

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pirfenidon Medical Valley 267 mg filmdragerade tabletter
Pirfenidon Medical Valley 534 mg filmdragerade tabletter
Pirfenidon Medical Valley 801 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Pirfenidon Medical Valley 267 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 267 mg pirfenidon.

Pirfenidon Medical Valley 534 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 534 mg pirfenidon.

Pirfenidon Medical Valley 801 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 801 mg pirfenidon.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Pirfenidon Medical Valley 267 mg filmdragerade tabletter: gula, ovala, cirka 13,2 x 6,2 mm bikonvexa filmdragerade tabletter, släta på båda sidor.

Pirfenidon Medical Valley 534 mg filmdragerade tabletter: orange, ovala, cirka 16,3 x 8,5 mm bikonvexa filmdragerade tabletter, släta på båda sidor.

Pirfenidon Medical Valley 801 mg filmdragerade tabletter: bruna, ovala, cirka 20,2 x 9,5 mm bikonvexa filmdragerade tabletter, släta på båda sidor.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Pirfenidon Medical Valley 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 på 267 mg administrerat tre gånger dagligen (801 mg/dag).
- Dag 8 till och med dag 14: en dos på 534 mg administrerat tre gånger dagligen (1 602 mg/dag).
- Från och med dag 15: en dos på 801 mg administrerat tre gånger dagligen (2 403 mg/dag).

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

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

Patienter som missar behandlingen med Pirfenidon Medical Valley under 14 dagar i följd eller längre, ska återigen starta behandlingen med den inledande 2 veckor långa upptitreringen till rekommenderad daglig dos.

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

Dosjusteringar och andra överväganden för säker användning

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

Fotosensitivitetsreaktion eller hudutslag: Patienter som får en lindrig till måttlig fotosensitivitetsreaktion eller hudutslag ska rekommenderas att använda solskyddsmedel dagligen och undvika solexponering (se avsnitt 4.4). Pirfenidon-dosen kan sänkas till 801 mg dagligen (267 mg tre gånger dagligen). Om utslagen kvarstår efter sju dagar ska behandlingen med Pirfenidon Medical Valley 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 råd göra med läkare (se avsnitt 4.4). Så snart utslagen försvunnit kan behandlingen med Pirfenidon Medical Valley fortsätta och dosen höjas upp till full dos enligt läkarens bedömning.

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

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (dvs. Child-Pugh klass A och B). Eftersom plasmanivåerna av pirfenidon kan vara förhöjda hos vissa individer med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion ska försiktighet emellertid iaktas vid behandling med Pirfenidon Medical Valley till denna patientgrupp. Pirfenidon Medical Valley ska inte användas hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion eller terminal leversjukdom (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt nedsatt njurfunktion. Pirfenidon Medical Valley ska användas med försiktighet hos patienter med måttligt (kreatininclearance 30-50 ml/min) nedsatt njurfunktion. Pirfenidon Medical Valley ska inte ges till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller terminal njursjukdom som kräver dialys (se avsnitten 4.3 och 5.2).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Pirfenidon Medical Valley för en pediatrisk population på indikationen IPF.

Administreringssätt

Pirfenidon Medical Valley 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 avsnitten 4.8 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Utveckling av angioödem vid tidigare användning av pirfenidon (se avsnitt 4.4).
- Samtidig användning av fluvoxamin (se avsnitt 4.5).
- Allvarligt nedsatt leverfunktion eller terminal leversjukdom (se avsnitten 4.2 och 4.4).
- Allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller terminal njursjukdom som kräver dialys (se avsnitten 4.2 och 5.2).

4.4 Varningar och försiktighet

Leverfunktion

Förhöjda transaminaser har rapporterats som vanligt förekommande hos patienter som behandlats med pirfenidon. Leverfunktionsprover (ALAT, ASAT och bilirubin) skall tas innan behandlingen med Pirfenidon Medical Valley påbörjas och därefter varje månad under de första sex månaderna och därefter var tredje månad (se avsnitt 4.8).

Om patientens aminotransferasvärden ökar > 3 till < 5 x ULN utan ökning av bilirubin och utan symtom och tecken på läkemedelsinducerad leverskada, när behandling med Pirfenidon Medical Valley har inletts, ska andra orsaker uteslutas och patienten noggrant övervakas. Utsättning av andra läkemedel som kan ge upphov till leverskada bör övervägas. Om så är kliniskt lämpligt ska dosen av pirfenidon minskas eller behandlingen avbrytas. Så snart leverfunktionsproverna ligger inom normalgränserna kan Pirfenidon Medical Valley-dosen åter höjas till den rekommenderade dagliga dosen om detta tolereras.

