös AUC-arvo pienenee hieman verrattuna lääkevalmisteen ottamiseen tyhjään mahaan. Kun terveille 50–66-vuotiaille aikuisille vapaaehtoisille annettiin 801 mg:n kerta-annos suun kautta ruoan kanssa, pifrenidonin imeytymisnopeus hidastui. Samalla AUC-arvo oli noin 80–85 prosenttia vastaavasta arvosta, kun lääkevalmiste otettiin paastotilassa. Paastotilaan verrattuna pifrenidonin C_{\max} -arvo pieneni 40 prosenttia, kun käytössä oli ruoan kanssa otettu tablettimuoto. Lääkevalmisteen ottaminen ruoan kanssa vähensi myös haittavaikutusten (pahoinvointi ja huimaus) ilmenemistä verrattuna sen ottamiseen paastotilassa. Pifrenidoni suositellaan otettavaksi ruoan kanssa pahoinvoinnin ja huimauksen välttämiseksi.

Pifrenidonin absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole määritetty ihmisillä.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Noin 70–80 prosenttia pifrenidonista 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-karboksi-pifrenidoni) farmakologisesti oleellista aktiivisuutta pitoisuuksina, jotka ovat suurempia kuin idiopaattista keuhkofibroosia sairastavien potilaiden plasmassa todetut huippupitoisuudet. Tämä

saattaa muodostua keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kliinisesti oleelliseksi, jos plasman 5-karboksi-pirfenidonialtistus 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-karboksi-pirfenidonimetaboliittina (> 95 prosenttia havaitusta määrästä), ja alle prosentti pirfenidonista erittyy virtsaan muuttumattomana.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Pirfenidonin ja 5-karboksi-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 pirfenidonikerta-annoksen 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).

Pirfenidonin 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-∞} (keskiarvo [keskihajonta]) oli merkittävästi suurempi keskivaikeaa (100 [26,3] mg•h/l) (p = 0,009) ja vaikeaa (168 [67,4] mg•h/l) (p < 0,0001) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien ryhmissä kuin ryhmässä, jossa munuaisten toiminta oli normaali (28,7 [4,99] mg•h/l).

Munuaisten vajaatoiminnan ryhmä	Tilastotiedot	AUC _{0-∞} (mg•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-∞} = pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala aikavälillä nolasta 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 keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, 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).

Populaatiofarmakokineettiset 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, genotoksisuutta 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 merkittävinä 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 lajityypilliseen 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. Imettävillä 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

Esigelatinoitu tärkkelys

Kroskarmelloosinatrium (E468)

Hydroksipropyylise lluloosa (E463)
Piidioksidi (E551)
Magnesiumstearaatti (E572)

Kalvopäällyste

Pirfenidone Sandoz 267 mg kalvopäällysteiset tabletit
Opadry yellow 85F220100:
Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3350
Talkki (E553B)
Keltainen rautaoksidi (E172)

Pirfenidone Sandoz 801 mg kalvopäällysteiset tabletit
Opadry pink 85F240048:
Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3350
Talkki (E553B)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Pirfenidone Sandoz 267 mg kalvopäällysteiset tabletit on saatavilla PVC/PE/PVDC-Alu-
läpipainopakkauksissa:

- Läpipainopakkaukset, joissa 63 tai 252 kalvopäällysteistä tablettia
- Yksittäis-pakatut läpipainopakkaukset, joissa 63 x 1 tai 252 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
- Hoidon aloitus-pakkaukset 2 viikoksi:
 - Monipakkaus (läpipainopakkaukset), jossa 63 kalvopäällysteistä tablettia (1 pakkaus, jossa 21 tablettia, ja 1 pakkaus, jossa 42 tablettia) tai
 - Monipakkaus (yksittäis-pakatut läpipainopakkaukset), jossa 63 kalvopäällysteistä tablettia (1 pakkaus, jossa 21 x 1 tablettia, ja 1 pakkaus, jossa 42 x 1 tablettia)
- Jatkohoitopakkaukset:
 - Monipakkaus (läpipainopakkaukset), jossa 252 kalvopäällysteistä tablettia (3 pakkausta, joissa 84 tablettia) tai
 - Monipakkaus (yksittäis-pakatut läpipainopakkaukset), jossa 252 kalvopäällysteistä tablettia (3 pakkausta, joissa 84 x 1 tablettia)

Pirfenidone Sandoz 801 mg kalvopäällysteiset tabletit on saatavilla PVC/PE/PVDC-Alu-läpipainopakkauksissa:

