

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pirfenidone axunio 267 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Pirfenidone axunio 534 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Pirfenidone axunio 801 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 267 mg pirfenidonia.  
Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 534 mg pirfenidonia.  
Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 801 mg pirfenidonia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Pirfenidone axunio 267 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä "LP2" ja joiden toinen puoli on sileä. Tablettien mitat ovat noin 13,2 x 6,4 mm.

Pirfenidone axunio 534 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat oransseja, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä "LP5" ja joiden toinen puoli on sileä. Tablettien mitat ovat noin 16,1 x 8,1 mm.

Pirfenidone axunio 801 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat ruskeita, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä "LP8" ja joiden toinen puoli on sileä. Tablettien mitat ovat noin 20,1 x 9,4 mm.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Pirfenidone axunio:lla hoidetaan aikuisia, jotka sairastavat lievää tai keskivaikeaa idiopaattista keuhkofibroosia.

### 4.2 Annostus ja antotapa

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

#### Annostus

##### Aikuiset

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

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

Pirfenidone axunio:n suositeltu päivittäinen ylläpitoannos on 801 mg kolme kertaa päivässä ruoan kanssa otettuna. Päivittäinen kokonaisannos on tällöin 2403 mg.

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

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

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

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

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

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

##### *Valoherkistyneisyys tai ihottuma*

Niitä potilaita, joilla ilmenee lievää tai keskivaikeaa valo-herkistyneisyyttä tai ihottumaa, on muistutettava siitä, että heidän tulee käyttää auringonsuojavoidetta päivittäin sekä välttää auringonvalolle altistumista (ks. kohta 4.4). Pirfenidoni-annosta voidaan pienentää 801 mg:aan päivässä (267 mg kolme kertaa päivässä). Jos ihottuma ei ole hävinnyt seitsemän päivän kuluessa, pirfenidoni -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, pirfenidoni-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

##### *Iäkkäät potilaat*

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

##### Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, jotka sairastavat lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pughin luokat A ja B). Koska pirfenidonin plasmapitoisuus voi suurentua joillakin lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, tämän potilasryhmän hoidossa pirfenidoni on noudatettava varovaisuutta. Pirfenidoni-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. Pirfenidoni-hoidossa pitää olla varovainen, jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min). Pirfenidoni-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 pirfenidoni-valmistetta pediatrialle potilaille idiopaattisen keuhkofibroosin hoitoon.

### Antotapa

Pirfenidone axunio 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 pirfenidoni-hoitoa saaneilla potilailla. Ennen pirfenidoni-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 pirfenidoni-hoidon aloittamisen jälkeen, muut syyt pitää sulkea pois, ja potilasta on seurattava tarkkaan. Muiden sellaisten lääkkeiden käytön lopettamista pitää harkita, joihin voi liittyä maksatoksisuutta. Pirfenidoni-annosta on pienennettävä tai hoito on keskeytettävä, mikäli se on kliinisesti tarkoituksenmukaista. Kun maksan toimintaa mittaavien kokeiden tulokset ovat taas normaalin rajoissa, pirfenidoni-annosta voidaan suurentaa suositeltavaan päivittäiseen annokseen potilaan sietokyvyn mukaisesti.

#### Lääkeaineen aiheuttama maksavaurio

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

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

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

Jos potilaan aminotransferaasiarvot ovat  $\geq 5$  kertaa normaalin ylärajaa suuremmat, pirfenidoni-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. Pirfenidonin käytössä lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pughin luokat A ja B) sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta, koska pirfenidonille altistumisen lisääntyminen on mahdollista. Potilaita tulee seurata huolellisesti toksisuuden merkkien varalta, etenkin jos he ottavat samanaikaisesti jotakin tunnettua CYP1A2-entsyymin estäjää (ks. kohdat 4.5 ja 5.2). Pirfenidonia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla ihmisillä, eikä pirfenidonia 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 pirfenidoni-hoidon aikana. Potilaita on kehotettava käyttämään päivittäin auringonsuojavoidetta, pukeutumaan auringonvalolta suojaaviin vaatteisiin sekä välttämään muiden tunnetusti valoherkistyneisyyttä aiheuttavien lääkevalmisteiden käyttöä. Potilaita on myös kehotettava kertomaan valoherkistyneisyysreaktion tai ihottuman oireista hoitavalle lääkäriin. 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

Pirfenidoni-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 axunio-hoito on heti keskeytettävä. Jos potilaalle on pirfenidoni-hoidon yhteydessä kehittynyt Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Pirfenidone axunio-hoitoa ei saa aloittaa uudelleen, vaan hoito on lopetettava pysyvästi.

