

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pirfenidone Accord 267 mg kalvopäällysteiset tabletit
Pirfenidone Accord 801 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 267 mg pirfenidonia.
Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 801 mg pirfenidonia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Pirfenidone Accord 267 mg kalvopäällysteiset tabletit
Jokainen 267 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 27 mg laktoosia.

Pirfenidone Accord 801 mg kalvopäällysteiset tabletit
Jokainen 801 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Pirfenidone Accord 267 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, läpimitaltaan noin 13,4 mm (pituus) x 6,7 mm (leveys), soikeita, kaksoiskuperia, viistoreunaisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”D1”, ja toisella puolella ei ole mitään merkintää.

Pirfenidone Accord 801 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat ruskeita, läpimitaltaan noin 20,5 mm (pituus) x 9,6 mm (leveys), soikeita, kaksoiskuperia, viistoreunaisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”D2”, ja toisella puolella ei ole mitään merkintää.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pirfenidone Accordilla hoidetaan aikuisia, jotka sairastavat lievää tai keskivaikeaa idiopaattista keuhkofibroosia.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Aikuiset

Hoitoa aloitettaessa annos on titrattava suositeltavaan vuorokausiannokseen, joka on 2403 mg/vrk ja joka annetaan 14 vuorokauden kuluessa seuraavasti:

- Päivät 1–7: 267 mg:n annos otetaan kolme kertaa vuorokaudessavuorokaudessa (801 mg/vrk)
- Päivät 8–14: 534 mg:n annos otetaan kolme kertaa vuorokaudessavuorokaudessa (1602 mg/vrk)

- Päivästä 15 eteenpäin: 801 mg:n annos otetaan kolme kertaa vuorokaudessavuorokaudessa (2403 mg/vrk).

Pirfenidone Accordin suositeltu ylläpitoannos vuorokaudessa on 801 mg kolme kertaa vuorokaudessa ruoan kanssa otettuna. Vuorokauden kokonaisannos on tällöin 2403 mg.

Suurempia annoksia kuin 2403 mg vuorokaudessa ei suositella kenellekään potilaalle (ks. kohta 4.9).

Niiden potilaiden, joilla Pirfenidone Accord -hoito on keskeytynyt 14:n tai sitä useamman perättäisen vuorokauden ajaksi, on aloitettava hoito uudestaan noudattamalla annoksen kahden viikon mittaista titrausjaksoa, jolla päästään suositeltavaan vuorokausiannokseen.

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

Annoksen muuttaminen ja muita turvalliseen käyttöön liittyviä seikkoja

Maha-suolikanavaan liittyvät tapahtumat: Niitä potilaita, jotka eivät siedä hoitoa maha-suolikanavan haittavaikutusten vuoksi, tulee muistuttaa siitä, että lääkevalmiste on otettava ruoan kanssa. Jos oireeteivät siitä huolimatta häviää, pirfenidoniannosta voidaan pienentää 267–534 mg:aan otettuna kaksi taikolme kertaa vuorokaudessa ruoan kanssa. Annosta suurennetaan suositeltavaan päivittäiseen annokseen potilaan sietokyvyn mukaan. Jos oireet jatkuvat, potilaita voi neuvoa keskeyttämään hoidon yhden taikahden 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). Pirfenidoniannosta voidaan pienentää 801 mg:aan vuorokaudessa (267 mg kolme kertaa vuorokaudessa). Jos ihottuma ei ole hävinnyt seitsemän päivän kuluessa, Pirfenidone Accord -hoito on keskeytettävä 15 päivän ajaksi. Hoitoa jatketaan suurentamalla annosta vähitellen suositeltavaan päivittäiseen annokseen samalla tavoin kuin hoitoa ensimmäisen kerran aloitettaessa.

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

Erityisryhmät

Ikäkkäät potilaat

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

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, jotka sairastavat lievää munuaisten vajaatoimintaa. Pirfenidone Accord -hoidossa pitää olla varovainen, jos potilaalla on keskivaikea munuaisten

vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min). Pirfenidone Accord -hoitoa ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai pitkälle edennyt, dialyysia vaativa munuaissairaus (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Pirfenidone Accord -valmistetta pediatrisille potilaille idiopaattisen keuhkofibroosin hoitoon.

