

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pirfenidone ratiopharm 267 mg kalvopäällysteinen tabletti

Pirfenidone ratiopharm 801 mg kalvopäällysteinen tabletti

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).

Pirfenidone ratiopharm 267 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, soikeita, noin 12,9 x 5,9 mm, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”3610” ja toiselle puolelle ”T”.

Pirfenidone ratiopharm 801 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat violetteja, soikeita, noin 20,1 x 9,3 mm, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”3611” ja toiselle puolelle ”T”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pirfenidone ratiopharm on tarkoitettu idiopaattista keuhkofibroosia sairastavien aikuisten hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Pirfenidone ratiopharm -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, eli 2 403 mg:aan/vrk, 14 päivän aikana seuraavasti:

- Päivät 1–7: yksi 267 mg:n annos kolme kertaa päivässä (801 mg/päivä)
- Päivät 8–14: yksi 534 mg:n annos kolme kertaa päivässä (1 602 mg/päivä)
- Päivästä 15 eteenpäin: yksi 801 mg:n annos kolme kertaa päivässä (2 403 mg/päivä).

Pirfenidone ratiopharmin 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).

Potilaiden, joiden Pirfenidone ratiopharm -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, hoito 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 hättävää vaikutusten 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 tämän jälkeen kohti suositeltavaa päivittäistä annosta potilaan sietokyvyn mukaan. Jos oireet jatkuvat, potilaita voi neuvoa keskeyttämään hoito 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, Pifrenidone ratiopharm -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, Pifrenidone ratiopharm -lääkitys 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 annostusta on muutettava taihoito keskeytettävä 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 pifrenidonin pitoisuus plasmassa voi suurentua joillakin lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, tämän potilasryhmän Pifrenidone ratiopharm -hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Pifrenidone ratiopharm -hoitoa ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta tai loppuvaiheen maksasairaus (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, jotka sairastavat lievää munuaisten vajaatoimintaa. Pifrenidone ratiopharm -hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min). Pifrenidone ratiopharm -hoitoa ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai loppuvaiheen, dialyysia vaativa munuaissairaus (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Pifrenidone ratiopharm -valmistetta pediatrisille potilaille idiopaattisen keuhkofibroosin hoitoon.

Antotapa

Pirfenidone ratiopharm otetaan suun kautta. Tabletit niellään kokonaisina veden kera, ja ne otetaan ruokailun yhteydessä pahoinvointi- ja huimausriskin 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 loppuvaiheen maksasairaus (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai loppuvaiheen 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 pirfenidonihoitoa aloittamista on syytä tehdä maksan toimintaa mittaavat kokeet (ALAT, ASAT ja bilirubiini), ja sen jälkeen ne on toistettava kuukauden välein ensimmäisten kuuden kuukauden ajan, jonka jälkeen kolmen kuukauden välein (ks. kohta 4.8).

Jos potilaan aminotransferaasiarvo pirfenidonihoitoa aloittamisen jälkeen nousee $> 3 - < 5$ kertaa normaalin ylärajan (upper limit of normal, ULN) ilman bilirubiinipitoisuuden kohoamista tai lääkeaineen aiheuttamaan maksavaurioon viittaavia kliinisiä oireita tai löydöksiä, on muut syyt suljettava pois ja potilasta seurattava tarkkaan. Muiden sellaisten lääkkeiden käytön lopettamista pitää harkita, joihin voi liittyä maksatoksisuutta. Pirfenidoniannosta on pienennettävä tai hoito 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 liittyi 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 %. Pirfenidonin käytössä on lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pughin luokat A ja B) sairastavien potilaiden hoidossa noudatettava

varovaisuutta, koska pirfenidonille altistumisen lisääntyminen on mahdollista. Potilaita tulee seurata huolellisesti toksisuusmerkkien varalta etenkin, jos potilaat samanaikaisesti käyttävät tunnettua CYP1A2-entsyymin estäjää (ks. kohdat 4.5 ja 5.2). Pirfenidonia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla ihmisillä, eikä pirfenidonia siksi saa käyttää vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3).