- Läpipainopakkaukset, joissa 84 tai 252 kalvopäällysteistä tablettia
- Yksittäispaketut läpipainopakkaukset, joissa 84 x 1 tai 252 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
- Jatkohoitopakkaukset:
 - Monipakkaus (läpipainopakkaukset), jossa 252 kalvopäällysteistä tablettia (3 pakkausta, joissa 84 tablettia) tai
 - Monipakkaus (yksittäispaketut läpipainopakkaukset), jossa 252 kalvopäällysteistä tablettia (3 pakkausta, joissa 84 x 1 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

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

267 mg: 39031
801 mg: 39032

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.03.2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pirfenidone Sandoz 267 mg filmdragerade tabletter
Pirfenidone Sandoz 801 mg filmdragerade tabletter

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. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Pirfenidone Sandoz 267 mg filmdragerade tabletter är gula, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter med ”SD267” tryckt på ena sidan. Tablettens storlek är cirka 1,2 x 0,7 cm.

Pirfenidone Sandoz 801 mg filmdragerade tabletter är mörkrosa, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter med ”SD801” tryckt på ena sidan. Tablettens storlek är cirka 1,8 x 0,9 cm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pirfenidone Sandoz är indicerat till vuxna patienter för behandling av lindrig till måttlig idiopatisk lungfibros (IPF).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med pirfenidon ska sättas in och övervakas av specialtläkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av IPF.

Dosering

Vuxna

När behandlingen inleds ska den dagliga dosen under en 14-dagarsperiod titreras upp till den dagliga rekommenderade dosen på 2 403 mg per dag enligt följande:

- Dagarna 1–7: en dos om 267 mg administrerad tre gånger dagligen (801 mg/dag)
- Dagarna 8–14: en dos om 534 mg administrerad tre gånger dagligen (1 602 mg/dag)
- Från och med dag 15: en dos om 801 mg administrerad tre gånger dagligen (2 403 mg/dag).

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

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

Patienter som missar behandlingen med pirfenidon under 14 dagar i följd eller längre ska återuppta 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 påminnas om att ta läkemedlet tillsammans med föda. Om symtomen kvarstår kan pifrenidondosen minskas till 267–534 mg två till tre gånger dagligen tillsammans med föda och därefter åter ökas till den rekommenderade dagliga dos som tolereras. Om symtomen kvarstår kan patienterna rådas att göra ett uppehåll i behandlingen på en till två veckor för att låta symtomen klinga av.

Fotosensitivitetsreaktion eller hudutslag: Patienter som får en lindrig till måttlig fotosensitivitetsreaktion eller hudutslag ska påminnas om att använda solskyddsmedel dagligen och undvika solexponering (se avsnitt 4.4). Pifrenidondosen kan minskas till 801 mg dagligen (267 mg tre gånger dagligen). Om utslagen kvarstår efter sju dagar ska ett uppehåll i pifrenidonbehandlingen på 15 dagar göras. Därefter ökas 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 uppsöka läkare (se avsnitt 4.4). Så snart utslagen försvunnit kan behandlingen med pifrenidon fortsätta och dosen ökas upp till den rekommenderade dagliga dosen enligt läkarens bedömning.

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

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (d.v.s. Child-Pugh klass A och B). Eftersom plasmanivåerna av pifrenidon kan vara förhöjda hos vissa individer med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion ska försiktighet emellertid iaktas vid behandling med pifrenidon i denna patientgrupp. Pifrenidon ska inte användas hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning eller leversjukdom i terminalfas (se avsnitten 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lindrig njurfunktionsnedsättning. Pifrenidon ska användas med försiktighet hos patienter med måttlig (kreatininclearance 30–50 ml/min) njurfunktionsnedsättning. Pifrenidon ska inte ges till patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance < 30 ml/min) eller njursvikt i terminalfas som kräver dialys (se avsnitten 4.3 och 5.2).

Pediatrik population

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

Administreringssätt

Pifrenidon är avsett för oral användning. Tabletterna ska sväljas hela 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 pifrenidon (se avsnitt 4.4).
- Samtidig användning av fluvoxamin (se avsnitt 4.5).
- Svår leverfunktionsnedsättning eller leversjukdom i terminalfas (se avsnitten 4.2 och 4.4).
- Svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance < 30 ml/min) eller njursvikt i terminalfas 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 piffenidon. Leverfunktionsprover (ALAT, ASAT och bilirubin) ska tas innan behandlingen med piffenidon inleds, sedan 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 eller tecken på läkemedelsinducerad leverskada efter att behandling med piffenidon har inletts ska andra orsaker uteslutas och patienten noggrant övervakas. Utsättning av andra läkemedel som kan ge upphov till leverskada ska övervägas. Om så är kliniskt lämpligt ska dosen av piffenidon minskas eller behandlingen avbrytas. Så snart leverfunktionsproverna ligger inom normalgränserna kan piffenidondosen 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 svår läkemedelsinducerad leverskada, inklusive isolerade fall med dödlig utgång, har rapporterats efter godkännandet (se avsnitt 4.8).