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksan toiminta

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

Jos potilaan aminotransferaasiarvo nousee > 3 – < 5 kertaa normaalin ylärajaa (upper limit of normal, ULN) suuremmaksi ilman bilirubiinipitoisuuden kohoamista tai lääkeaineen aiheuttaman maksavaurioon viittaavia kliinisiä oireita tai löydöksiä Pirfenidone Accord -hoidon aloittamisen jälkeen, muut syyt pitää sulkea pois, ja potilasta on seurattava tarkkaan. Muiden sellaisten lääkkeiden käytön lopettamista pitää harkita, joihin voi liittyä maksatoksisuutta. Pirfenidone Accord -annosta on pienennettävä tai hoito on keskeytettävä, mikäli se on kliinisesti tarkoituksenmukaista. Kun maksan toimintaa mittaavien kokeiden tulokset ovat taas normaalin rajoissa, Pirfenidone Accord -annosta 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 kuolemaanjohtaneet 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, epämiellyttäviä tunteita 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, Pirfenidone Accord -hoito on lopetettava eikä potilasta tule altistaa hoidolle uudestaan.

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

Maksan vajaatoiminta

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

Valoherkistyneisyys ja ihottuma

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

Vaikeat ihoreaktiot

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

Angioedeema/anafylaksia

Pirfenidone Accord -valmisteen 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 Pirfenidone Accord -valmisteen annon jälkeen. Potilaita, joilla on angioedeema tai vaikea-asteisia allergisia reaktioita, hoidetaan tavanomaisen käytännön mukaisesti. Pirfenidone Accord -valmistetta ei saa käyttää, jos potilaalla on anamneesissa Pirfenidone Accord -valmisteen aiheuttama angioedeema tai yliherkkyys (ks. kohta 4.3).

Huimaus

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

Väsytys

Pirfenidone Accordia 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

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

Hyponatremia

Pirfenidone Accord -hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu hyponatremiaa (ks. kohta 4.8). Hyponatremian oireensaattavat 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.

Laktoosi

Pirfenidone Accord -tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

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

Fluvoksamiini ja CYP1A2-entsyymien estäjät

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

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

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

tarvittaessa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

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

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

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

Tupakointi ja CYP1A2-entsyymien induktorit

Vaiheen 1 yhteisvaikutusta käsitelleessä tutkimuksessa arvioitiin tupakoinnin (CYP1A2-entsyymien induktori) vaikutusta pirfenidonin farmakokinetiikkaan. Tupakoijilla pirfenidonille altistuminen oli 50prosenttia tupakoimattomien arvoon nähden. Tupakointi saattaa indusoida entsyymien tuotantoa maksassa ja siten suurentaa lääkevalmisteen puhdistumaa sekä vähentää sille altistumista. Voimakkaiden CYP1A2-entsyymien induktorien samanaikaista käyttöä sekä tupakointia tulee välttää Pirfenidone Accord -hoidon 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 pirfenidonihoitoa aloittamista ja sen aikana.

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

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

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Pirfenidone Accordin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoja.

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

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

Varmuuden vuoksi Pirfenidone Accordin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

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

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

äidille.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Pirfenidone Accord 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 Pirfenidone Accordia 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 %), 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

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

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

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

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

(1) Havaattu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Vähentynyt ruokahalu

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista suoraan kansallisen ilmoitusjärjestelmän

kautta:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta on vain vähän kliinistä kokemusta. Eräissä tutkimuksissa terveille aikuisille vapaaehtoisille annettiin moninkertaisia piffenidoniannoksia. Päivittäinen suurin kokonaisannos oli 4806 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 piffenidonista yleisimmin ilmoitettujen haittavaikutusten kanssa.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

Piffenidoni vähentää sidekudosemosolujen lisääntymistä, fibroosiin liittyvien proteiinien ja sytokiiniin tuotantoa sekä biosynteesin lisääntymistä ja solunulkoisen matriksin muodostumista sytokiini kasvutekijöiden avulla (esimerkiksi transformatiivinen kasvutekijä beeta [TGF- β] ja verihitulekasvutekijä [PDGF]).