Valoherkistyneisyysreaktiot ja ihottuma

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

Vaikeat ihoreaktiot

Pirfenidonihoidon 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, on pirfenidonihoidon heti keskeytettävä. Jos potilaalle on pirfenidonihoidon yhteydessä kehittynyt Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Pirfenidonihoidon ei saa aloittaa uudelleen, vaan hoito on lopetettava pysyvästi.

Angioedeema/anafylaksia

Pirfenidonin käytön yhteydessä on markkinoille tulon jälkeen ilmoitettu angioedeematapauksia (joissakin tapauksissa vakavaa), kuten kasvojen, huulten ja/tai kielen turvotusta, johon on voinut 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 pirfenidonin annon jälkeen. Potilaita, joilla on angioedeema tai vaikea-asteisia allergisia reaktioita, hoidetaan tavanomaisen käytännön mukaisesti. Pirfenidonia ei saa käyttää, jos potilaan anamneesissa on pirfenidonin aiheuttama angioedeema tai yliherkkyys (ks. kohta 4.3).

Huimaus

Pirfenidonia käyttävillä potilailla on ilmoitettu 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 vain yksittäinen huimauskohtaus, ja valtaosa kohtauksista lakkasi keskimäärin 22 päivän jälkeen. Jos huimaus ei häviä tai jos se muuttuu pahemmaksi, annoksen muuttaminen tai pirfenidonihoidon 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). Lääkärin tulee seurata potilaan painoa ja tarvittaessa kehottaa tätä lisäämään ruoasta saatavaa kalorimäärää, mikäli

painonlaskua pidetään kliinisesti merkittävänä.

Hyponatremia

Pirfenidonihoitoa saavilla 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.

Apuaine

Natrium

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

Pirfenidonin käyttö on vasta-aiheista potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti fluvoksamiinia (ks. kohta 4.3). Fluvoksamiinihoito tulee keskeyttää ennen pirfenidonihoitoa aloittamista ja sitä tulee välttää Pirfenidone ratiopharm -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 pirfenidoni-altistusta 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 pirfenidoni-altistusta 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:n tai 500 mg:n annoksina kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa.

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

Erityistä huolellisuutta on noudatettava myös silloin, kun CYP1A2-entsyymien estäjien kanssa

käytetään samanaikaisesti lääkkeitä, jotka estävät voimakkaasti yhtä tai useampaa muuta pifrenidonin metaboliaan vaikuttavaa CYP-isoentsyymiä, kuten CYP2C9- (esimerkiksi amiodaroni ja flukonatsoli), 2C19- (esimerkiksi kloramfenikoli) tai 2D6-entsyymiä (esimerkiksi fluoksetiini ja paroksetiini).

Tupakointi ja CYP1A2-entsyymin induktorit

Vaiheen I yhteisvaikutustutkimuksessa arvioitiin tupakoinnin (CYP1A2-entsyymin induktori) vaikutusta pifrenidonin farmakokinetiikkaan. Tupakoijilla pifrenidonille altistuminen jäi 50 prosenttiin tupakoimattomien altistumisesta. Tupakointi saattaa indusoida entsyymien tuotantoa maksassa ja voi siten suurentaa lääkevalmisteen puhdistumaa ja vähentää sille altistumista. Voimakkaiden CYP1A2-entsyymien induktorien samanaikaista käyttöä sekä tupakointia tulee välttää pifrenidonihoitoa 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 pifrenidonihoitoa aloittamista ja sen aikana.

Kohtalaisen voimakkaiden CYP1A2-entsyymin induktorien (esim. omepratsolin) samanaikainen käyttö voi teoriassa pienentää pifrenidonin pitoisuutta plasmassa.

Samanaikainen, voimakkaiden CYP1A2-entsyymin ja muiden pifrenidonin metaboliaan vaikuttavien CYP-isoentsyymien induktorien (esim. rifampisiinin) käyttö saattaa merkittävästi pienentää pifrenidonipitoisuutta plasmassa. Näitä lääkevalmisteita tulee välttää, mikäli mahdollista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Pifrenidonin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoja.

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

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

Varmuuden vuoksi pifrenidonin käyttöä on suositeltava välttää raskauden aikana.

