

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pirfenidon Cipla 267 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Pirfenidon Cipla 801 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Pirfenidon Cipla 267 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 267 mg pirfenidonia.

Pirfenidon Cipla 801 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 801 mg pirfenidonia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Pirfenidon Cipla 267 mg kalvopäällysteiset tabletit: vaaleankeltainen tai keltainen, kaksoiskupera, sokea, viistoreunainen, kalvopäällysteinen tabletti, jossa ei ole merkintöjä kummallakaan puolella ja jonka koko on noin 14 mm x 7 mm.

Pirfenidon Cipla 801 mg kalvopäällysteiset tabletit: hennon vaaleanpunainen tai vaaleanpunainen, kaksoiskupera, kapselin muotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jossa ei ole merkintöjä kummallakaan puolella ja jonka koko on noin 20 mm x 9 mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Pirfenidon Cipla on tarkoitettu aikuisten idiopaattisen keuhkofibroosin hoitoon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Pirfenidon Cipla -hoidon aloittaa ja sitä valvoo idiopaattisen keuhkofibroosin diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Aikuiset

Hoidon alkuvaiheessa annos on titrattava 14 päivän aikana suositeltavaan vuorokausiannokseen 2 403 mg/vrk seuraavasti:

- Päivät 1–7: 267 mg annos kolme kertaa vuorokaudessa (801 mg/vrk)
- Päivät 8–14: 534 mg annos kolme kertaa vuorokaudessa (1 602 mg/vrk). 534 mg annos vastaa

kahta 267 mg tablettia.

- Päivästä 15 alkaen: 801 mg annos kolme kertaa vuorokaudessa (2 403 mg/vrk)

Pirfenidon Cipla -valmisteen suositeltu päivittäinen ylläpitoannos on 801 mg kolme kertaa vuorokaudessa ruoan kanssa otettuna, jolloin kokonaisannos on 2 403 mg/vrk.

Suurempia annoksia kuin 2 403 mg/vrk ei suositella potilaille missään tilanteessa (ks. kohta 4.9).

Jos potilaan Pirfenidon Cipla -hoito on keskeytynyt yhtäjaksoisesti 14 tai useammaksi päiväksi, hoito on aloitettava uudelleen titraamalla annos kahden viikon aikana suositeltuun vuorokausiannokseen.

Jos hoito on keskeytynyt alle 14 peräkkäiseksi päiväksi, hoitoa voidaan jatkaa ennen keskeytystä käytetyllä suositellulla vuorokausiannoksella ilman titraamista.

#### Annoksen muuttaminen ja muita turvalliseen käyttöön liittyviä seikkoja

##### *Maha-suolikanavaan liittyvät tapahtumat*

Potilaita, jotka eivät siedä hoitoa maha-suolikanavan häiritsevien vaikutusten takia, on muistutettava siitä, että lääkevalmiste on otettava ruoan kanssa. Jos oireet jatkuvat siitä huolimatta, pirfenidoniannos voidaan pienentää annokseksi 267–534 mg kahdesti tai kolmesti vuorokaudessa ruoan kanssa. Annos suurennetaan suositeltavaan vuorokausiannokseen potilaan sietokyvyn mukaan. Jos oireet jatkuvat, potilaita voidaan neuvoa keskeyttämään hoito yhden tai kahden viikon ajaksi, jotta oireet lievittyisivät.

##### *Valoherkkyysoireet tai ihottuma*

Potilaita, joille kehittyy lieviä tai keskivaikeita valoherkkyysoireita tai ihottumaa, on muistutettava aurinkovoiteen päivittäisestä käytöstä ja auringonvalolle altistumisen välttämisestä (ks. kohta 4.4). Pirfenidoniannos voidaan pienentää annokseen 801 mg/vrk (267 mg kolmesti vuorokaudessa). Jos ihottuma ei häviä seitsemän vuorokauden kuluessa, Pirfenidon Cipla -hoito on keskeytettävä 15 vuorokauden ajaksi, minkä jälkeen hoitoa jatketaan suurentamalla annosta suositeltavaan vuorokausiannokseen samalla tavalla kuin hoitoa ensimmäisen kerran aloitettaessa.

Jos potilaalle kehittyy vaikea valoherkkyysoireet tai ihottuma, hoito on keskeytettävä hoito ja potilaan hakeuduttava lääkärin hoitoon (ks. kohta 4.4). Kun ihottuma on hävinnyt, Pirfenidon Cipla -lääkitys voidaan aloittaa uudelleen ja annosta suurentaa suositeltavaan vuorokausiannokseen lääkärin harkinnan mukaan.

##### *Maksan toiminta*

Jos alaniini- tai aspartaattiaminotransferaasiarvot (ALAT/ASAT) suurenevat merkittävästi (riippumatta siitä, suureneeko bilirubiiniarvo), pirfenidonin annosta on muutettava tai hoito on keskeytettävä kohdassa 4.4 esitettyjen ohjeiden mukaisesti.

#### Eritysryhmät

##### *Iäkkäät*

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

##### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokat A ja B). Koska pirfenidonin plasmapitoisuus voi suurentua joillain lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, tämän potilasryhmän pirfenidonihoitoon on kuitenkin noudatettava varovaisuutta. Pirfenidonihoitoa 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, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta. Pirfenidonia on käytettävä varoen potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min). Pirfenidonihoidoa 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 pirfenidonia pediatrisille potilaille idiopaattisen keuhkofibroosin hoitoon.

### Antotapa

Pirfenidon Cipla otetaan suun kautta. Tabletit niellään kokonaisina veden kanssa ja otetaan ruoan yhteydessä pahoinvoinnin ja huimauksen riskin pienentämiseksi (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

## **4.3 Vasta-aiheet**

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

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Maksan toiminta

Suurentuneita transaminaasiarvoja on raportoitu yleisesti pirfenidonihoidoa saaneilla potilailla. Maksan toimintakokeet (ALAT, ASAT ja bilirubiini) on tehtävä ennen pirfenidonihoidon aloitusta ja sen jälkeen kuukauden välein ensimmäisten 6 kuukauden ajan ja sitten 3 kuukauden välein (ks. kohta 4.8).