Kliininen teho

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

PIPF-004- ja PIPF-006-tutkimuksissa piffenidonia (2 403 mg/vrk) verrattiin lumelääkkeeseen. Tutkimukset olivat lähes identtisiä muutamaa poikkeusta lukuun ottamatta; PIPF-004-tutkimuksessa käytettiin väliannosta (1 197 mg/vrk). Molemmissa tutkimuksissa lääkevalmistetta annettiin kolme kertaa vuorokaudessa vähintään 72 viikon ajan. Ensisijainen päätetapahtuma molemmissa tutkimuksissa oli muutos nopean vitaalikapasiteetin (FVC) prosenttisuudessa odotusarvosta aloitusarvon ja viikon 72 arvon perusteella.

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

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

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

PIPF-006-tutkimuksessa pirfenidonihoito (N = 171) ei vähentänyt huononemaa FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta aloitus tilanteesta ja viikon 72 tilanteen osalta lumelääkkeeseen verrattuna (N = 173; p = 0,501). Pirfenidonihoito vähensi huononemaa FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta aloitusarvoon nähden myös viikoilla 24 (p = 0,014), 36 (p < 0,001), 48 (p < 0,001) ja 60 (p < 0,001). Viikon 72 kohdalla FVC-arvon prosenttiosuus odotusarvosta heikkeni ≥ 10 prosenttia 23 prosentilla pirfenidonia saaneista potilaista ja 27 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista (taulukko 3).

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

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

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

PIPF-016-tutkimuksessa pirfenidonia (2 403 mg/vrk) verrattiin lumelääkkeeseen. Lääkevalmistetta

annettiin kolme kertaa vuorokaudessavuorokaudessa 52 viikon ajan. Ensisijainen päätetapahtuma oli muutos FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta aloitusarvon ja viikon 52 arvon perusteella. Yhteensä 555 potilaan lähtötilanteen mediaani FVC-prosenttiosuus odotusarvosta oli 68 % (väli: 48–91 %) ja DL_{CO}-arvon kohdalla 42 % (väli: 27–170 %). Kahdella prosentilla potilaista FVC-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 50 % ja 21 prosentilla potilaista DL_{CO}-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 35 % lähtötilanteessa. IPF-016-tutkimuksessa huononema FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta viikolla 52 vähenimerkittävästi pirfenidonia saaneilla potilailla (N = 278) lumelääkettä saaneisiin potilaisiin nähden (N = 277; p < 0,000001, luokittelu ANCOVA). Pirfenidonihoito vähensi merkittävästi huononemaa FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta aloitusarvoon nähden myös viikoilla 13 (p < 0,000001), 26 (p < 0,000001) ja 39 (p = 0,000002). Viikon 52 kohdalla 17 prosentilla pirfenidonia saaneista potilaista todettiin ≥ 10 prosentin heikkenemä ennakoitun FVC-arvon prosenttiosuudessa tai kuolema. Lumelääkettä saaneilla vastaava luku oli 32 prosenttia (taulukko 4).

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset pirfenidonin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa idiopaattisissa keuhkofibroosissa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun pirfenidonikapseleita otetaan ruoan kanssa, C_{max}-arvo pienenee huomattavasti (50 prosenttia), ja

myös AUC-arvo pienenee hieman verrattuna lääkevalmisteen ottamiseen tyhjiin mahaan. Kun terveille 50–66-vuotiaille aikuisille vapaaehtoisille annettiin 801 mg:n kerta-annos suun kautta ruoan kanssa, pirfenidonin imeytymisnopeus hidastui. Samalla AUC-arvo oli noin 80–85 prosenttia vastaavasta arvosta, kun lääkevalmiste otettiin paastotilassa. Paastotilaan verrattuna pirfenidonin C_{max} -arvo pieneni 40 prosenttia, kun pirfenidonitabletteja otettiin oraalisesti ruoan kanssa. 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 prosenttia pirfenidonista metaboloituu CYP1A2-entsyymien kautta, ja muut CYP-isoentsyymit, mukaan luettuina CYP2C9, 2C19, 2D6 sekä 2E1, osallistuvat vähäisemmässä määrin metaboliaan. *In vitro* -tiedot osoittavat jonkin verran pääasiallisen metaboliitin (5-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-pirfenidoniantistusta suurenee.

Eliminaatio

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

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

Pirfenidonin farmakokinetikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja lievää tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna henkilöihin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Perusaine metaboloituu pääasiassa 5-karboksi-pirfenidoniksi. 5-karboksi-pirfenidonin

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

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

AUC_{0-∞} = pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala aikavälillä nolasta äärettömyyteen.