Imetys

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

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai keskeytetäänkö pifrenidonihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta koituvat hyödyt lapselle ja pifrenidonihoitosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Pifrenidoni 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

Pirfenidonin turvallisuutta on arvioitu kliinisiin tutkimuksiin osallistuneilla 1 650 vapaaehtoisella tutkittavalla ja potilaalla. Avoiimiin tutkimuksiin on osallistunut yli 170 potilasta yli viiden vuoden ajan, ja osa 10 vuoteen saakka.

Taulukossa 1 on esitetty ne kolmessa yhdistetyssä vaiheen III pivotaalitutkimuksessa ilmoitetut haittavaikutukset, joiden yleisyys oli ≥ 2 % pirfenidonia saaneilla 623 potilailla, jotka käyttivät sitä suositellulla 2 403 mg:n päiväannoksella. Myös markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 1. Haittavaikutukset on esitetty ryhmiteltyinä elinjärjestelmän ja yleisyysluokan mukaan [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)], sekä haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Haittavaikutukset ryhmiteltyinä elinjärjestelmän ja MedDRA-luokituksen yleisyyden mukaan	
Infektiot	
Hyvin yleinen	Ylähengitystieinfektio
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 kudus	
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	Väsytys
Yleinen	Heikkous, ei-sydänperäinen rintakipu
Vammat ja myrkytykset	
Yleinen	Auringonpolttama

1. Havaittu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa
2. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu lääkeaineen aiheuttamia maksavaurioita, mukaan lukien tapauksia, jotka ovat johtaneet potilaan kuolemaan (ks. kohdat 4.3, 4.4).

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Vähentynyt ruokahalu

Pivotaalitutkimuksissa esiintyneet, vähentyneeseen ruokahaluun liittyneet tapaukset olivat helposti hallittavissa eivätkä yleensä aiheuttaneet merkittäviä seurauksia. Melko harvoin, vähentyneeseen ruokahaluun liittyneet tapaukset aiheuttivat huomattavaa, lääketieteellistä hoitoa vaatinutta painon laskua.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon 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. Eräässä tutkimuksessa terveille aikuisille vapaaehtoisille annettiin toistetut pirfenidoniannokset 12 päivän titrausjakson ajan aina vuorokausiannokseen 4 806 mg saakka, joka annettiin kuutena 267 mg:n kapselina kolme kertaa päivässä. Haittavaikutukset olivat lieviä, ohimeneviä ja yhdenmukaisia pirfenidonista yleisimmin ilmoitettujen haittavaikutusten kanssa.

Jos on aihetta epäillä yliannostusta, potilaalle on annettava tukihoidoa ja 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 erilaisten ärsykkeiden aiheuttamaa tulehdussolujen kertymistä.

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

Kliininen teho

Pirfenidonin kliinistä tehoa on tutkittu neljässä vaiheen III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, joihin osallistui idiopaattista keuhkofibroosia sairastavia potilaita. Näistä vaiheen III tutkimuksista kolme (PIPF-004, PIPF-006 ja PIPF-016) olivat monikansallisia ja yksi (SP3) suoritettiin ainoastaan Japanissa.

PIPF-004- ja PIPF-006-tutkimuksissa pirfenidonia (2 403 mg/päivä) verrattiin lumelääkkeeseen. Tutkimussuunnitelmat olivat lähes identtiset; muutamaa poikkeusta lukuun ottamatta: PIPF-004-tutkimuksessa oli mm. keskisuuren annoksen ryhmä (1 197 mg/päivä). Molemmissa tutkimuksissa lääkevalmistetta annettiin kolme kertaa päivässä vähintään 72 viikon ajan. Ensisijainen päätetapahtuma molemmissa tutkimuksissa oli muutos (lähtötasosta viikkoon 72) nopean vitaalikapasiteetin (FVC) prosenttiosuudessa odotusarvosta.

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 (DLCO) 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 DLCO-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 DLCO-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 35 % pirfenidoniryhmässä 1,0 %:lla ja lumelääkettä saaneessa ryhmässä 1,4 %:lla potilaista.