Läkemedelsinducerad leverskada

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

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

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

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

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (dvs. Child-Pugh klass B) ökade exponeringen för pirfenidon med 60 %. Pirfenidon Medical Valley bör användas med försiktighet hos patienter med redan nedsatt leverfunktion av lindrig till måttlig grad (dvs. Child-Pugh klass A och B) med tanke på risken för ökad pirfenidon-exponering. Patienterna ska övervakas noggrant avseende tecken på

toxicitet, i synnerhet om de samtidigt tar en känd CYP1A2-hämmare (se avsnitten 4.5 och 5.2). Pirfenidon har inte studerats på personer med allvarligt nedsatt leverfunktion och Pirfenidon Medical Valley får inte ges till patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Fotosensitivitetsreaktion och hudutslag

Exponering för direkt solljus (även sollampor) bör undvikas eller minimeras under behandling med Pirfenidon Medical Valley. Patienterna ska instrueras att använda solskyddsmedel dagligen, bära kläder som skyddar mot solen och undvika andra läkemedel som man vet kan orsaka fotosensitivitet. Patienterna ska instrueras att rapportera symtom på fotosensitivitet och hudutslag till sin läkare. Svåra fotosensitivitetsreaktioner är ovanliga. Dosjusteringar eller tillfälligt behandlingsavbrott kan behövas i fall av lätt till svår fotosensitivitetsreaktion eller hudutslag (se avsnitt 4.2).

Svåra hudreaktioner

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

Angioödem/Anafylaxi

Vid användning av pirfenidon efter marknadsintroduktionen har rapporter samlats in om angioödem (några allvarliga), såsom svullnad av ansikte, läppar och/eller tunga, som kan vara förenat med andningssvårigheter eller väsande. Rapporter om anafylaxi har också samlats in. Patienter som utvecklar tecken eller symtom på angioödem eller allvarliga allergiska reaktioner efter administrering av Pirfenidon Medical Valley bör därför avsluta behandlingen omedelbart. Patienter med angioödem eller allvarliga allergiska reaktioner ska behandlas i enlighet med standardbehandling. Pirfenidon Medical Valley får inte användas av patienter som tidigare har utvecklat angioödem eller överkänslighet till följd av användning av pirfenidon (se avsnitt 4.3).

Yrsel

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

Trötthet

Trötthet har rapporterats hos patienter som tar pirfenidon. Patienterna bör därför veta hur de reagerar på detta läkemedel innan de deltar i aktiviteter som kräver psykisk uppmärksamhet eller koordination (se avsnitt 4.7).

Viktnedgång

Viktnedgång har rapporterats hos patienter som behandlas med pirfenidon (se avsnitt 4.8). Läkaren bör kontrollera patientens vikt och i lämpliga fall uppmuntra till ökat kaloriintag om viktnedgången bedöms ha klinisk signifikans.

Hyponatremi

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

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ungefär 70-80 % av pirfenidonet metaboliseras via CYP1A2 med smärre bidrag från andra CYP-isoenzymer som CYP2C9, 2C19, 2D6 och 2E1.

Grapefruktjuice bör inte intas under behandling med pirfenidon då det hämmar CYP1A2.

Fluvoxamin och CYP1A2-hämmare

I en fas 1-studie där man samtidigt administrerade pirfenidon och fluvoxamin (en stark CYP1A2-hämmare med hämmande effekt på andra CYP-isoenzymer (CYP2C9, 2C19, och 2D6)) resulterade detta i en fyrfaldig ökning av exponeringen för pirfenidon hos icke-rökare.

Pirfenidon Medical Valley är kontraindicerat till patienter vid samtidig användning av fluvoxamin (se avsnitt 4.3). Fluvoxaminbehandling ska avbrytas innan Pirfenidon Medical Valley-behandling påbörjas och undvikas under Pirfenidon Medical Valley-behandling på grund av sänkt clearance av pirfenidon. Andra behandlingar som hämmar både CYP1A2 och ett eller flera andra CYP-isoenzymer 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 ej kan undvikas, ska pirfenidon-dosen minskas till 801 mg dagligen (267 mg, tre gånger dagligen). Patienter bör monitoreras noggrant för uppkomst av biverkningar kopplade till behandling med pirfenidon. Avbryt behandling med Pirfenidon Medical Valley om nödvändigt (se avsnitt 4.2 och 4.4).