Jos potilaan aminotransferaasiarvo suurenee pirfenidonihoidon aloittamisen jälkeen > 3 – < 5 kertaa normaalia viitealueen ylärajaa (upper limit of normal, ULN) suuremmaksi ilman bilirubiiniarvon suurenemista ja ilman lääkettä aiheuttaman maksavaurion oireita tai löydöksiä, muut syyt on suljettava pois ja potilasta on seurattava huolellisesti. Muiden sellaisten lääkkeiden käytön lopettamista on harkittava, joihin voi liittyä maksatoksisuutta. Pirfenidoniannosta on pienennettävä tai hoito on keskeytettävä, mikäli se on kliinisesti tarkoituksenmukaista. Kun maksan toimintakokeiden tulokset ovat taas normaalilla viitealueella, pirfenidoniannos voidaan suurentaa suositeltavaan vuorokausiannokseen potilaan sietokyvyn mukaisesti.

### Lääkeaineen aiheuttama maksavaurio

Suurentuneisiin ALAT- ja ASAT-arvoihin on harvinaisissa tapauksissa liittynyt samanaikaista bilirubiiniarvon suurenemista. Valmisteen markkinoilletulon jälkeen on raportoitu lääkettä aiheuttamia maksavaurioita, jotka joissain tapauksissa ovat olleet vaikeita, mukaan lukien yksittäiset kuolemaan johtaneet tapaukset (ks. kohta 4.8).

Suosittelavien säännöllisten maksan toimintakokeiden lisäksi kliininen arviointi ja maksan toimintakokeet on tehtävä viipymättä, jos potilas raportoi maksavaurioon mahdollisesti viittaavia oireita, mukaan lukien väsymystä, ruokahaluttomuutta, epämukavia tuntemuksia oikealla ylävatsalla, virtsan tummuutta tai ikterusta.

Jos potilaan aminotransferaasiarvot ovat  $> 3 - < 5$  kertaa normaalin viitealueen ylärajaa suuremmat ja jos tähän liittyy hyperbilirubinemia tai maksavaurioon viittaavia kliinisiä oireita tai löydöksiä, Pirfenidon Cipla -hoito on lopetettava pysyvästi eikä sitä saa aloittaa uudelleen.

Jos potilaan aminotransferaasiarvot ovat  $\geq 5$  kertaa normaalin viitealueen ylärajaa suuremmat, Pirfenidon Cipla -hoito on lopetettava pysyvästi eikä sitä saa aloittaa uudelleen.

### Maksan vajaatoiminta

Potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B), pirfenidonille altistuminen lisääntyi 60 %. Pirfenidonin käytössä lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokat A ja B) sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta, koska pirfenidonille altistumisen lisääntyminen on mahdollista. Potilaita tulee seurata huolellisesti toksisuuden merkkien varalta, etenkin jos he käyttävät samanaikaisesti jotakin tunnettua CYP1A2-entsyymin estäjää (ks. kohdat 4.5 ja 5.2). Pirfenidonia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla, eikä sitä siksi saa käyttää vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3).

### Valoherkkyysreaktio ja ihottuma

Suoralle auringonvalolle (mukaan luettuna aurinkolamput) altistumista on vältettävä, tai se on pyrittävä minimoimaan pirfenidonihoiton aikana. Potilaita on kehotettava käyttämään päivittäin aurinkovoidetta, pukeutumaan auringonvalolta suojaaviin vaatteisiin sekä välttämään muiden tunnetusti valoherkkyyttä aiheuttavien lääkevalmisteiden käyttöä. Potilaita on myös kehotettava kertomaan valoherkkyysreaktion tai ihottuman oireista hoitavalle lääkärille. Vaikeat valoherkkyysreaktiot ovat melko harvinaisia. Annoksen muuttaminen tai hoidon keskeyttäminen väliaikaisesti voi olla tarpeen, jos potilaalle kehittyy lievä tai vaikea valoherkkyysreaktio tai ihottuma (ks. kohta 4.2).

### Vaikeat ihoreaktiot

Pirfenidonihoitoon on markkinoilletulon jälkeen raportoitu liittyneen Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysia, ja yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS), jotka voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan. Jos näihin reaktioihin viittaavia oireita ja löydöksiä ilmaantuu, Pirfenidon Cipla -hoito on keskeytettävä välittömästi. Jos potilaalle on pirfenidonihoiton yhteydessä kehittynyt Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, tai DRESS Pirfenidon Cipla -hoitoa ei saa aloittaa uudelleen, vaan hoito on lopetettava pysyvästi.

### Angioedeema/anafylaksia

Pirfenidonin 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 Pirfenidon Cipla -valmisteen ottamisen jälkeen. Potilaita, joilla on angioedeema tai vaikea-asteisia allergisia reaktioita, hoidetaan tavanomaisen käytännön mukaisesti. Pirfenidon Cipla -valmistetta ei saa käyttää, jos potilaalla on anamneesissa 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 ollut vain yksittäinen huimaukskohtaus ja huimauksen esiintymisen mediaanikesto oli 22 vuorokautta. Jos huimaus ei häviä tai jos se pahenee, annoksen muuttaminen tai pirfenidonihoidon lopettaminen voi olla tarpeen.

## Väsymys

Pirfenidonia käyttävillä potilailla on ilmoitettu 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 painonlaskua (ks. kohta 4.8). Lääkäriin on seurattava potilaan painoa ja tarvittaessa kehoitettava lisäämään ruoasta saatavaa kalorimäärää, mikäli painonlaskua pidetään kliinisesti merkittävänä.

## Hyponatremia

Pirfenidonihoidon saaneilla potilailla on ilmoitettu 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.

## Natrium

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

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

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 muihin CYP-isoentsyymeihin [CYP2C9, 2C19 ja 2D6] estävästi) samanaikainen käyttö suurensi pirfenidonin altistumista nelinkertaisesti tupakoimattomilla potilailla.

Pirfenidonin käyttö on vasta-aiheista potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti fluvoksamiinia (ks. kohta 4.3). Fluvoksamiinihoito tulee lopettaa 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 (esim. CYP2C9, 2C19 ja 2D6) estävien lääkevalmisteiden käyttöä on vältettävä pirfenidonihoidon aikana.

*In vitro*- ja *in vivo*-ekstrapoloinnit osoittavat, että voimakkaat ja selektiiviset CYP1A2-entsyymien estäjät (kuten 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 kolmesti vuorokaudessa). Potilaita on seurattava huolellisesti pirfenidonihoitoon liittyvien haittavaikutusten varalta. Pirfenidonihoito on tarvittaessa lopetettava (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 kahdesti vuorokaudessa on välttämätöntä, pirfenidoniannos on pienennettävä tasolle 1 602 mg vuorokaudessa (534 mg kolmesti vuorokaudessa). Pirfenidonia on käytettävä varoen, jos potilas käyttää siprofloksasiinia 250 mg tai 500 mg annoksina kerran tai kahdesti vuorokaudessa.