PIPF-004-tutkimuksessa FVC-arvon prosenttiosuuden lasku 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 viikoilla 24 (p = 0,014), 36 (p < 0,001), 48 (p < 0,001) ja 60 (p < 0,001). Viikolla 72 FVC-arvon prosenttiosuus odotusarvosta oli heikentynyt ≥ 10 % lähtötasosta (idiopaattisen keuhkofibroosin kuolleisuusriskin raja-arvo) 20 %:lla pirfenidonia saaneista potilaista. Lumelääkettä saaneilla vastaava luku oli 35 % (taulukko 2).

Taulukko 2: Ryhmittäin esitetty tulos FVC-arvon prosenttiosuuden odotusarvon muutoksesta lähtötasosta viikolle 72 tutkimuksessa PIPF-004		
	Pirfenidoni 2 403 mg/vrk (n = 174)	Lumelääke (n = 174)
≥ 10 % heikkenemä, kuolema tai keuhkonsiirto	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 aloitustilanteen ja viikon 72 tilanteen osalta esimääritetyn ANCOVA-luokittelun perusteella, *ad hoc* -analyysissä 37 %:lla pirfenidonia saaneista potilaista kuuden minuutin kävelytestin aikana kuljettu matka lyheni ≥ 50 metriä. Lumelääkettä saaneilla vastaava luku oli 47 %.

PIPF-006-tutkimuksessa pirfenidonihoito (n = 171) ei vähentänyt huononemaa FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta aloitustilanteesta viikkoon 72 mennessä verrattuna lumelääkkeeseen (n = 173; p = 0,501). Pirfenidonihoito sen sijaan vähensi huononemaa FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta aloitusarvoon nähden 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 oli heikentynyt ≥ 10 % 23 prosentilla pirfenidonia saaneista potilaista ja 27 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista (taulukko 3).

Taulukko 3: Ryhmittäin esitetty tulos FVC-arvon prosenttiosuuden odotusarvon muutoksesta lähtötasosta viikolle 72 tutkimuksessa PIPF-006		
	Pirfenidoni 2403 mg/vrk (n = 171)	Lumelääke (n = 173)
≥ 10 % heikkenemä, kuolema tai keuhkonsiirto	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 aloitustilanteesta viikolle 72 oli merkittävästi vähäisempi pirfenidonilla verrattuna lumelääkkeeseen (p < 0,001; ANCOVA-luokittelu). Lisäksi PIPF-006-tutkimuksen *ad hoc* -analyysissä kuuden minuutin kävelytestin aikana kuljettu matka lyheni ≥ 50 metriä 33 %:lla pirfenidonia saaneista potilaista, verrattuna 47 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista.

Yhdistetyssä PIPF-004- ja PIPF-006-tutkimusten eloonjäämistä koskevassa analyysissä kuolleisuus pirfenidonia 2 403 mg päivässä saaneiden ryhmässä oli 7,8 %, vastaavan luvun ollessa 9,8 % lumelääkeryhmässä (HR 0,77 [95 %:n luottamusväli: 0,47–1,28]).

PIPF-016-tutkimuksessa pirfenidonia (2 403 mg/päivä) verrattiin lumelääkkeeseen. Tutkimusvalmisteita annettiin kolme kertaa päivässä 52 viikon ajan. Ensisijainen päätapahtuma oli muutos FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta lähtötasosta viikkoon 52 mennessä. Yhteensä 555 potilaan lähtötilanteen mediaani FVC-prosenttiosuus odotusarvosta oli 68 % (vaihteluväli: 48–91 %) ja DLCO-arvon osalta 42 % (vaihteluväli: 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 oli merkitsevästi vähäisempi pirfenidonia saaneilla potilailla (n = 278) verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (n = 277; p < 0,000001; ANCOVA-luokittelu). Pirfenidonihoito vähensi merkitsevästi 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 %:lla pirfenidonia saaneista potilaista todettiin ≥ 10 % alenema ennakoitun FVC-arvon prosenttiosuudessa tai kuolema. Lumelääkettä saaneilla vastaava luku oli 32 % (taulukko 4).