I tillägg till den rekommenderade regelbundna kontrollen av leverfunktionen ska dessutom klinisk utvärdering och kontroll av leverfunktionen göras omgående hos patienter som rapporterar symtom som kan indikera en leverskada. Detta inkluderar trötthet, aptitlöshet, obehag i höger övre del av buken, mörk urin eller ikterus.

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 piffenidon avbrytas permanent och inte återupptas.

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

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (d.v.s. Child-Pugh klass B) ökade exponeringen för piffenidon med 60 %. Piffenidon ska användas med försiktighet hos patienter med redan nedsatt leverfunktion av lindrig till måttlig grad (d.v.s. Child-Pugh klass A och B) med tanke på risken för ökad piffenidonexponering. 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). Piffenidon har inte studerats på personer med svår leverfunktionsnedsättning, och piffenidon får därför inte ges till patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3).

Fotosensitivitetsreaktion och hudutslag

Exponering för direkt solljus (även sollampor) ska undvikas eller minimeras under behandling med piffenidon. 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 fotosensitivitetsreaktion och hudutslag till sin läkare. Svåra fotosensitivitetsreaktioner är mindre vanliga. Dosjusteringar eller tillfälligt behandlingsavbrott kan behövas ifall lindriga till svåra fotosensitivitetsreaktioner eller fall av hudutslag uppkommer (se avsnitt 4.2).

Svåra hudreaktioner

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

Angioödem/anafylaxi

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

Trötthet

Trötthet 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).

Viktminskning

Viktminskning har rapporterats hos patienter som behandlas med pirfenidon (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 komorbida tillstånd rekommenderas regelbunden monitorering av relevanta laboratorievärden, särskilt i närvaro av tecken på påverkan och symtom som illamående, huvudvärk eller yrsel.

Information om hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad 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 effekter på andra CYP-isoenzymerna [CYP2C9, 2C19, och 2D6]) resulterade detta i en fyrfaldig ökning av exponeringen för pirfenidon hos icke-rökare.

Pirfenidon är kontraindicerat till patienter som samtidigt använder fluvoxamin (se avsnitt 4.3). Fluvoxaminbehandling ska avbrytas innan pirfenidonbehandling påbörjas och undvikas under pirfenidonbehandlingen på grund av minskat clearance av pirfenidon. Andra behandlingar som hämmar både CYP1A2 och ett eller flera andra CYP-isoenzymerna 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 med pirfenidon och starka och selektiva hämmare av CYP1A2 inte kan undvikas ska pirfenidondosen minskas till 801 mg dagligen (267 mg, tre gånger dagligen). Patienterna ska monitoreras noggrant för uppkomst av biverkningar kopplade till behandling med pirfenidon. Avbryt behandling med pirfenidon om nödvändigt (se avsnitten 4.2 och 4.4).

Samtidig administrering av pirfenidon och 750 mg ciprofloxacin (en medelstark CYP1A2-hämmare) ökade exponeringen av pirfenidon med 81 %. Om ciprofloxacin i en dos om 750 mg två gånger dagligen inte kan undvikas ska pirfenidondosen minskas till 1 602 mg dagligen (534 mg tre gånger dagligen). Pirfenidon ska användas med försiktighet när ciprofloxacin ges i en dos om 250 mg eller 500 mg en eller två gånger dagligen.

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

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

Cigarrettrökning och CYP1A2-inducerare

En fas 1-interaktionsstudie utvärderade effekten av cigarrettrökning (CYP1A2-inducerare) på farmakokinetiken för pirfenidon. Exponeringen för pirfenidon hos rökare var 50 % av den hos icke-rökare. Rökning kan inducera produktion av leverenzymerna och därmed öka läkemedlets clearance och minska exponeringen. Samtidig användning av kraftiga CYP1A2-inducerare, inklusive rökning, ska undvikas under pirfenidonbehandling på grund av det observerade sambandet mellan cigarrettrökning 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 resultera i 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 resultera i signifikant lägre pirfenidonnivåer i plasma. Dessa läkemedel bör om möjligt undvikas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av pirfenidon i 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 dräktighetstid hos råttor och sämre livsduglighet hos fostren.

Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas att användning av pirfenidon undviks under graviditet.