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

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

Särskild försiktighet bör också iakttas om CYP1A2-hämmare används samtidigt som kraftfulla hämmare av ett eller flera CYP-isoenzymer 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 Pirfenidon Medical Valley-behandling på grund av det observerade sambandet mellan cigarettrökningen 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 pirfenidon till gravida kvinnor. Hos djur överförs pirfenidon och/eller dess metaboliter via placenta vilket medför en risk för ackumulering av pirfenidon och/eller dess metaboliter i fostervattnet.

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

Som en försiktighetsåtgärd bör Pirfenidon Medical Valley undvikas under graviditet.

Amning

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

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

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

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

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	Viktminskning, 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 ; läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) ¹
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	Ledvärk

Vanliga	Muskelvärk
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Trötthet
Vanliga	Asteni, icke-kardiell bröstsmärta
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Vanliga	Solskador

1. Identifierats vid uppföljning efter marknadsföringsgodkännande (se avsnitt 4.4).
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).

Exponeringsanpassade analyser av poolade kliniska prövningar med IPF bekräftade att säkerhets- och tolerabilitetsprofilen för pirfenidon hos IPF-patienter med avancerad sjukdom (n=366) överensstämmer med den som fastställts hos IPF-patienter med icke avancerad sjukdom (n=942).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Minskad aptit

Under de pivotala kliniska studierna var fall med minskad aptit hanterbara och generellt inte associerade med signifikanta följdtilstånd. I mindre vanliga fall var minskad aptit associerad med signifikant viktminskning och krävde medicinsk intervention.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:.

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

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 matrix som är ett svar på cytokintillväxtfaktorer som TGF- β (transforming growth factor beta) och PDGF (platelet-derived growth factor).

Klinisk effekt

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

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

I studie PIPF-004 var försämringen av procent av förväntad FVC från utgångsläget till vecka 72 signifikant mindre hos patienter som fick pirfenidon (n = 174) än hos patienter som fick placebo (n = 174, p = 0,001, kovariansanalys). Behandling med pirfenidon minskade också signifikant försämringen av procent av förväntad FVC från utgångsläget till vecka 24 (p = 0,014), vecka 36 (p < 0,001), vecka 48 (p < 0,001) och vecka 60 (p < 0,001). Vid vecka 72 såg man en försämring av procent av förväntad FVC från utgångsläget på ≥ 10 % (ett tröskelvärde indikativt för mortalitetsrisken vid IPF) hos 20 % av patienterna som fick pirfenidon mot 35 % av patienterna som fick placebo (tabell 2).

Tabell 2 Bedömning av förändringen från baslinjen till vecka 72 i procent av förväntad FVC i studien PIPF-004		
	Pirfenidon 2 403 mg/dag (N = 174)	Placebo (N = 174)
Försämring på ≥ 10 % eller död eller lungtransplantation	35 (20 %)	60 (34 %)
Försämring på mindre än 10 %	97 (56 %)	90 (52 %)
Ingen försämring (FVC-förändring >0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)

Man såg ingen skillnad mellan patienter som fick pirfenidon respektive placebo avseende förändring från utgångsläget till vecka 72 för den sträcka som avverkades under ett 6 minuters gångtest (6MWT) enligt förbestämd kovariansanalys. Dock visades vid en ad hoc-analys att sträckan vid 6MWT minskade med ≥ 50 m hos 37 % av patienterna som fick pirfenidon jämfört med 47 % av patienterna som fick placebo i PIPF-004.

I studien PIPF-006 hade behandling med pirfenidon (n = 171) ingen effekt på försämringen av procent av förväntad FVC från utgångsläget till vecka 72 jämfört med placebo (n = 173, p = 0,501).

Behandling med pirfenidon minskade dock försämringen av procent av förväntad FVC från utgångsläget till vecka 24 ($p < 0,001$), vecka 36 ($p = 0,011$) och vecka 48 ($p = 0,005$). Vid vecka 72 sågs en minskning av FVC på ≥ 10 % hos 23 % av patienterna som fick pirfenidon och hos 27 % av patienterna som fick placebo (tabell 3).