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

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

#### Tupakointi ja CYP1A2-entsyymien induktorit

Vaiheen 1 yhteisvaikutustutkimuksessa arvioitiin tupakoinnin (CYP1A2-entsyymien induktori) vaikutusta pirfenidonin farmakokinetiikkaan. Tupakoitsijoilla pirfenidonille altistuminen oli 50 % tupakoimattomien arvoon nähden. Tupakointi saattaa indusoida entsyymien tuotantoa maksassa ja siten suurentaa lääkevalmisteen puhdistumaa sekä vähentää sille altistumista. Voimakkaiden CYP1A2-entsyymien induktorien samanaikaista käyttöä ja tupakointia on vältettävä pirfenidonihoiton aikana. Tämä perustuu tupakoinnin ja sen mahdollisen CYP1A2-entsyymiä indusoivan vaikutuksen välillä havaittuun yhteyteen. Potilaita on kehoitettava lopettamaan CYP1A2-entsyymiä voimakkaasti indusoivien lääkevalmisteiden käyttö ja lopettamaan tupakointi ennen pirfenidonihoiton aloittamista ja olemaan tupakoimatta sen aikana.

Kohtalaisen voimakkaiden CYP1A2-entsyymien induktorien (esim. 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 on mahdollisuuksien mukaan vältettävä.

## **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Pirfenidonin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja.

Eläimillä pirfenidonia ja/tai sen metaboliitteja kulkeutuu istukan läpi, joten on mahdollista, että pirfenidonia ja/tai sen metaboliitteja kertyy lapsiveteen.

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

Varmuuden vuoksi Pirfenidon Cipla -valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö pirfenidoni tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet pirfenidonin ja/tai sen metaboliittien erittyvän maitoon, joten pirfenidonin ja/tai sen metaboliittien kertyminen äidinmaitoon ihmisillä on mahdollista.

(ks. kohta 5.3). Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö Pirfenidon Cipla -hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

### Hedelmällisyys

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Pirfenidoni voi aiheuttaa huimausta ja väsymystä, joten sillä voi olla kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos potilaalla on näitä oireita, hänen on oltava varovainen ajaessaan tai koneita käyttäessään.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa pirfenidonia käytettiin 2 403 mg:n vuorokausiannoksella 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 %), dyspepsia (16,1 % vs. 5,0 %), vähentynyt ruokahalu (20,7 % vs. 8,0 %), päänsärky (10,1 % vs. 7,7 %) ja valoherkkyysreaktio (9,3 % vs. 1,1 %).

### Haittavaikutustaulukko

Pirfenidonin turvallisuutta on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 1 650 vapaaehtoista tutkittavaa ja potilasta. 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 avaintutkimuksessa ilmoitetut haittavaikutukset, joiden yleisyys oli  $\geq 2\%$  pirfenidonia saaneilla 623 potilaalla, jotka käyttivät sitä suositellulla 2 403 mg:n vuorokausiannoksella. Myös markkinoilletulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 1. Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan ja kussakin esiintymistiheysluokassa vakavuusasteen mukaan vakavimmasta lievimpään. Esiintymistiheysluokat on määritelty seuraavasti: 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).

<b>Taulukko 1 Haittavaikutukset elinjärjestelmän ja MedDRA-yleisyysluokituksen mukaan</b>	
<b>Infektiot</b>	
Hyvin yleinen	Ylähengitystieinfektio
Yleinen	Virtsatieinfektio
<b>Veri ja imukudos</b>	
Melko harvinainen	Agranulosytoosi <sup>1</sup>
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Melko harvinainen	Angioedeema <sup>1</sup>
Tuntematon	Anafylaksia <sup>1</sup>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Hyvin yleinen	Painon lasku, ruokahalun heikentyminen
Melko harvinainen	Hyponatremia <sup>1</sup>

<b>Taulukko 1 Haittavaikutukset elinjärjestelmän ja MedDRA-yleisyysluokituksen mukaan</b>	
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Hyvin yleinen	Unettomuus
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleinen	Päänsärky, huimaus
Yleinen	Uneliaisuus, makuhäiriöt, letargia
<b>Verisuonisto</b>	
Yleinen	Kuumat aallot
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Hyvin yleinen	Hengenahdistus, yskä
Yleinen	Produktiivinen yskä
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleinen	Dyspepsia, pahoinvointi, ripuli, gastroesofageaalinen refluksitauti, oksentelu, ummetus
Yleinen	Vatsan pullotus, epämiellyttävä tunne vatsan alueella, vatsakipu, ylävatsakipu, mahavaivat, gastriitti, ilmavaivat
<b>Maksa ja sappi</b>	
Yleinen	Suurentunut ALAT-arvo, suurentunut ASAT-arvo, suurentunut gammaglutamyyli transferaasiarvo
Melko harvinainen	Seerumin kokonaisbilirubiiniarvon suurentuminen ALAT- ja ASAT-arvojen suurentumisen yhteydessä <sup>1</sup> , lääkeaineen aiheuttama maksavaurio <sup>2</sup>
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Hyvin yleinen	Ihottuma
Yleinen	Valoherkkyysreaktio, kutina, eryteema, ihon kuivuus, erytematoottinen ihottuma, makulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma
Yleisyys tuntematon	Stevens–Johnsonin oireyhtymä <sup>1</sup> , toksinen epidermaalinen nekrolyysi <sup>1</sup> , yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) <sup>1</sup>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Hyvin yleinen	Nivelkipu
Yleinen	Lihaskipu
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Hyvin yleinen	Väsymys
Yleinen	Astenia, ei-sydänperäinen rintakipu
<b>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</b>	
Yleinen	Auringonpolttamet

<sup>1</sup>. Havaittu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa (ks. kohdat 4.4).

<sup>2</sup>. Valmisteen markkinoilletulon jälkeen on raportoitu vaikeita lääkeaineen aiheuttamia maksavaurioita, joista osa on johtanut kuolemaan (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

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



## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

### Ruokahalun heikentyminen

Avaintutkimuksissa esiintyneet ruokahalun heikentymiseen liittyvät tapaukset olivat helposti hallittavissa eivätkä yleensä aiheuttaneet merkittäviä seurauksia. Ruokahalun heikentyminen aiheutti melko harvoin 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 tutkimuskeskuksen (Fimea) kautta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 pirfenidoniannoksia. Suurin vuorokausiannos oli 4 806 mg, joka annettiin kuutena 267 mg:n kapselina kolme kertaa vuorokaudessa 12 päivän jaksolla, jonka aikana annosta titrattiin suuremmaksi. Haittavaikutukset olivat lieviä, ohimeneviä ja yhdenmukaisia pirfenidonin yleisimmin ilmoitettujen haittavaikutusten kanssa.