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

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

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

Jos potilaalla on keskivaiketta munuaisten vajaatoimintaa, altistus 5-karboksi-pirfenidonille suurenee 3,5-kertaiseksi tai suuremmaksi. Keskivaiketta 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 keskivaiketta munuaisten vajaatoimintaa. Pirfenidonin käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai pitkälle edennyt, dialyysia vaativa munuaissairaus (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Toistuvan annoksen aiheuttamaa toksisuutta käsittelevissä tutkimuksissa hiirillä, rotilla ja koirilla havaittiin maksan painon lisääntymistä. Tähän liittyi usein myös maksan sentrilobulaarista hypertrofiaa. Tilan havaittiin korjaantuvan hoidon lopettamisen jälkeen. Maksakasvaimia havaittiin esiintyvän enemmän rotilla ja hiirillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa. Nämä maksahavainnot ovat yhdenmukaisia maksan mikrosomaalisen entsyymi-induktion kanssa, mutta tätä vaikutusta ei ole havaittu Pirfenidone Accord -hoitoa saavilla ihmisillä. Näitä havaintoja ei pidetä merkittävänä ihmisten kannalta.

Naarasrotilla havaittiin kohtukasvainten lisääntymistä tilastollisesti merkitsevässä määrin, kun rotille oli annettu 1 500 mg pirfenidonia painokiloa kohden vuorokaudessa vuorokaudessa. Tämä on 37-kertainen määrä lääkevalmistetta ihmisille annettavaan 2 403 mg:n vuorokausiannokseen nähden. Mekanististen tutkimusten tulosten mukaan vaikuttaa siltä, että kohtukasvainten esiintyminen liittyy luultavasti krooniseen dopamiinivälitteiseen sukupuolihormonien epätasapainoon. Se puolestaan liittyy rottien lajityypilliseen umpieritysmekanismiin, jollaista ihmisillä ei ole.

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Kopovidoni
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Magnesiumstearaatti (E572)

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi, osaksi hydrolysoitu (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli (E1521)
Talkki (E553b)

267 mg tabletit

Keltainen rautaoksidi (E172)

801 mg tabletit

Musta rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PE/PCTFE-alumiinifolio-läpipainopakkaus ja yksittäispakattu PVC/PE/PCTFE-alumiinifolio-läpipainopakkaus
Pakkauskoot

267 mg tabletit

1 läpipainopakkaus sisältäen 21 kalvopäällysteistä tablettia (yhteensä 21)
2 läpipainopakkausta, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia (yhteensä 42 tablettia)
4 läpipainopakkausta, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia (yhteensä 84 tablettia)
8 läpipainopakkausta, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia (yhteensä 168 tablettia)
tai yksittäispakatut läpipainopakkaukset, jotka sisältävät
21 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (3 läpipainopakkausta sisältäen kukin 7 tablettia)
42 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (6 läpipainopakkausta sisältäen kukin 7 tablettia)
84 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (12 läpipainopakkausta sisältäen kukin 7 tablettia)
168 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (24 läpipainopakkausta sisältäen kukin 7 tablettia)

Kahden viikon aloituspakkaus: monipakkaus, jossa yhteensä on 63 kalvopäällysteistä tablettia (toisessa pakkauksessa on 21 tablettia ja toisessa 2 x 21 tablettia)
tai 2 viikon aloituspakkaus: monipakkaus, jossa on 63 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa (yksi pakkaus, jossa 21 x 1 tablettia (3 läpipainopakkausta, joissa kussakin 7 tablettia) ja 42 x 1 tabletti (kuusi läpipainopakkausta, joissa kussakin 7 tablettia).

Ylläpitohoitopakkaus: monipakkaus, jossa yhteensä on 252 kalvopäällysteistä tablettia (3 pakkausta, joista kukin sisältää 4 läpipainopakkausta x 21 tablettia).
tai ylläpitohoitopakkaus: monipakkaus, jossa yhteensä on 252 kalvopäällysteistä tablettia tablettia yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa (3 pakkausta, joissa kussakin 84 x 1 tablettia (12 läpipainopakkausta, joissa kussakin 7 tablettia).