### Angioedeema/anafylaksia

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

### Huimaus

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

### Väsytys

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

### Painonlasku

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

### Hyponatremia

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

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) tablettia kohden eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

### Pirfenidone axunio 534 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tämä lääkevalmiste sisältää atsoväriaineita, jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita.

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

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

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

### Fluvoksamiini ja CYP1A2-entsyymien estäjät

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

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

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

Pirfenidonin ja 750 mg siprofloksasiiniannoksen (kohtalaisen voimakas CYP1A2-entsyymien estäjä) samanaikainen anto suurensi pirfenidonin altistusta 81 %. Jos siprofloksasiinin käyttö annoksella 750 mg kaksi kertaa vuorokaudessa on välttämätöntä, pirfenidoniannos on pienennettävä tasolle 1602 mg vuorokaudessa (534 mg kolme kertaa vuorokaudessa).

Pirfenidonia on käytettävä varoen, jos potilas käyttää siprofloksasiinia 250 mg tai 500 mg annoksina kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa.

Pirfenidonia on käytettävä varoen potilailla, joita hoidetaan muilla kohtalaisen voimakkailta 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 pifrenidonin 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 pifrenidonin farmakokinetiikkaan. Tupakoijilla pifrenidonille altistuminen oli 50 prosenttia 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 pifrenidoni-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 pifrenidonihoitoa aloittamista ja sen aikana.

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

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

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Pifrenidonin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoja.

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

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

Varmuuden vuoksi pifrenidonin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

### Imetys

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

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

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

### Haittavaikutustaulukko

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

<b>Taulukko 1 Haittavaikutukset elinjärjestelmän ja MedDRA-luokituksen yleisyyden mukaan</b>	
<b>Infektiot</b>	
Hyvin yleinen	Ylähengitysteiden infektio
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	Painonlasku, vähentynyt ruokahalu
Melko harvinainen	Hyponatremia <sup>1</sup>
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
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	Limainen yskä
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleinen	Ruoansulatushäiriöt, pahoinvointi, ripuli, mahan ja ruokatorven refluksitauti, oksentelu, ummetus
Yleinen	Vatsan alueen turvotus, epämiellyttävä tunne vatsan alueella, vatsakipu, ylävatsakivut, mahavaivat, mahatulehdus, 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 kudus</b>	
Hyvin yleinen	Ihottuma
Yleinen	Valoherkistyneisyysreaktio, kutina, punoitus, kuiva iho, erytematoottinen ihottuma, makulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma
Tuntematon	Stevens–Johnsonin oireyhtymä <sup>1</sup> , toksinen epidermaalinen nekrolyysi <sup>1</sup>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Hyvin yleinen	Nivelkipu
Yleinen	Lihaskipu
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Hyvin yleinen	Väsymys
Yleinen	Heikkous, ei-sydänperäinen rintakipu
<b>Vammat ja myrkytykset</b>	
Yleinen	Auringonpolttama

<sup>1</sup>Havaittu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa

<sup>2</sup>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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista: www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi), Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA.

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi), Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea, Biverkningsregistret, PB 55, 00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

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

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

Pirfenidoni vähentää sidekudosemosolujen lisääntymistä, fibroosiin liittyvien proteiinien ja sytokiinien tuotantoa sekä biosynteesin lisääntymistä ja solunulkoisen matriksin muodostumista sytokiinikasvutekijöiden avulla (esimerkiksi transformoiva kasvutekijä beeta [TGF- $\beta$ ] ja verihitulekasvutekijä [PDGF]).

#### Kliininen teho

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

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

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

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

Vaikka PIPF-004-tutkimuksessa pirfenidonin ja lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä ei ollut eroja kuuden minuutin kävelytestin tuloksissa aloitusilanteen ja viikon 72 tilanteen osalta esimääritetyn ANCOVA-luokittelun perusteella, ad hoc -analyysissä 37 prosentilla pirfenidonia saaneista potilaista

kuuden minuutin kävelytestin aikana kuljettu matka lyheni  $\geq 50$  metriä. Lumelääkettä saaneilla vastaava luku oli 47 prosenttia.