Jos yliannostusta on aiheutta epäillä, potilaalle on annettava asianmukaista tukihoidoa. Elintoimintoja ja kliinistä tilaa on tarkkailtava huolellisesti.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

Pirfenidonin vaikutusmekanismia ei ole vielä täysin määritetty. Erilaisista *in vitro* -tutkimuksista ja keuhkofibroosia (bleomyysiinin ja siirteiden aiheuttama fibroosi) koskevista eläintutkimuksista saadut tiedot kuitenkin osoittavat, että pirfenidonilla on sekä antifibroottisia että anti-inflammatorisia ominaisuuksia.

Idiopaattinen keuhkofibroosi on krooninen fibroottinen ja tulehduksellinen keuhkosairaus, johon proinflammatoristen sytokiinien, mukaan lukien tuumorinekroositekijä-alfan (TNF- $\alpha$ ) ja interleukiini 1-beetan (IL-1 $\beta$ ), synteesi ja vapautuminen vaikuttavat. Pirfenidonin on osoitettu vähentävän erilaisten ärsykkeiden aiheuttamaa tulehdussolujen kertymistä.

Pirfenidoni vähentää fibroblastien proliferaatiota, fibroosiin liittyvien proteiinien ja sytokiinien tuotantoa sekä sytokiini-kasvutekijöiden, kuten transformoivan kasvutekijä beetan (TGF- $\beta$ ) ja verihitulekasvutekijän (PDGF) aiheuttamaa lisääntynyttä solunulkoisen matriksin biosynteesiä ja kertymistä.

## Kliininen teho

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

PIPF-004- ja PIPF-006-tutkimuksissa pirfenidonia (2 403 mg/vrk) verrattiin lumelääkkeeseen. Tutkimusten tutkimusasetelmat olivat lähes identtiset muutamaa poikkeusta lukuun ottamatta; PIPF-004-tutkimuksessa oli myös väliannosryhmä (1 197 mg/vrk). Molemmissa tutkimuksissa lääkevalmistetta annettiin kolme kertaa vuorokaudessa vähintään 72 viikon ajan. Ensisijainen päätetapahtuma molemmissa tutkimuksissa oli lähtöarvon ja viikon 72 arvon välinen muutos nopean vitaalikapasiteetin (FVC) prosenttiosuudessa odotusarvosta. Yhdistetyssä PIPF-004- ja PIPF-006-potilasjoukossa, joka sai hoitoa annoksella 2 403 mg/vrk ja joka käsitti yhteensä 692 potilasta, lähtötilanteen FVC:n prosenttiosuus odotusarvosta (mediaani) oli pirfenidoniryhmässä 73,9 % ja lumeryhmässä 72,0 % (vaihteluväli pirfenidoniryhmässä 50–123 % ja lumeryhmässä 48–138 %), ja lähtötilanteen diffuusiokapasiteetin (DL<sub>CO</sub>) prosenttiosuus odotusarvosta (mediaani) oli pirfenidoniryhmässä 45,1 % ja lumeryhmässä 45,6 % (vaihteluväli pirfenidoniryhmässä 25–81 % ja lumeryhmässä 21–94 %). PIPF-004-tutkimuksessa lähtötilanteen FVC-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 50 % ja/tai lähtötilanteen DL<sub>CO</sub>-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 35 % pirfenidoniryhmässä 2,4 %:lla ja lumeryhmässä 2,1 %:lla potilaista. PIPF-006-tutkimuksessa lähtötilanteen FVC-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 50 % ja/tai lähtötilanteen DL<sub>CO</sub>-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 35 % pirfenidoniryhmässä 1,0 %:lla ja lumeryhmässä 1,4 %:lla potilaista.

PIPF-004-tutkimuksessa alenema FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta väheni viikon 72 kohdalla lähtötilanteesta merkitsevästi pirfenidonia saaneilla potilailla (N = 174) lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna (N = 174; p = 0,001, ANCOVA-luokittelu). Pirfenidonihoito vähensi myös merkitsevästi alenemaa FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta lähtöarvoon nähden myös viikoilla 24 (p = 0,014), 36 (p < 0,001), 48 (p < 0,001) ja 60 (p < 0,001). Viikon 72 FVC-arvon prosenttiosuus odotusarvosta heikkeni lähtöarvosta  $\geq 10$  % (idiopaattisen keuhkofibroosin kuolleisuusriskin raja-arvo) 20 %:lla pirfenidonia saaneista potilaista. Lumelääkettä saaneilla vastaava osuus oli 35 % (taulukko 2).

**Taulukko 2 Luokittainen muutoksen arviointi lähtötilanteesta viikkoon 72 prosentteina odotetusta FVC-arvosta PIPF-004-tutkimuksessa**

	<b>Pirfenidoni 2 403 mg/vrk (N = 174)</b>	<b>Lumelääke (N = 174)</b>
$\geq 10$ %:n heikkenemä, kuolema tai keuhkosiirto	35 (20 %)	60 (34 %)
Alle 10 %:n 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 lähtötilanteen ja viikon 72 tilanteen osalta esimääritetyn ANCOVA-luokittelun perusteella, *ad hoc*-analyysissä 37 %:lla pirfenidonia saaneista potilaista kuuden minuutin kävelytestin aikana kuljettu matka lyheni  $\geq 50$  metriä. Lumelääkettä saaneilla vastaava luku oli 47 %.

PIPF-006-tutkimuksessa pirfenidonihoito (N = 171) ei vähentänyt huononemaa FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta viikolla 72 verrattuna lähtötilanteeseen ja lumelääkkeeseen (N = 173; p = 0,501). Pirfenidonihoito vähensi kuitenkin alenemaa FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta lähtöarvoon nähden viikoilla 24 (p < 0,001), 36 (p = 0,011) ja 48 (p = 0,005). Viikon 72 kohdalla FVC-arvon prosenttiosuus odotusarvosta heikkeni  $\geq 10$  % pirfenidonia saaneista potilaista 23 %:lla ja lumelääkettä saaneista potilaista 27 %:lla (taulukko 3).