Taulukko 4: Ryhmittäin esitetty tulos FVC-arvon prosenttiosuuden odotusarvon muutoksesta lähtötasosta viikolle 52 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 aloitustilanteesta viikolle 52 oli merkitsevästi vähäisempi pirfenidonia saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin (p = 0,036, ANCOVA-luokittelu). 26 prosentilla pirfenidonia saaneista potilaista Kuuden minuutin kävelytestin aikana kuljettu matka lyheni ≥ 50 metriä 26 %:lla pirfenidonia saaneista potilaista vastaavan luvun ollessa 36 % lumelääkettä saaneilla.

PIPF-016-, PIPF-004- ja PIPF-006-tutkimusten ennalta määritellyssä yhdistetyssä analyysissä 12 kuukauden kohdalla mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman esiintyvyys oli merkitsevästi pienempi pirfenidonia 2 403 mg päivässä saaneessa ryhmässä (3,5 %; 22/623 potilasta) verrattuna lumelääkeryhmään (6,7 %; 42/624 potilasta). Tämä merkitsee 48 %:n vähenemistä mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman riskissä ensimmäisten 12 hoitokuukauden aikana (HR 0,52 [95 %:n 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 päiväännosta yhdysvaltalaisessa ja eurooppalaisessa potilasväestössä normaalipainotettuna) lumelääkkeeseen (n = 110 vs. n = 109). Pirfenidonihoidolla todettiin merkitsevästi vähäisempi vitaalikapasiteetin keskimääräinen heikkeneminen viikolla 52 (ensisijainen päätapahtuma) verrattuna lumelääkkeeseen (-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*-analyysissä pitkälle edennyttä idiopaattista keuhkofibroosia sairastavassa potilasjoukossa (n = 170), jossa lähtötilanteen FVC-

prosenttiosuus oli < 50 % ja/tai lähtötilanteen DLCO-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 (DLCO < 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-analysin pirfenidonihoitoa saaneilla potilailla.

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokineetikka

Imeytyminen

Kun pirfenidonikapseleita otetaan ruoan kanssa, C_{max} -arvo pienenee huomattavasti (50 %), ja myös AUC-arvo pienenee hieman verrattuna lääkevalmisteen ottamiseen tyhjän 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 % vastaavasta arvosta tilanteessa, jossa lääkevalmiste otettiin paastotilassa. Bioekvivalenssi osoitettiin paastotilassa vertaamalla 801 mg:n tablettiä 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 bioekvivalenssivaatimusten ylärajan (90 %:n luottamusväli 80,00 %–125,00 %). Ruoan vaikutus pirfenidoniaistukseen (AUC) oli tabletti- ja kapselilääkemuodoilla yhdenmukainen. Paastotilaan verrattuna pirfenidonin C_{max} -arvo pieneni, kun jompaakumpaa lääkemuotoa otettiin ruoan kanssa; pirfenidonitablettien kanssa hieman vähemmän (40 %) kuin pirfenidonikapseleiden kanssa (50 %). Lääkevalmisteen ottaminen ruoan kanssa vähensi myös haittavaikutusten (pahoinvointi ja huimaus) ilmenemistä verrattuna sen ottamiseen paastotilassa. Pirfenidoni 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 % 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-karboksi-pirfenidoni) 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-

karboksi-pirfenidoni-altistus suurenee.

Eliminaatio

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

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Pirfenidonin ja 5-karboksi-pirfenidonimetaboliitin farmakokinetiikkaa vertailtiin keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh luokka B) sairastavilla potilailla ja henkilöillä, joiden maksa toimi normaalisti. Tulokset osoittivat, että keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla pirfenidonille altistuminen lisääntyi keskimäärin 60 % 801 mg:n suuruisen pirfenidonikerta-annoksen jälkeen (3 x 267 mg:n kapselit). Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden osalta pirfenidonin käytössä on noudatettava varovaisuutta ja potilaita tulee seurata huolellisesti toksisuuteen viittaavien merkkien varalta, etenkin jos he ottavat samanaikaisesti jotakin tunnettua CYP1A2-entsyymin 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. Lähtöaine metaboloituu pääasiassa 5-karboksi-pirfenidoniksi. 5-karboksi-pirfenidonin AUC_{0-∞} keskiarvo (keskihajonta) oli merkitsevästi 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 vajaatoimintaa sairastavien 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 nollasta äärettömyyteen.