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

Förkortningen av gångsträckan vid 6MWT från utgångsläget till vecka 72 var signifikant mindre vid jämförelse med placebo i studie PIPF-006 ($p < 0,001$, kovariansanalys). Dessutom sågs i en *ad hoc*-analys att sträckan vid 6MWT minskade med ≥ 50 m hos 33 % av patienterna som fick pirfenidon jämfört med hos 47 % av patienterna som fick placebo i PIPF-006.

I en 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 ($p < 0,000001$), 26 ($p < 0,000001$) och 39 ($p = 0,000002$). Vid vecka 52 sågs en försämring från utgångsläget i procent av förväntad FVC på ≥ 10 % eller dödsfall hos 17 % av patienterna som fick pirfenidon jämfört med 32 % som fick placebo (tabell 4).

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

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

I en i förväg specificerad poolad analys av studierna PIPF-016, PIPF-004 och PIPF-006 vid månad 12, var totalmortaliteten signifikant lägre i gruppen som fick pirfenidon 2 403 mg/dag (3,5 %, 22 av 623 patienter) jämfört med placebo (6,7 %, 42 av 624 patienter), vilket resulterade i en 48 % minskning av risken för totalmortalitet inom de första 12 månaderna (HR 0,52 [95 % CI, 0,31–0,87], $p=0,0107$, logg-rank-test).

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

IPF-patienter med avancerad försämring av lungfunktionen

I poolade efterhandsanalyser av studierna PIPF-004, PIPF-006 och PIPF-016 i populationen med avancerad IPF ($n = 170$) med FVC < 50 % vid utgångsläget och/eller DL_{CO} < 35 % vid utgångsläget, var den årliga försämringen av FVC hos patienter som fick pirfenidon ($n=90$) -150,9 ml jämfört med -277,6 ml för patienter som fick placebo ($n=80$).

I MA29957, en supporterande 52-veckors fas IIb, multicenter, randomiserad, dubbelblindad, placebo-kontrollerad klinisk prövning hos IPF-patienter med avancerad försämring av lungfunktionen (DL_{CO} < 40 % av förväntat) och med hög risk av pulmonell hypertension grad 3, hade 89 patienter som behandlats med pirfenidon monoterapi en liknande försämring av FVC som pirfenidon-behandlade patienter i efterhandsanalysen av de poolade fas 3-prövningarna PIPF-004, PIPF-006 och PIPF-016.

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

När pirfenidon kapslar tas tillsammans med föda resulterar detta i en kraftig minskning av C_{max} (med 50 %) och en mindre effekt på AUC (area under kurvan) jämfört med när det tas fastande. Efter oral administrering av en singeldos på 801 mg till friska, äldre frivilliga (50-66 år) i samband med födointag sjönk absorptionshastigheten för pirfenidon. AUC vid födointag var ungefär 80–85 % av AUC vid fasta. Bioekvivalens visades i fastande tillstånd när en 801 mg tablett jämfördes med tre 267 mg kapslar. Vid icke-fastande tillstånd mötte 801 mg tablettens bioekvivalenskriterierna baserat på AUC-mätningarna jämfört med kapslarna medan det 90 %-iga konfidensintervallet för C_{max} (108,26 %-125,60 %) överskred den övre standardgränsen för bioekvivalens (90 % KI: 80,00 % - 125,00 %) något. Effekten av föda på oralt pirfenidon AUC överensstämde mellan tablett- och kapselformuleringarna. Jämfört med vid fasta minskade C_{max} av pirfenidon för båda beredningsformerna tillsammans med föda. För pirfenidon tabletter minskade C_{max} något mindre (med 40 %) jämfört med pirfenidon kapslar (med 50 %). Hos gruppen som intog 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-isoenzymer, 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 singeldos pirfenidon till friska äldre deltagare var den genomsnittliga skenbara halveringstiden för eliminering ungefär 2,4 timmar. Omkring 80 % av en oralt administrerad dos pirfenidon avlägsnas via urinen inom 24 timmar efter doseringen. Det mesta av pirfenidonet utsöndras som metaboliten 5-karboxipirfenidon (> 95 % av detta återvinns). Mindre än 1 % av pirfenidonet utsöndras i oförändrad form i urinen.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för pirfenidon och dess metabolit 5-karboxipirfenidon jämfördes hos personer med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) och personer med normal leverfunktion. Resultaten visade en genomsnittlig ökning av pirfenidonexponeringen med 60 % efter en singeldos pirfenidon om 801 mg (3 x 267 mg-kapsel) hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Pirfenidon bör användas med försiktighet hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion och patienterna ska övervakas noggrant avseende tecken på toxicitet, särskilt om de samtidigt tar en känd CYP1A2-hämmare (se avsnitten 4.2 och 4.4). Pirfenidon är kontraindicerat vid allvarligt nedsatt leverfunktion och terminal leversjukdom (se avsnitten 4.2 och 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för pirfenidon observerades hos patienter med lätt till allvarligt nedsatt njurfunktion i jämförelse med hos patienter med normal njurfunktion. Ursprungssubstansen bryts i huvudsak ner till 5-karboxipirfenidon. Genomsnittligt (SD) $AUC_{0-\infty}$ av 5-karboxipirfenidon var signifikant högre hos grupperna med måttligt ($p = 0,009$) och allvarligt ($p < 0,0001$) nedsatt njurfunktion än i gruppen med normal njurfunktion; 100 (26,3) mg·h/l respektive 168 (67,4) mg·h/l jämfört med 28,7 (4,99) mg·h/l.