<b>Taulukko 3 Luokittainen muutoksen arviointi lähtötilanteesta viikkoon 72 prosentteina odotetusta FVC-arvosta PIPF-006-tutkimuksessa</b>		
	<b>Pirfenidoni 2 403 mg/vrk (N = 171)</b>	<b>Lumelääke (N = 173)</b>
≥ 10 %:n heikkenemä, kuolema tai keuhkosiirto	39 (23 %)	46 (27 %)
Alle 10 %:n heikkenemä	88 (52 %)	89 (51 %)
Ei heikkenemää (FVC:n muutos > 0 %)	44 (26 %)	38 (22 %)

PIPF-006-tutkimuksessa kuuden minuutin kävelytestin aikana kuljetun matkan lyhenemä lähtötilanteen ja viikon 72 tilanteen osalta väheni merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna ( $p < 0,001$ , ANCOVA-luokittelu). Lisäksi PIPF-006-tutkimuksen *ad hoc*-analyysissä 33 %:lla pirfenidonia saaneista potilaista kuuden minuutin kävelytestin aikana kuljettu matka lyheni  $\geq 50$  metriä. Lumelääkettä saaneilla potilailla vastaava luku oli 47 %.

PIPF-004- ja PIPF-006-tutkimusten eloonjäämistä koskevassa yhdistetyssä analyysissä kuolleisuus pirfenidonia 2 403 mg päivässä saaneissa ryhmässä oli 7,8 % ja lumelääkettä saaneiden ryhmässä 9,8 % (riskitiheysuhde 0,77 [95 %:n luottamusväli, 0,47–1,28]).

PIPF-016-tutkimuksessa pirfenidonia (2 403 mg/vrk) verrattiin lumelääkkeeseen. Lääkevalmistetta annettiin kolme kertaa päivässä 52 viikon ajan. Ensisijainen päätetapahtuma oli muutos FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta lähtötilanteesta viikkoon 52. Yhteensä 555 potilaan lähtötilanteen FVC-prosenttiosuus odotusarvosta (mediaani) oli 68 % (vaihteluväli: 48–91 %) ja DL<sub>CO</sub>-arvon kohdalla 42 % (vaihteluväli: 27–170 %). Lähtötilanteessa 2 %:lla potilaista FVC-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 50 % ja 21 %:lla potilaista DL<sub>CO</sub>-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 35 %.

PIPF-016-tutkimuksessa alenema FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta viikolla 52 väheni merkitsevästi pirfenidonia saaneilla potilailla (N = 278) lumelääkettä saaneisiin verrattuna (N = 277;  $p < 0,000001$ , ANCOVA-luokittelu). Pirfenidonihoito vähensi merkittävästi alenemaa FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta lähtötilanteeseen 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  $\geq 10$  %:n heikkenemä odotetun FVC-arvon prosenttiosuudessa tai kuolema. Lumelääkettä saaneilla vastaava luku oli 32 % (taulukko 4).

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

PIPF-016-tutkimuksessa kuuden minuutin kävelytestin aikana kuljetun matkan lyhenemä lähtötilanteen ja viikon 52 tilanteen osalta väheni merkitsevästi pirfenidonia saaneilla potilailla lumelääkettä saaneisiin verrattuna ( $p = 0,036$ , ANCOVA-luokittelu); 26 %:lla pirfenidonia saaneista potilaista kuuden minuutin kävelytestin aikana kuljettu matka lyheni  $\geq 50$  metriä. Lumelääkettä saaneilla potilailla vastaava luku oli 36 %.

PIPF-016-, PIPF-004- ja PIPF-006-tutkimusten ennalta määritetyssä yhdistetyssä analyysissä 12 kuukauden kohdalla mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman esiintyvyys oli merkitsevästi pienempi pirfenidonia 2 403 mg vuorokaudessa saaneissa ryhmässä (3,5 %; 22/623 potilasta) verrattuna lumelääkeryhmään (6,7 %; 42/624 potilasta), mikä merkitsee 48 %:n vähenemistä mistä

tahansa syystä johtuvan kuoleman riskissä ensimmäisen 12 kuukauden aikana (riskitiheysuhde 0,52 [95 % lv, 0,31–0,87],  $p = 0,0107$ , log rank -testi).

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

*Idiopaattista keuhkofibroosia sairastavat potilaat, joilla on pitkälle edennyt keuhkojen vajaatoiminta*

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

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

#### Pediatriset potilaat

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Kun pirfenidonikapseleita otetaan ruoan kanssa, C<sub>max</sub>-arvo pienenee huomattavasti (50 %), 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, pirfenidonin imeytymisnopeus hidastui. Samalla AUC-arvo oli noin 80–85 % verrattuna lääkevalmisteen paastotilassa ottamisen jälkeiseen arvoon. 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<sub>max</sub>-arvon 90 %:n luottamusvälit (108,26 %–125,60 %) ylittivät hieman tavanomaisen bioekvivalenssirajan ylärajan (90 % lv, 80,00 %–125,00 %). Ruoan vaikutus pirfenidonialtistukseen (AUC) oli suun kautta otetuilla tabletti- ja kapselilääkemuodoilla yhdenmukainen. Paastotilaan verrattuna pirfenidonin C<sub>max</sub>-arvo pieneni, kun jompaakumpaa lääkemuotoa otettiin ruoan kanssa, tableteilla hieman vähemmän (40 %) kuin kapseleilla (50 %). Lääkevalmisteen ottaminen ruoan kanssa vähensi myös haittavaikutusten (pahoinvointi ja huimaus) ilmaantuvuutta verrattuna sen ottamiseen paastotilassa. Tämän takia 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 välillä 50–58 % kliinisissä tutkimuksissa havaituilla pitoisuuksilla (1–100 mikrog/ml). Suun kautta otetun lääkevalmisteen näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa

on keskimäärin noin 70 litraa, mikä viittaa siihen, että pirfenidoni jakautuu kudoksiin vain vähän.

### 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 keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kliinisesti oleelliseksi, jos plasman 5-karboksi-pirfenidoniantistisuus suurenee.