Amning

Det är okänt om pirfenidon eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Tillgängliga farmakokinetiska data 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 spädbarnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med pirfenidon, efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pirfenidon kan orsaka yrsel och trötthet, vilket 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 under kliniska studier av pirfenidon i doser om 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 fotosensitivetsreaktion (9,3 % resp. 1,1 %).

Tabell över biverkningar

Säkerheten av 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 marknadsintroduktionen visas också i tabell 1. Biverkningarna är 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

Tabell 1	Biverkningar enligt organsystemklass och MedDRA-frekvens
Vanliga	Urinvägsinfektion
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	Insomni
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk, yrsel
Vanliga	Somnolens, dysgeusi, letargi
Blodkärl	
Vanliga	Vallningar
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, buksmärter, smärter 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-Johnsons syndrom ¹ ; toxisk epidermal nekrolys ¹
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	Artralgi
Vanliga	Myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Trötthet
Vanliga	Asteni, icke-kardiell bröstsmärta
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Vanliga	Solskador

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Minskad aptit

Under de pivotala kliniska studierna var fall av minskad aptit lätta att hantera och generellt inte associerade med signifikanta följdtilstånd. I mindre vanliga fall var minskad aptit associerat 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 till.

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

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

Vid misstänkt överdosering ska stödjande medicinsk vård ges, med monitorering 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 ett svar på cytokintillväxtfaktorer, såsom transformerande tillväxtfaktor beta (TGF- β) och trombocytrelaterad tillväxtfaktor (PDGF).

Klinisk effekt och säkerhet

Den kliniska effekten av pirfenidon har studerats i fyra randomiserade, dubbelblinda och placebokontrollerade multicenterstudier i fas 3 med 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 i minst

72 veckor. Primärt effektmått i båda studierna var förändringen från utgångsläget till vecka 72 av procent av förväntad forcerad vitalkapacitet (FVC).

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 utgångsläget till vecka 72 i procent av förväntad FVC i studien PIPF-004	
	Pirfenidon 2 403 mg/da g (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 %)

Det fanns ingen skillnad mellan patienter som fick pirfenidon respektive placebo avseende förändring från utgångsläget till vecka 72 i 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 ≥ 10 % hos 23 % av patienterna som fick pirfenidon och hos 27 % av patienterna som fick placebo (tabell 3).

Tabell 3	Bedömning av förändringen från utgångsläget till vecka 72 i procent av förväntad FVC i studien PIPF-006	
	Pirfenidon 2 403 mg/da g (N = 171)	Placebo (N = 173)
Försämring på ≥ 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 försämringen av procent av förväntad FVC från utgångsläget vid vecka 52 i behandlingen signifikant 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), vecka 26 (p < 0,000001) och vecka 39 (p = 0,000002). Vid vecka 52 sågs en försämring från utgångsläget i procent av förväntad FVC på ≥ 10 % eller dödsfall hos 17 % av patienterna som fick pirfenidon jämfört med 32 % som fick placebo (tabell 4).

Tabell 4	Bedömning av förändringen från utgångsläget till vecka 52 i procent av förväntad FVC i studien PIPF-016	
	Pirfenidon 2 403 mg/da g (N = 278)	Placebo (N = 277)
Försämring på ≥ 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, *log-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 ± 0,02 respektive -0,16 ± 0,02, p = 0,042).

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

När pirfenidonkapslar tas tillsammans med föda resulterar detta i en kraftig minskning av C_{max} (med 50 %) och en mindre effekt på AUC, jämfört med när det tas fastande. Efter oral administrering av en enkeldos om 801 mg till friska, äldre frivilliga (50–66 år) i samband med födointag sjönk absorptions-hastigheten för pirfenidon. AUC vid födointag var ungefär 80–85 % av AUC vid fasta. Jämfört med vid fasta minskade C_{max} för pirfenidon med 40 % vid intag av läkemedlet i tablettform tillsammans med föda. 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 bindningsgrad varierade från 50 % till 58 % vid de koncentrationer som observerades i kliniska studier (1–100 µg/ml). Genomsnittlig skenbar distributionsvolym vid *steady state* efter oral administrering är ungefär 70 l, vilket tyder på att pirfenidon endast 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 aktivitet hos den viktigaste metaboliten (5-karboxipirfenidon) vid koncentrationer som överstiger maximala plasmakoncentrationer hos IPF-patienter. Detta kan bli kliniskt relevant hos patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning om plasmaexponeringen för 5-karboxipirfenidon ökar.