Grupp med nedsatt njurfunktion	Statistik	$AUC_{0-\infty}$ (mg·tim/l)	
		Pirfenidone	5-karboxipirfenidon
Normal n=6	Medelvärde (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Median (25:e–75:e)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Mild 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 nedsatt n=6	Medelvärde (SD)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	Median (25:e–75:e)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

$AUC_{0-\infty}$ = arean under koncentrations-tid kurvan från tiden noll till oändlighet

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

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

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

Exponeringen för 5-karboxipirfenidon ökar 3,5-faldigt eller mer hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Kliniskt relevant farmakodynamisk aktivitet av metaboliten hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion kan inte uteslutas. Ingen dosjustering behövs för patienter med 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 avsnitten 4.2 och 4.3).

Populationsfarmakokinetiska analyser från fyra studier av friska försökspersoner eller personer med nedsatt njurfunktion samt en studie av patienter med IPF visade ingen kliniskt signifikant inverkan av ålder, kön eller kroppsstorlek på pirfenidons farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I studier av allmäntoxicitet observerades ökad levervikt hos möss, råttor och hundar, ofta åtföljt av hepatisk centrilobulär hypertrofi. Tillståndet var reversibelt efter avslutad behandling. Ökad incidens av levertumörer observerades i karcinogenicitetsstudier på råttor och möss. Dessa leverfynd överensstämmer med induktion av mikrosomala leverenzym, en effekt som inte har observerats hos patienter som får pirfenidon. Fynden anses inte relevanta för människa.

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

Studier av reproduktionstoxicitet visade inga biverkningar på fertiliteten hos han- och honråttor eller på den postnatale utvecklingen hos 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

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Povidon (E1201)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering:

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Makrogol (E1521)
Talk (E553b)
Gul järnoxid (E172) (Pirfenidon Medical Valley 267 mg och 534 mg filmdragerade tabletter)
Röd järnoxid (E172) (Pirfenidon Medical Valley 534 mg och 801 mg filmdragerade tabletter)
Svart järnoxid (E172) (Pirfenidon Medical Valley 801 mg filmdragerade tabletter)

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/PCTFE-aluminiumfolie.

Förpackningsstorlekar:

Pirfenidon Medical Valley 267 mg filmdragerade tabletter:
21, 63 och 252 filmdragerade tabletter

Blister om 21 (3 x 7) eller (1 x 21), 63 (9 x 7) eller (3 x 21) och 252 (18 x 14) eller (12 x 21) förpackade i ytterkartong tillsammans med bipacksedel.

Pirfenidon Medical Valley 534 mg filmdragerade tabletter:
21 filmdragerade tabletter

Blister om 21 (3 x 7) eller (1 x 21) förpackade i ytterkartong tillsammans med bipacksedel.

Pirfenidon Medical Valley 801 mg filmdragerade tabletter:
84 och 252 filmdragerade tabletter

Blister om 84 (6 x 14) eller (4 x 21) och 252 (18 x 14) eller (12 x 21) förpackade i ytterkartong tillsammans med bipacksedel.

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

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

267 mg: 64170
534 mg: 64171
801 mg: 64172

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-12-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-06-247