### Eliminaatio

Suun kautta otetun pirfenidonin puhdistuma vaikuttaa kohtalaisesti saturoituvalta. Eri annoksilla toteutetussa tutkimuksessa, jossa käytettiin toistuvia annoksia, terveille, iäkkäämmille aikuisille annettiin 267–1 335 mg:n suuruisia annoksia kolme kertaa vuorokaudessa. Puhdistuma pieneni keskimäärin noin 25 % kolmesti päivässä annetulla yli 801 mg:n annoksella. Kun terveille, iäkkäämmille aikuisille annettiin kerta-annos pirfenidonia, lopullisen eliminaation näennäinen puoliintumisaika oli keskimäärin 2,4 tuntia. Noin 80 % suun kautta otetusta pirfenidoniannoksesta erittyy virtsaan 24 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Valtaosa pirfenidonista erittyy 5-karboksi-pirfenidonimetaboliittina (> 95 % havaitusta määrästä), ja alle 1 % 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 kapseli). Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla pirfenidonin käytössä on noudatettava varovaisuutta ja potilaita tulee seurata huolellisesti toksisuuden merkkien varalta, etenkin jos he käyttävät 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, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna henkilöihin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Pirfenidoni metaboloituu pääasiassa 5-karboksi-pirfenidoniksi. 5-karboksi-pirfenidonin AUC<sub>0-∞</sub> [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 <sub>0-∞</sub> (mg•hr/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 <sup>a</sup> (14,6)
	Mediaani (25.–75.)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)

Munuaisten vajaatoiminnan ryhmä	Tilastotiedot	AUC <sub>0-∞</sub> (mg•hr/l)	
		Pirfenidoni	5-karboksi-pirfenidoni
Keskivaikea n = 6	Keskiarvo (keskihajonta)	63,5 (19,5)	100 <sup>b</sup> (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 <sup>c</sup> (67,4)
	Mediaani (25.–75.)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

AUC<sub>0-∞</sub> = pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala aikavälillä nolasta äärettömään.

<sup>a</sup> p-arvo normaaliin verrattuna = 1,00 (Bonferroni-korjattu parittainen vertailu)

<sup>b</sup> p-arvo normaaliin verrattuna = 0,009 (Bonferroni-korjattu parittainen vertailu)

<sup>c</sup> 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 pirfenidonihoitoa saavilla potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta. Pirfenidonia tulee 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).

Populaatiofarmakokinetiikan analyysit neljästä tutkimuksesta terveillä koehenkilöillä tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, 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. Rotilla ja hiirillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin maksakasvainten ilmaantuvuuden suureneminen. Nämä maksahavainnot ovat yhdenmukaisia maksan mikrosomaalisen entsyymi-induktion kanssa, mutta tätä vaikutusta ei ole havaittu pirfenidonia saavilla potilailla. Näitä havaintoja ei pidetä merkittävinä ihmisten kannalta.

Naarasrotilla havaittiin kohtukasvainten lisääntymistä tilastollisesti merkitsevässä määrin, kun rotille oli annettu pirfenidonia annoksella 1 500 mg/kg/vrk, joka on 37-kertainen määrä verrattuna ihmisille annettavaan annokseen 2 403 mg/vrk. 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.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa rotilla ei ilmennyt uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen tai poikasten syntymänjälkeiseen kehitykseen liittyviä haitallisia vaikutuksia. Teratogeenisuutta ei havaittu rotilla (annoksella 1 000 mg/kg/vrk) tai kaniineilla (annoksella 300 mg/kg/vrk). Eläimillä pirfenidoni ja/tai sen metaboliitit kulkeutuvat istukan läpi, joten on mahdollista, että pirfenidonia ja/tai sen metaboliitteja kertyy lapsiveteen. Suurilla annoksilla (≥ 450 mg/kg/vrk) rottien kiimakierto piteni ja epäsäännöllisiä kiertoja esiintyi enemmän. Suuret annokset (≥ 1 000 mg/kg/vrk) 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 fotoklastogeenisessä määrittäyksessä 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 vaikeusastetta pienennettiin käyttämällä aurinkovoidetta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E551)  
Hypromelloosi (E464)  
Mannitoli (E421)  
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)  
Natriumstearyylifumaraatti

#### Kalvopäällyste

Makrogoli (E1521)  
Polyvinyylialkoholi (E1203)  
Talkki (E553b)  
Titaanidioksidi (E171)

#### 267 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltainen rautaoksidi (E172)

#### 801 mg kalvopäällysteiset tabletit

Punainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

PVC/PCTFE-alumiinifolioläpipainopakkaus

## Pakkauskoot

### Pirfenidon Cipla 267 mg kalvopäällysteiset tabletit

Kahden viikon aloituspakkaus: monipakkaus, joka sisältää 63 kalvopäällysteistä tablettia (yksi 21 tabletin pakkaus ja yksi 42 tabletin pakkaus).

84 kalvopäällysteistä tablettia.

Ylläpitohoitopakkaus: monipakkaus, joka sisältää 252 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 84 tabletin pakkausta).

### Pirfenidon Cipla 801 mg kalvopäällysteiset tabletit

84 kalvopäällysteistä tablettia.

Ylläpitohoitopakkaus: monipakkaus, joka sisältää 252 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 84 tabletin pakkausta).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Cipla Europe NV  
De Keyserlei 58-60  
Box 19  
2018 Antwerpen  
Belgia

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Pirfenidon Cipla 267 mg kalvopäällysteiset tabletit: 41893  
Pirfenidon Cipla 801 mg kalvopäällysteiset tabletit: 41894

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.06.2024



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pirfenidon Cipla 267 mg filmdragerade tabletter  
Pirfenidon Cipla 801 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Pirfenidon Cipla 267 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 267 mg pirfenidon.

Pirfenidon Cipla 801 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 801 mg pirfenidon.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Pirfenidon Cipla 267 mg filmdragerade tabletter är ljusgula till gula, bikonvexa ovalt formade med fasad kant, filmdragerade tabletter, släta på båda sidorna. Tablettstorleken är cirka 14 mm x 7 mm.

Pirfenidon Cipla 801 mg filmdragerade tabletter är ljusrosa till rosa, bikonvexa, kapselformade filmdragerade tabletter, släta på båda sidorna. Tablettstorleken är cirka 20 mm x 9 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Pirfenidon Cipla är indicerat till vuxna patienter för behandling av idiopatisk lungfibros (IPF).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Pirfenidon Cipla 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 på 267 mg administrerad tre gånger dagligen (801 mg/dag).
- Dag 8 till och med dag 14: en dos på 534 mg administrerad tre gånger dagligen (1 602 mg/dag). En dos på 534 mg motsvarar två 267 mg tabletter.
- Från och med dag 15: en dos på 801 mg administrerad tre gånger dagligen (2 403 mg/dag).

Den rekommenderade dagliga underhållsdosen av Pirfenidon Cipla 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 Pirfenidon Cipla under 14 dagar i följd eller längre, ska återigen starta behandlingen med den inledande 2 veckor långa upptitreringen till rekommenderad daglig dos.