PIPF-006-tutkimuksessa pirfenidoni-hoito (N = 171) ei vähentänyt huononemaa FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta aloitustilanteesta ja viikon 72 tilanteen osalta lumelääkkeeseen verrattuna (N = 173; p = 0,501). Pirfenidoni-hoito 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  $\geq 10$  prosenttia 23 prosentilla pirfenidonia saaneista potilaista ja 27 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista (taulukko 3).

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

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

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

PIPF-016-tutkimuksessa pirfenidonia (2 403 mg/päivä) verrattiin lumelääkkeeseen. Lääkevalmistetta annettiin kolme kertaa päivässä 52 viikon ajan. Ensijainen 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 DLCO-arvon kohdalla 42 % (väli: 27–170 %). Kahdella prosentilla potilaista FVC-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 50 % ja 21 prosentilla potilaista DLCO-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 35 % lähtötilanteessa.

PIPF-016-tutkimuksessa huononema FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta viikolla 52 väheni merkittävästi pirfenidonia saaneilla potilailla (N = 278) lumelääkettä saaneisiin potilaisiin nähden (N = 277; p < 0,000001, luokittelu ANCOVA). Pirfenidoni-hoito 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  $\geq 10$  prosentin heikkenemä ennakoidun FVC-arvon prosenttiosuudessa tai kuolema. Lumelääkettä saaneilla vastaava luku oli 32 prosenttia (taulukko 4).

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

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

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

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

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset pirfenidoni-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa idiopaattisessa keuhkofibroosissa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Kun pirfenidoni-kapseleita otetaan ruoan kanssa, C<sub>max</sub>-arvo pienenee huomattavasti (50 prosenttia), ja myös AUC-arvo pienenee hieman verrattuna lääkevalmisteen ottamiseen tyhjään mahaan. Kun terveille 50–66-vuotiaille aikuisille vapaaehtoisille annettiin 801 mg:n kerta-annos suun kautta ruoan kanssa, pirfenidonin imeytymisnopeus hidastui. Samalla AUC-arvo oli noin 80–85 prosenttia vastaavasta arvosta, kun lääkevalmiste otettiin paastotilassa. Bioekvivalenssi osoitettiin paastotilassa vertaamalla 801 mg:n tablettia 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 prosentin luottamusväli 80,00 %–125,00 %). Ruoan vaikutus pirfenidonialtistukseen (AUC) oli tabletti- ja kapselilääkemuodoilla yhdenmukainen. Paastotilaan verrattuna pirfenidonin C<sub>max</sub>-arvo pieneni, kun jompaakumpaa lääkemuoeta otettiin ruoan kanssa, pirfenidoni-tablettien kanssa hieman vähemmän (40 prosenttia) kuin pirfenidoni-kapseleiden kanssa (50 prosenttia). 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 kohtalasta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kliinisesti oleelliseksi, jos plasman 5-karboksi-pirfenidoniantistatus suurenee.

### Eliminaatio

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

### Erityisryhmät

#### Maksan vajaatoiminta

Pirfenidonin ja 5-karboksi-pirfenidonimetaboliitin farmakokinetiikkaa vertailtiin keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pughin luokka B) sairastavilla potilailla ja henkilöillä, joiden maksa toimi normaalisti. Tulokset osoittivat, että keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla pirfenidonille altistuminen lisääntyi keskimäärin 60 prosenttia 801 mg:n suuruisen pirfenidonikerta-annoksen jälkeen (3 x 267 mg:n kapseli).

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden osalta pirfenidonin käytössä on noudatettava varovaisuutta ja potilaita tulee seurata huolellisesti toksisuuden merkkien varalta, etenkin jos he ottavat samanaikaisesti jotakin tunnettua CYP1A2-entsyymien estäjää (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Pirfenidoni käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa ja pitkälle edennyttä maksasairautta sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

#### Munuaisten vajaatoiminta

Pirfenidonin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja lievää tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna henkilöihin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Perusaine metaboloituu pääasiassa 5-karboksi-pirfenidoniksi. 5-karboksi-pirfenidonin AUC<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·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)	<sup>a</sup>
	Mediaani (25.–75.)	51,6 (43,7–80,3)	49,3 (14,6) 43,0 (38,8–56,8)
Keskivaikea n = 6	Keskiarvo (keskihajonta)	63,5 (19,5)	<sup>b</sup>
	Mediaani (25.–75.)	66,7 (47,7–76,7)	100 (26,3) 96,3 (75,2–123)
Vaikea n = 6	Keskiarvo (keskihajonta)	46,7 (10,9)	<sup>c</sup>
	Mediaani (25.–75.)	49,4 (40,7–55,8)	168 (67,4) 150 (123–248)