Eliminering

Oralt 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. Genomsnittligt clearance sjönk med ungefär 25 % vid doser om 801 mg tre gånger dagligen. Efter administrering av en enkeldos 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 administrering. 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 måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass B) och personer med normal leverfunktion. Resultaten visade en genomsnittlig ökning av pirfenidonexponeringen med 60 % efter en enkeldos pirfenidon om 801 mg (3 kapslar á 267 mg) hos patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning. Pirfenidon ska användas med försiktighet hos patienter med lindrig eller måttlig leverfunktionsnedsättning, 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 svår leverfunktionsnedsättning och leversjukdom i terminalfas (se avsnitten 4.2 och 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i farmakokinetiken för pirfenidon observerades hos patienter med lindrig till svår njurfunktionsnedsättning i jämförelse med hos patienter med normal njurfunktion. Ursprungssubstansen bryts i huvudsak ner till 5-karboxipirfenidon. Genomsnittligt (SD) $AUC_{0-\infty}$ av

5-karboxipirfenidon var signifikant högre hos grupperna med måttlig ($p = 0,009$) och svår ($p < 0,0001$) njurfunktionsnedsättning 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)	
		Pirfenidon	5-karboxipirfenidon
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)
Lindrig n = 6	Medelvärde (SD)	59,1 (21,5)	^a 49,3 (14,6)
	Median (25:e–75:e)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Måttlig n = 6	Medelvärde (SD)	63,5 (19,5)	^b 100 (26,3)
	Median (25:e–75:e)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Svår n = 6	Medelvärde (SD)	46,7 (10,9)	^c 168 (67,4)
	Median (25:e–75:e)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

AUC_{0-∞} = arean under koncentrations-tidkurvan 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 måttlig njurfunktionsnedsättning. Kliniskt relevant farmakodynamisk aktivitet av metaboliten hos patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning kan inte uteslutas. Ingen dosjustering behövs för patienter som har lindrig njurfunktionsnedsättning och som får pirfenidon. Pirfenidon ska användas med försiktighet hos patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning. Pirfenidon är kontraindicerat till patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance < 30 ml/min) eller njursvikt i terminalfas som kräver dialys (se avsnitten 4.2 och 4.3).

Populationsfarmakokinetiska analyser från fyra studier med friska deltagare eller deltagare med nedsatt njurfunktion samt en studie med patienter med IPF visade ingen kliniskt betydelsefull 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 en dos om 1 500 mg/kg/dag, d.v.s. 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 till 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 ($\geq 1 000$ mg/kg/dag) såg man förlängd

dräktighetstid 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 genotoxisk 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 svårighetsgrad minimerades genom användning av solskyddsmedel.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Pregelatiniserad stärkelse

Kroskarmellosnatrium (E468)

Hydroxipropylcellulosa (E463)

Kiseldioxid (E551)

Magnesiumstearat (E572)

Filmdragering

Pirfenidone Sandoz 267 mg filmdragerade tabletter

Opadry yellow 85F220100:

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyserad (E1203)

Titanidioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk (E553B)

Gul järnoxid (E172)

Pirfenidone Sandoz 801 mg filmdragerade tabletter

Opadry pink 85F240048:

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyserad (E1203)

Titanidioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk (E553B)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pirfenidone Sandoz 267 mg är tillgängligt i PVC/PE/PVDC-Alu-bliester:

- Bliester med 63 eller 252 filmdragerade tabletter
- Endosbliester med 63 x 1 eller 252 x 1 filmdragerade tabletter
- Startförpackning för 2 veckors behandling:
 - Multipelförpackning (bliester) med 63 filmdragerade tabletter (1 förpackning med 21 tabletter och 1 förpackning med 42 tabletter) eller
 - Multipelförpackning (endosbliester) med 63 filmdragerade tabletter (1 förpackning med 21 x 1 tabletter och 1 förpackning med 42 x 1 tabletter)
- Förpackningar för underhållsbehandling:
 - Multipelförpackning (bliester) med 252 filmdragerade tabletter (3 förpackningar med 84 tabletter) eller
 - Multipelförpackning (endosbliester) med 252 filmdragerade tabletter (3 förpackningar med 84 x 1 tabletter)

Pirfenidone Sandoz 801 mg är tillgängligt i PVC/PE/PVDC-Alu-bliester:

- Bliester med 84 eller 252 filmdragerade tabletter
- Endosbliester med 84 x 1 eller 252 x 1 filmdragerade tabletter
- Förpackningar för underhållsbehandling:
 - Multipelförpackning (bliester) med 252 filmdragerade tabletter (3 förpackningar med 84 tabletter) eller
 - Multipelförpackning (endosbliester) med 252 filmdragerade tabletter (3 förpackningar med 84 x 1 tabletter)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

267 mg: 39031
801 mg: 39032

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.03.2022