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

### Dosjusteringar och andra överväganden för säker användning

#### *Gastrointestinala händelser*

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

#### *Fotosensitivitetsreaktion eller hudutslag*

Patienter som får en lindrig till måttlig fotosensitivitetsreaktion eller hudutslag ska rekommenderas att använda solskyddsmedel dagligen och undvika solexponering (se avsnitt 4.4). Pirfenidon-dosen kan sänkas till 801 mg/dag (267 mg tre gånger dagligen). Om utslagen kvarstår efter 7 dagar ska behandlingen med Pirfenidon Cipla 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 Pirfenidon Cipla 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 (d.v.s. 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 pirfenidon till denna patientgrupp. Pirfenidon 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. Pirfenidon ska användas med

försiktighet hos patienter med måttligt (kreatininclearance 30-50 ml/min) nedsatt njurfunktion. Pirfenidon 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 Pirfenidon Cipla för en pediatrisk population på indikationen IPF.

### Administreringssätt

Pirfenidon Cipla är endast avsedd för oral användning. Tabletterna ska sväljas hel 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 bör övervägas. Om så är kliniskt lämpligt ska dosen av pirfenidon minskas eller behandlingen avbrytas. Så snart leverfunktionsproverna ligger inom normalgränserna kan pirfenidon-dosen åter höjas till den rekommenderade dagliga dosen om detta tolereras.

### Läkemedelsinducerad leverskada

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

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

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

Om patientens aminotransferasvärden ökar till  $\geq 5 \times \text{ULN}$  ska behandlingen med Pirfenidon Cipla avbrytas permanent och inte återupptas.

### Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (d.v.s. 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 (d.v.s. 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 fotosensitivetsreaktioner är ovanliga. Dosjusteringar eller tillfälligt behandlingsavbrott kan behövas i fall av lätt till svår fotosensitivetsreaktion eller hudutslag (se avsnitt 4.2).

### Svåra hudreaktioner

Stevens-Johnson syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) som kan vara livshotande eller dödlig, 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 Cipla omedelbart sättas ut. Om patienten har utvecklat SJS, TEN eller DRESS vid behandling med pirfenidon så ska Pirfenidon Cipla inte återinsättas och behandlingen ska avbrytas permanent.

### Angioödem/Anafylaxi

Vid användning av pirfenidon efter marknadsintroduktionen har rapporter samlats in om angioödem (några allvarliga), såsom svullnad av ansikte, läppar och/eller tunga, som kan vara förenat med andningssvårigheter eller väsande. Rapporter om anafylaxi har också samlats in. Patienter som utvecklar tecken eller symtom på angioödem eller allvarliga allergiska reaktioner efter administrering av Pirfenidon Cipla bör därför avsluta behandlingen omedelbart. Patienter med angioödem eller allvarliga allergiska reaktioner ska behandlas i enlighet med standardbehandling. Pirfenidon Cipla 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 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).

## Viktnedgång

Viktnedgång 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 viktminskningen bedöms ha klinisk signifikans.

## Hyponatremi

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

## Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Ungefär 70-80 % av pirfenidon 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 I-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 pirfenidon-behandling påbörjas och undvikas under pirfenidon-behandling på grund av sänkt clearance av pirfenidon. Andra behandlingar som hämmar både CYP1A2 och ett eller flera andra CYP-isoenzymmer som är involverade i pirfenidons metabolism (t.ex. CYP2C9, 2C19 och 2D6) bör undvikas under pirfenidon-behandling.

*In vitro* och *in vivo* extrapolering tyder på att starka och selektiva hämmare av CYP1A2 (t.ex. enoxacin) har potential att öka exponeringen för pirfenidon ungefär 2 till 4 gånger. Om samtidig behandling av 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 med en dos 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 kraftfulla hämmare av ett eller flera CYP-isoenzymmer som är involverade i pirfenidons metabolism, så som 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, bör undvikas under pirfenidon-behandling på grund av det observerade sambandet mellan cigarrettrökningen och dess potential att inducera CYP1A2. Patienterna bör uppmuntras att sluta använda starka CYP1A2-inducerare och inte röka före och under behandling med pirfenidon.

När det gäller måttliga CYP1A2-inducerare (t.ex. omeprazol) kan samtidig användning i teorin göra att pirfenidon-nivån 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 pirfenidon-nivåer i plasma. Dessa läkemedel bör om möjligt alltid undvikas.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inga data om användning av Pirfenidon Cipla till gravida kvinnor.

Hos djur överförs pirfenidon och/eller dess metaboliter via placenta vilket medför en risk för ackumulering av pirfenidon och/eller dess metaboliter i fostervattnet.

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

Som en försiktighetsåtgärd bör Pirfenidon Cipla undvikas under graviditet.

### Amning

Det är okänt om pirfenidon eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. 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 pirfenidon-behandlingen för kvinnan.

### Fertilitet

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

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

### Tabell över biverkningar

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

Tabell 1 visar de biverkningar som rapporterats i tre poolade pivotala fas 3-studier till en frekvens av  $\geq 2\%$  hos 623 patienter som fick pirfenidon i den rekommenderade dosen om 2 403 mg/dag. Biverkningar rapporterade efter marknadsföring visas också i tabell 1. Biverkningarna anges indelade efter organsystemklass. Inom varje frekvensgrupp (mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data), presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

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

<sup>1</sup>. Identifierats vid uppföljning efter marknadsföringsgodkännande (se avsnitt 4.4)

<sup>2</sup>. Fall av allvarlig läkemedelsinducerad leverskada, inklusive rapporter av 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](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

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

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

#### Verkningsmekanism

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- $\alpha$ ) och interleukin-1-beta (IL-1 $\beta$ ). 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- $\beta$  (transforming growth factor beta) och PDGF (platelet-derived growth factor).

## Klinisk effekt

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

I PIPF-004 och PIPF-006 jämfördes behandling med pirfenidon 2 403 mg/dag med placebo. Studierna var i det närmaste identiskt utformade med några få undantag, däribland en grupp som fick en medelhög dos (1 197 mg/dag) i PIPF-004. I båda studierna gavs läkemedlet tre gånger dagligen under minst 72 veckor. Primärt effektmått i båda studierna var förändringen från utgångsläget till vecka 72 av procent av förväntad forcerad vitalkapacitet (FVC). I den kombinerade populationen för PIPF-004 och PIPF-006 som behandlats med dosen 2 403 mg/dag med totalt 692 patienter var värdena för medianprocenten av förväntad FVC vid utgångsläget 73,9 % i pirfenidon-gruppen och 72,0 % i placebogruppern (intervall: 50-123 % respektive 48-138 %), och medianprocenten av förväntad diffusionskapacitet för kolmonoxid ( $DL_{CO}$ ) vid utgångsläget var 45,1 % i pirfenidon-gruppen och 45,6 % i placebogruppern (intervall: 25-81 % respektive 21-94 %). I PIPF-004 hade 2,4 % i pirfenidon-gruppen och 2,1 % i placebogruppern procent av förväntad FVC under 50 % och/eller procent av förväntad  $DL_{CO}$  under 35 % vid utgångsläget. I PIPF-006 hade 1,0 % i pirfenidon-gruppen och 1,4 % i placebogruppern procent av förväntad FVC under 50 % och/eller procent av förväntad  $DL_{CO}$  under 35 % vid utgångsläget.