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

<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 pirfenidonilla hoidettavilla potilailla, jotka sairastavat lievää munuaisten vajaatoimintaa. Pirfenidonia pitää käyttää varoen potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Pirfenidonin käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai pitkälle edennyt, dialyysia vaativa munuaissairaus (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

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

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Naarasrotilla havaittiin kohtukasvainten lisääntymistä tilastollisesti merkitsevässä määrin, kun rotille oli annettu 1 500 mg pirfenidonia painokiloa kohden päivässä. Tämä on 37-kertainen määrä lääkevalmistetta ihmisille annettavaan 2 403 mg:n päiväannokseen nähden. Mekanististen tutkimusten tulosten mukaan vaikuttaa siltä, että kohtukasvainten esiintyminen liittyy luultavasti krooniseen

dopamiinivälitteiseen sukupuolihormonien epätasapainoon. Se puolestaan liittyy rottien lajityypilliseen umpieritysmekanismiin, jollaista ihmisillä ei ole.

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

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

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletin ydin

Mannitoli (E421)

Kroskarmelloosinatrium

Povidoni

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Kolloidinen vedetön piidioksidi

Natriumstearyylifumaraatti

#### Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu (E1203)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli (E1521)

Talkki (E553b)

#### 267 mg tabletit

Keltainen rautaoksidi (E172)

#### 534 mg tabletit

Paraoranssi FCF alumiinilakka (E110)

#### 801 mg tabletit

Punainen rautaoksidi (E172)

Musta rautaoksidi (E172)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta

## 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoinen läpinäkymätön HDPE-tablettipurkki, jossa on lapsiturvallinen ja peukaloinnin paljastava polypropeenikorkki tai valkoinen läpinäkymätön PVC/PE/PCTFE-alumiini läpipainopakkaus.

### Pakkauskoot

#### 267 mg kalvopäällysteiset tabletit

##### Tablettipurkki

1 tablettipurkki, joka sisältää 90 kalvopäällysteistä tablettia

##### Läpipainopakkaus

63 kalvopäällysteistä tablettia (3 läpipainopakkausta, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia)

252 kalvopäällysteistä tablettia (12 läpipainopakkausta, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia)

63x1 kalvopäällysteinen tabletti (3 perforoitua yksittäispakattua läpipainopakkausta, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia)

252x1 kalvopäällysteinen tabletti (12 perforoitua yksittäispakattua läpipainopakkausta, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia)

#### 534 mg kalvopäällysteiset tabletit

252 kalvopäällysteistä tablettia (12 läpipainopakkausta, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia)

252x1 kalvopäällysteinen tabletti (12 perforoitua yksittäispakattua läpipainopakkausta, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia)

#### 801 mg kalvopäällysteiset tabletit

##### Pullo

1 tablettipurkki, joka sisältää 90 kalvopäällysteistä tablettia

##### Läpipainopakkaus

63 kalvopäällysteistä tablettia (3 läpipainopakkausta, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia)

84 kalvopäällysteistä tablettia (4 läpipainopakkausta, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia)

252 kalvopäällysteistä tablettia (12 läpipainopakkausta, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia)

63x1 kalvopäällysteinen tabletti (3 perforoitua yksittäispakattua läpipainopakkausta, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia)

84x1 kalvopäällysteinen tabletti (4 perforoitua yksittäispakattua läpipainopakkausta, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia)

252x1 kalvopäällysteinen tabletti (12 perforoitua yksittäispakattua läpipainopakkausta, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

axunio Pharma GmbH  
Van-der-Smissen-Straße 1  
22767 Hamburg  
Saksa

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/22/1655/001  
EU/1/22/1655/002  
EU/1/22/1655/003  
EU/1/22/1655/004  
EU/1/22/1655/005  
EU/1/22/1655/006  
EU/1/22/1655/007  
EU/1/22/1655/008  
EU/1/22/1655/009  
EU/1/22/1655/010  
EU/1/22/1655/011  
EU/1/22/1655/012  
EU/1/22/1655/013  
EU/1/22/1655/014

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

MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ: 20 kesäkuuta 2022

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>