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

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

°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).

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 annoksen 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 pirfenidonihoidoa saavilla ihmisillä. Näitä havaintoja ei pidetä merkittävänä ihmisten kannalta.

Naarasrotilla havaittiin kohtukasvainten lisääntymistä tilastollisesti merkitsevässä määrin, kun rotille annettiin 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.

Lisääntymistoksikologisissa 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 kiimakierro 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 fotoklastogeenisessä määrityksessä kiinankääpiöhamsterin keuhkosoluissa.

Valotoksisuutta ja ärsytystä havaittiin myös marsuilla, kun niille annettiin pirfenidonia suun kautta ja ne altistettiin UVA- ja UVB-säteilylle. Valotoksisten vaurioiden vakavuutta voitiin pienentää käyttämällä auringonsuojavoidetta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

vedetön kolloidinen piidioksidi
mikrokiteinen selluloosa
kroskarmelloosinatrium povidoni
magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi (E 1203)
titaanidioksidi (E 171)
makrogoli (E 1521)
talkki (E 553b).

276 mg:n tabletissa lisäksi:

keltainen rautaoksidi (E 172)
musta rautaoksidi (E 172)

801 mg:n tabletissa lisäksi:

keltainen rautaoksidi (E 172)
musta rautaoksidi (E 172)
punainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

HDPE-tablettipurkit, joissa on lapsiturvallinen suljin.

Pakkaus koot:

267 mg: 63 ja 252 (3 x 84 tabletin purkkia) kalvopäällysteistä tablettia.

801 mg: 84 ja 252 (3 x 84 tabletin purkkia) kalvopäällysteistä tablettia.

Muotoutuvasta PVC/PCTFE/PVC-kalvosta ja alumiinifoliosta valmistetut läpipainopakkaukset.

Pakkaus koot:

267 mg: 63 ja 252 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa sekä 63 x 1 ja 252 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäin perforoiduissa läpipainopakkauksissa.

801 mg: 84 kalvopäällysteistä tablettia ja monipakkaus sisältäen 252 kalvopäällysteistä tablettia (3 x 84), sekä 84 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäin perforoiduissa läpipainopakkauksissa ja monipakkaus sisältäen 252 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäin perforoiduissa läpipainopakkauksissa (3 x 84 x 1).

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

267 mg: 39029
801 mg: 39030

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.4.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.9.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pirfenidone ratiopharm 267 mg filmdragerad tablett
Pirfenidone ratiopharm 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).

Pirfenidone ratiopharm 267 mg filmdragerade tabletter är gula, ovala, cirka 12,9 x 5,9 mm, präglade med 3610 på ena sidan och T på den andra sidan.

Pirfenidone ratiopharm 801 mg filmdragerade tabletter är lila, ovala, cirka 20,1 x 9,3 mm, präglade med 3611 på ena sida och T på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pirfenidone ratiopharm är avsett för vuxna patienter för behandling av idiopatisk lungfibros (IPF).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Pirfenidone ratiopharm 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 2 403 mg per dag enligt följande:

- Dag 1 till och med dag 7: en dos om 267 mg administrerad tre gånger dagligen (801 mg/dag).
- Dag 8 till och med dag 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 Pirfenidone ratiopharm 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 ratiopharm 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 267-534 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 dagligen (267 mg tre gånger dagligen). Om utslagen kvarstår efter sju dagar ska behandlingen med Pirfenidone ratiopharm 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 ratiopharm 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 ratiopharm till denna patientgrupp. Pirfenidone ratiopharm 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 ratiopharm ska användas med försiktighet hos patienter med måttligt (kreatininclearance 30-50 ml/min) nedsatt njurfunktion. Pirfenidone ratiopharm ska inte ges till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller terminal njursjukdom som kräver dialys (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Pirfenidone ratiopharm för en pediatrisk population för indikationen IPF.