801 mg tabletit

4 läpipainopakkausta, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia (yhteensä 84 tablettia), tai yksittäispakatut läpipainopakkaukset, joissa kussakin 84 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (12 läpipainopakkausta, joissa 7 tablettia)

Ylläpitohoitopakkaus: monipakkaus, jossa yhteensä on 252 kalvopäällysteistä tablettia (kolme pakkausta, joista kukin sisältää 4 läpipainopakkausta x 21 tablettia)
tai ylläpitohoitopakkaus: monipakkaus sisältäen 252 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa (3 pakkausta, joista kukin sisältää 84 x 1 tablettia (12 läpipainopakkausta, joissa kussakin 7 tablettia).

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

267 mg: 39482

801 mg: 39484

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.08.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pirfenidone Accord 267 mg filmdragerade tabletter
Pirfenidone Accord 801 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 267 mg pirfenidon.
Varje filmdragerad tablett innehåller 801 mg pirfenidon.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Pirfenidone Accord 267 mg filmdragerade tabletter
Varje 267 mg filmdragerad tablett innehåller 27 mg laktos.

Pirfenidone Accord 801 mg filmdragerade tabletter
Varje 801 mg filmdragerad tablett innehåller 80 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Pirfenidone Accord 267 mg filmdragerade tabletter är gula, ovala, cirka 13,4 mm (L) x 6,7 mm (B) bikonvexa filmdragerade tabletter med fasade kanter, präglade med "D1" på ena sidan och släta på andra sidan.

Pirfenidone Accord 801 mg filmdragerade tabletter är bruna, ovala, cirka 20,5 mm (L) x 9,6 mm (B) bikonvexa filmdragerade tabletter med fasade kanter, präglade med "D2" på ena sidan och släta på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Pirfenidone Accord ska sättas in och övervakas av specialtläkare 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 av 267 mg administrerat tre gånger dagligen (801 mg/dag).
- Dag 8 till och med dag 14: en dos av 534 mg administrerat tre gånger dagligen (1 602 mg/dag).
- Från och med dag 15: en dos av 801 mg administrerat tre gånger dagligen (2 403 mg/dag).

Den rekommenderade dagliga underhållsdosen av Pirfenidone Accord 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 Accord 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 pirfenidondosen 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). Pirfenidondosen kan sänkas till 801 mg dagligen (267 mg tre gånger dagligen). Om utslagen kvarstår efter sju dagar ska behandlingen med Pirfenidone Accord 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 Accord 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 pirfenidondosen 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 lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (dvs. Child-Pugh klass A och B). Eftersom plasmanivåerna av pirfenidon kan vara förhöjda hos vissa individer med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion ska försiktighet emellertid iakttas vid behandling med Pirfenidone Accord till denna patientgrupp. Pirfenidone Accord 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 lindrigt nedsatt njurfunktion. Pirfenidone Accord ska användas med försiktighet hos patienter med måttligt (kreatininclearance 30–50 ml/min) nedsatt njurfunktion. Pirfenidone Accord 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).

Pediatrik population

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

Administreringssätt

Pirfenidone Accord är endast avsedd 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 Pirfenidone Accord. Leverfunktionsprover (ALAT, ASAT och bilirubin) ska tas innan behandlingen med Pirfenidone Accord påbörjas och därefter varje månad under de första sex månaderna och därefter var tredje månad (se avsnitt 4.8).

Om patientens aminotransferasvärden ökar > 3 till < 5 x ULN utan ökning av bilirubin och utan symtom och tecken på läkemedelsinducerad leverskada, när behandling med Pirfenidone Accord 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 Pirfenidone Accord minskas eller behandlingen avbrytas. Så snart leverfunktionsproverna ligger inom normalgränserna kan dosen av Pirfenidone Accord åter höjas till den rekommenderade dagliga dosen om detta tolereras.

Läkemedelsinducerad leverskada

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

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

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

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

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (dvs. Child-Pugh klass B) ökade exponeringen för pirfenidon med 60 %. Pirfenidone Accord 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 pirfenidonexponering. 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). Pirfenidone Accord har inte studerats på personer med allvarligt nedsatt leverfunktion och Pirfenidone Accord får inte ges till patienter med

allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Fotosensitivetsreaktion och hudutslag

Exponering för direkt solljus (även sollampor) bör undvikas eller minimeras under behandling med Pirfenidone Accord. 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 lindrig till svår fotosensitivetsreaktion eller hudutslag (se avsnitt 4.2).