I studie PIPF-004 var försämringen av procent av förväntad FVC från utgångsläget till vecka 72 signifikant mindre hos patienter som fick pirfenidon (n=174) än hos patienter som fick placebo (n=174, p=0,001, kovariansanalys). Behandling med pirfenidon minskade också signifikant försämringen av procent av förväntad FVC från utgångsläget till vecka 24 (p=0,014), vecka 36 (p < 0,001), vecka 48 (p < 0,001) och vecka 60 (p < 0,001). Vid vecka 72 såg man en försämring av procent av förväntad FVC från utgångsläget på  $\geq 10$  % (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 Kategorisk bedömning av förändringen från baslinjen till vecka 72 i procent av förväntad FVC i studien PIPF-004**

	<b>Pirfenidon 2 403 mg/dag (N = 174)</b>	<b>Placebo (N = 174)</b>
Försämring på $\geq 10$ % 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  $\geq 50$  m hos 37 % av patienterna som fick pirfenidon jämfört med 47 % av patienterna som fick placebo i PIPF-004.

I studien PIPF-006 hade behandling med pirfenidon (n=171) ingen effekt på försämringen av procent av förväntad FVC från utgångsläget till vecka 72 jämfört med placebo (n=173, p=0,501). Behandling med pirfenidon minskade dock försämringen av procent av förväntad FVC från utgångsläget till vecka 24 (p < 0,001), vecka 36 (p=0,011) och vecka 48 (p=0,005). Vid vecka 72 sågs en minskning av FVC på  $\geq 10$  % hos 23 % av patienterna som fick pirfenidon och hos 27 % av patienterna som fick placebo (tabell 3).

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

Förkortningen av gångsträckan vid 6MWT från utgångsläget till vecka 72 var signifikant mindre vid jämförelse med placebo i studie PIPF-006 ( $p < 0,001$ ), kovariansanalys). Dessutom sågs i en *ad hoc*-analys att sträckan vid 6MWT minskade med  $\geq 50$  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<sub>CO</sub> (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<sub>CO</sub> under 35 % vid utgångsläget.

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

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

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

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

p=0,0107, logg-rank-test).

I studien (SP3), som utfördes på japanska patienter, jämfördes pirfenidon 1 800 mg/dag (vilket är jämförbart med 2 403 mg/dag i de amerikanska och europeiska populationerna i PIPF-004/006 efter viktbaserad omräkning) med placebo (n=110 respektive n=109). Behandling med pirfenidon minskade signifikant den genomsnittliga försämringen av vitalkapaciteten (VC) vid vecka 52 (primärt effektmått) jämfört med placebo (-0,09±0,02 respektive -0,16±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 DL<sub>CO</sub> < 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, placebo-kontrollerad klinisk prövning hos IPF-patienter med avancerad försämring av lungfunktionen (DL<sub>CO</sub> < 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 pirfenidon-behandlade patienter i efterhandsanalysen av de poolade fas 3-prövningarna PIPF-004, PIPF-006 och PIPF-016.

#### Pediatrik population

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

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

När pirfenidon kapslar tas tillsammans med föda resulterar detta i en kraftig minskning av C<sub>max</sub> (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<sub>max</sub> (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<sub>max</sub> av pirfenidon för båda beredningsformerna tillsammans med föda. För pirfenidon tabletter minskade C<sub>max</sub> något mindre (med 40 %) jämfört med pirfenidon kapslar (med 50 %). Hos gruppen som intog föda sågs en lägre biverkningsincidens (illamående och yrsel) än hos gruppen som fastade. Rekommendationen är därför att pirfenidon tas tillsammans med föda för att minska biverkningar som illamående och yrsel.

Den absoluta biotillgängligheten för pirfenidon har inte fastställts hos människa.

### Distribution

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

## Metabolism

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

## Eliminering

Oral clearance av pirfenidon verkar vara av måttlig mätnadsgrad. 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 hos 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•tim/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)
Mild n=6	Medelvärde (SD)	59,1 (21,5)	49,3 <sup>a</sup> (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)	100 <sup>b</sup> (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 <sup>c</sup> (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

<sup>a</sup> p-värde jämfört med normal = 1,00 (parvis jämförelse med Bonferroni)

<sup>b</sup> p-värde jämfört med normal = 0,009 (parvis jämförelse med Bonferroni)

<sup>c</sup> 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, 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 via placenta vilket medför en risk för ackumulering av pirfenidon och/eller dess metaboliter i fostervattnet. Vid höga doser ( $\geq 450$  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

#### Tablettkärna

Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)

Hypromellos (E464)  
Mannitol (E421)  
Natriumstärkelseglykolat (typ A)  
Natriumstearylfumarat

#### Filmdragering

Makrogol (E1521)  
Poly (vinylalkohol) (E1203)  
Talk (E553b)  
Titandioxid (E171)

#### 267 mg filmdragerad tablett innehåller

Gul järnoxid (E172)

#### 801 mg filmdragerad tablett innehåller

Röd järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PCTFE aluminiumfolie-blister

#### Förpackningsstorlekar

#### *Pirfenidon Cipla 267 mg filmdragerade tabletter*

2-veckors startförpackning: multipelförpackning innehållande 63 (1 förpackning med 21 och 1 förpackning med 42) filmdragerade tabletter.

84 filmdragerade tabletter.

Fortsättningsförpackning: multipelförpackning innehållande 252 (3 förpackningar med 84) filmdragerade tabletter.

#### *Pirfenidon Cipla 801 mg filmdragerade tabletter*

84 filmdragerade tabletter.

Fortsättningsförpackning: multipelförpackning innehållande 252 (3 förpackningar med 84) filmdragerade 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**

Cipla Europe NV  
De Keyserlei 58-60  
Box-19  
2018 Antwerpen  
Belgien

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Pirfenidon Cipla 267 mg filmdragerade tabletter: 41893  
Pirfenidon Cipla 801 mg filmdragerade tabletter: 41894

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

12.06.2024