Administreringsätt

Pirfenidone ratiopharm 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 avsnitt 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 avsnitt 4.2 och 4.4).
- Allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller terminal njursjukdom som kräver dialys (se avsnitt 4.2 och 5.2).

4.4 Varningar och försiktighet

Leverfunktion

Förhöjda transaminaser har rapporterats som vanligt förekommande hos patienter som behandlats med pirfenidon. Leverfunktionsprover (ALAT, ASAT och bilirubin) skall tas innan behandlingen med pirfenidon 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 pirfenidon 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 pirfenidon minskas eller behandlingen avbrytas. Så snart leverfunktionsproverna ligger inom normalgränserna kan pirfenidondosen 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 enstaka fall med dödlig utgång har rapporterats efter godkännandet (se avsnitt 4.8).

I tillägg till den rekommenderade regelbundna kontrollen av leverfunktionsprover ska dessutom klinisk utvärdering göras 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 pirfenidon 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 %. Pirfenidon 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 avsnitt 4.5 och 5.2). Pirfenidon har inte studerats på personer med allvarligt nedsatt leverfunktion och pirfenidon 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

pirfenidon. 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 fotosensitivitetsreaktioner är ovanliga. Dosjusteringar eller tillfälligt behandlingsavbrott kan behövas i fall av lätt till svår fotosensitivitetsreaktion eller hudutslag (se avsnitt 4.2).

Svåra hudreaktioner

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

Angioödem/anafylaxi

Vid användning av pirfenidon efter marknadsintroduktionen har rapporter inkommit om angioödem (några allvarliga), såsom svullnad av ansikte, läppar och/eller tunga, som kan vara förenat med andningssvårigheter eller väsende andning. Rapporter om anafylaxi har också inkommit. Patienter som utvecklar tecken eller symtom på angioödem eller allvarliga allergiska reaktioner efter administrering av pirfenidonbör därför avsluta behandlingen omedelbart. Patienter med angioödem eller allvarliga 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 ska 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 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 betydelse.

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.

Hjälpämne

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per filmdragerad tablett, dvs. 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.

Pirfenidon är kontraindicerat till patienter vid samtidig användning av fluvoxamin (se avsnitt 4.3). Fluvoxaminbehandling ska avbrytas innan en pirfenidonbehandling påbörjas och undvikas under pirfenidonbehandling 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 med pirfenidon 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 pirfenidon. Avbryt behandling med pirfenidon om nödvändigt (se avsnitt 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 doserat 750 mg två gånger dagligen ej kan undvikas, ska pirfenidon-dosen minskas till 1 602 mg dagligen (534 mg tre gånger dagligen).

Pirfenidon ska användas med försiktighet när ciprofloxacin ges i dosen 250 mg eller 500 mg en eller två gånger dagligen.

Pirfenidon 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 starkfulla 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, ska undvikas under pirfenidonbehandling på grund av det observerade sambandet mellan cigarettökning och dess potential att inducera CYP1A2. Patienterna ska uppmanas 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 undvikas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data om användning 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) sågs förlängd gestationstid och sämre livsduglighet hos fostren hos råttor.

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av pirfenidon 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 pirfenidon, efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med pirfenidonbehandlingen 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 som kan ha måttlig effekt 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 i 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 för pirfenidon har utvärderats i kliniska studier där 1 650 frivilliga personer och patienter deltog. Fler 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	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	Sömnsvårigheter
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk, yrsel
Vanliga	Sömnighet, smakrubbningar, 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-Johnsons syndrom ¹ , toxisk epidermal nekrolys ¹
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	Ledvärk
Vanliga	Muskelvärk
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	
Mycket vanliga	Trötthet
Vanliga	Asteni, icke-kardiell bröstsmärta
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	

Vanliga	Solskador
---------	-----------

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

Exponeringsjusterade 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 följdtilstånd. 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 till:

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 ska stödande 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 FCV vid utgångsläget 73,9 % i pirfenidongruppen och 72,0 % i placebogruppern (intervall: 50-123 % respektive 48-138 %), och medianprocenten av förväntad diffusionskapacitet för kolmonoxid (DLCO) vid utgångsläget var 45,1 % i pirfenidongruppen och 45,6 % i placebogruppern (intervall: 25-81 % respektive 21-94 %). I PIPF-004 hade 2,4 % i pirfenidongruppen och 2,1 % i placebogruppern procent av förväntad FVC under 50 % och/eller procent av förväntad DLCO under 35 % vid utgångsläget. I PIPF-006 hade 1,0 % i pirfenidongruppen och 1,4 % i placebogruppern procent av förväntad FVC under 50 % och/eller procent av förväntad DLCO 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 ≥ 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 i studien PIPF-006		
	Pirfenidon 2 403 mg/dag (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 poolad 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 behandling med pirfenidon 2 403 mg/dag med placebo. Behandlingen administrerades tre gånger dagligen i 52 veckor. Det primära effektmåttet var förändring 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 % (intervall: 48-91 %) respektive 42 % vid utgångsläget (intervall: 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 ≥ 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 ≥ 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 % KI, 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) (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 för pulmonell hypertension grad 3, hade 89 patienter som behandlats med pirfenidon monoterapi en liknande försämring av FVC som pirfenidonbehandlade 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 referensläkemedlet som innehåller 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-tabletter minskade C_{max} något mindre (med 40 %) jämfört med pirfenidon-kapslar (med 50 %). Hos gruppen som intog läkemedlet med föda sågs en lägre biverkningsincidens (illamående och yrsel) än hos gruppen gjorde det i fasta. 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 undersöktes i kliniska studier (1 till 100 µg/ml). Genomsnittlig skenbar distributionsvolym 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-isoenzymerna, 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 måttligt mättnadsbar. 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 avsnitt 4.2 och 4.4). Pirfenidon är kontraindicerat vid allvarligt nedsatt leverfunktion och terminal leversjukdom (se avsnitt 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) $AUC_{0-\infty}$ av 5-karboxipirfenidon var signifikant högre i grupperna med måttligt ($p = 0,009$) och allvarligt ($p < 0,0001$) nedsatt njurfunktion än i gruppen med normal njurfunktion; 100 (26,3) $mg \cdot h/l$ respektive 168 (67,4) $mg \cdot h/l$ jämfört med 28,7 (4,99) $mg \cdot h/l$.

Grupp med nedsatt njurfunktion	Statistik	$AUC_{0-\infty}$ (mg·h/l)	
		Pirfenidone	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)
Lätt nedsatt 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)
Måttligt nedsatt n = 6	Medelvärde (SD)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	Median (25:e-75:e)	66,7 (47,7-76,7)	96,3 (75,2-123)
Allvarligt nedsatt n = 6	Medelvärde (SD)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	Median (25:e-75:e)	49,4 (40,7-55,8)	150 (123-248)

$AUC_{0-\infty}$ = 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 lätt 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 avsnitt 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 rättornas 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 ($\geq 1 000$ 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

kolloidal vattenfri kiseldioxid
mikrokristallin cellulosa
kroskarmellosnatrium
povidon
magnesiumstearat

Filmdragering

polyvinylalkohol, delvis hydrolyserad (E1203)

titandioxid (E171)

makrogol (E1521)

talk (553b)

267 mg tablett

gul järnoxid (E172)

svart järnoxid (E172)

801 mg tablett

gul järnoxid (E172)

svart järnoxid (E172)

röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk med barnskyddande lock.

Förpackningsstorlekar för 267 mg: 63 och 252 (3 burkar à 84) filmdragerade tabletter.

Förpackningsstorlekar för 801 mg: 84 och 252 (3 burkar à 84) filmdragerade tabletter.

Blister av formpressad PVC/PCTFE/PVC-folie täckt med aluminiumfolie

Förpackningsstorlekar för 267 mg: 63 och 252 filmdragerade tabletter i blister eller 63 x 1 och 252 x 1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

Förpackningsstorlekar för 801 mg: 84 och multipelförpackningar innehållande 252 (3 förpackningar à 84) filmdragerade tabletter i blister eller 84 x 1 och multipelförpackningar innehållande 252 (3 förpackningar à 84 x 1) filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

267 mg: 39029

801 mg: 39030

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 7.4.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.9.2023