Svåra hudreaktioner

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

Angioödem/Anafylaxi

Vid användning av Pirfenidone Accord 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 väsende andning. Rapporter om anafylaxi har också samlats in. Patienter som utvecklar tecken eller symtom på angioödem eller allvarliga allergiska reaktioner efter administrering av Pirfenidone Accord bör därför avsluta behandlingen omedelbart. Patienter med angioödem eller allvarliga allergiska reaktioner ska behandlas i enlighet med standardbehandling. Pirfenidone Accord får inte användas av patienter som tidigare har utvecklat angioödem eller överkänslighet till följd av användning av Pirfenidone Accord (se avsnitt 4.3).

Yrsel

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

Trötthet

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

Hyponatremi

Hyponatremi har rapporterats hos patienter som behandlats med Pirfenidone Accord (se avsnitt 4.8). Eftersom symtomen på hyponatremi kan vara subtila och maskerade av komorbida tillstånd rekommenderas regelbunden övervakning av relevanta laboratorievärden. Särskilt i närvaro av tecken på

påverkan och symtom som illamående, huvudvärk eller yrsel.

Laktos

Pirfenidone Accord-tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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 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 Pirfenidone Accord och fluvoxamin (en stark CYP1A2-hämmare med hämmande effekt på andra CYP-isoenzymmer [CYP2C9, 2C19 och 2D6]) resulterade detta i en fyrfaldig ökning av exponeringen för pirfenidon hos icke-rökare.

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

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

Samtidig administrering av Pirfenidone Accord och 750 mg ciprofloxacin (en medelstark CYP1A2-hämmare) ökade exponeringen av pirfenidon med 81 %. Om ciprofloxacin doserat 750 mg två gånger dagligen inte kan undvikas ska pirfenidondosen minskas till 1 602 mg dagligen (534 mg tre gånger dagligen).

Pirfenidone Accord ska användas med försiktighet när ciprofloxacin ges med en dos 250 mg eller 500 mg en eller två gånger dagligen.

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

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

Cigarettökning och CYP1A2-inducerare

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Som en försiktighetsåtgärd bör Pirfenidone Accord undvikas under graviditet.

Amning

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

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekvent rapporterade biverkningarna vid kliniska studier av pirfenidon i dosen 2 403 mg/dag jämfört med placebo var illamående (32,4 % resp. 12,2 %), hudutslag (26,2 % resp. 7,7 %), diarré

(18,8 % resp. 14,4 %), trötthet (18,5 % resp. 10,4 %), dyspepsi (16,1 % resp. 5,0 %), minskad aptit (20,7 % resp. 8,0 %), huvudvärk (10,1 % resp. 7,7 %) och fotosensitivitetsreaktion (9,3 % resp. 1,1 %).

Tabell över biverkningar

Säkerheten för 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 tillgängliga 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-Johnson syndrom ¹ , toxisk epidermal nekrolys ¹
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	Ledvärk
Vanliga	Muskelvärk
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Trötthet
Vanliga	Asteni, icke-kardiell bröstsmärta
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Vanliga	Solskador

(1) Identifierats vid uppföljning efter marknadsföringsgodkännande

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

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 åtgärd.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

L04AX05.

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

IPF är en kronisk fibrotisk och inflammatorisk lungsjukdom som påverkas av syntes och frisättning av proinflammatoriska cytokiner som tumörnekrosfaktor alfa (TNF- α) och interleukin-1-beta (IL-1 β). Pirfenidon har visat sig minska ackumuleringen av inflammatoriska celler som svar på olika stimuli.

Pirfenidon dämpar fibroblastproliferation, produktion av fibrosassocierade proteiner och cytokiner och den ökade biosyntes och ackumulering av extracellulär matris 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 randomiserade, dubbelblinda och placebokontrollerade fas 3-multicenterstudier 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 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 sammanslagen analys av överlevnaden i PIPF-004 och PIPF-006 var mortaliteten i gruppen som fick pirfenidon 2 403 mg/dag 7,8 % medan den i placebogruppen var 9,8 % (HR 0,77 (95 % KI, 0,47–1,28)).

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

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

Tabell 4 Bedömning av förändringen från 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], $p = 0,0107$, log-rank-test).

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

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för pirfenidon för alla grupper av den pediatrika populationen för 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 enkeldos på 801 mg till friska, äldre frivilliga (50–66 år) i samband med födo-intag sjönk absorptionshastigheten för pirfenidon. AUC vid födo-intag var ungefär 80–85 % av AUC vid fasta. Jämfört med vid fasta minskade oral administrering av pirfenidon tillsammans med föda C_{max} för pirfenidon med 40 % i tablettformuleringen. 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-isozymer, som CYP2C9, 2C19, 2D6 och 2E1. *In vitro*-data indikerar viss farmakologiskt relevant verkan av den viktigaste metaboliten (5-karboxipirfenidon) vid koncentrationer överstigande maximala plasmakoncentrationer hos IPF-patienter. Detta kan bli kliniskt relevant hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion då plasmaexponeringen för 5-karboxipirfenidon ökar.

Eliminering

Oral clearance av pirfenidon verkar vara av måttlig mättnadsgrad. I en dosfinnande multipeldosstudie på friska äldre deltagare varierade doserna från 267 mg till 1 355 mg tre gånger dagligen. Genomsnittlig clearance sjönk med ungefär 25 % vid doser över 801 mg tre gånger dagligen. Efter administrering av en enkeldos pirfenidon till friska äldre deltagare var den genomsnittliga skenbara halveringstiden för eliminering ungefär 2,4 timmar. Omkring 80 % av en oralt administrerad dos pirfenidon avlägsnas via urinen inom 24 timmar efter 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 enkeldos 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). Pirfenidone Accord 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 ned 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	$AUC_{0-\infty}$ ($mg \cdot h/l$)	
		Pirfenidon	5-karboxipirfenidon
Normal n = 6	Medelvärde (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Median (25:e–75:e)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Lindrig n = 6	Medelvärde (SD)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (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 ^b (26,3)
	Median (25:e–75:e)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Allvarligt 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 koncentration-tid-kurvan från tiden noll till oändlighet

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

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

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

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

Populationsfarmakokinetiska analyser från fyra studier av friska personer 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

Gångse 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 Pirfenidone Accord. Fynden anses inte relevanta för människa.

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

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

Laktosmonohydrat
Kopovidon
Kroskarmellosnatrium (E468)
Magnesiumstearat (E572)

Filmdragering

Delvis hydrolyserad polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Makrogol (E1521)
Talk (E553b)
267 mg tablett
Gul järndioxid (E172)
801 mg tablett
Svart järndioxid (E172)
Röd järndioxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av PVC/PE/PCTFE-aluminiumfolie och perforerade endosblister av PVC/PE/PCTFE-aluminiumfolie

Förpackningsstorlekar

267 mg tablett

1 blister innehållande 21 filmdragerade tabletter (totalt 21 filmdragerade tabletter)

2 blister vardera innehållande 21 filmdragerade tabletter (totalt 42 filmdragerade tabletter)

4 blister innehållande 21 filmdragerade tabletter (totalt 84 filmdragerade tabletter)

8 blister innehållande 21 filmdragerade tabletter (totalt 168 filmdragerade tabletter)

eller perforerade endosblister med

21 x 1 filmdragerade tabletter (3 blister med 7 filmdragerade tabletter)

42 x 1 filmdragerade tabletter (6 blister med 7 filmdragerade tabletter)

84 x 1 filmdragerade tabletter (12 blister med 7 filmdragerade tabletter)

168 x 1 filmdragerade tabletter (24 blister med 7 filmdragerade tabletter)

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

eller 2-veckors startförpackning: multipelförpackning innehållande 63 (1 förpackning innehållande 21 x 1 (3 blister med 7) och 42 x 1 förpackning (6 blister med 7) filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

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

eller fortsättningsförpackning: multipelförpackning innehållande 252 (3 förpackningar vardera innehållande 84 x 1 förpackning (12 blister med 7)) filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

801 mg tablett

4 blister vardera innehållande 21 filmdragerade tabletter (totalt 84 filmdragerade tabletter)

eller perforerade endosblister om 84 x 1 filmdragerade tabletter (12 blister med 7 filmdragerade tabletter).

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

eller fortsättningsförpackning: multipelförpackning innehållande 252 (3 förpackningar vardera innehållande 84 x 1 förpackning (12 blister med 7)) filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

267 mg: 39482
801 mg: 39484

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.08.2022