

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pirfenidone Sandoz 267 mg filmdragerade tabletter
Pirfenidone Sandoz 801 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Pirfenidone Sandoz 267 mg filmdragerade tabletter är gula, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter med "SD267" tryckt på ena sidan. Tablettens storlek är cirka 1,2 x 0,7 cm.
Pirfenidone Sandoz 801 mg filmdragerade tabletter är mörkrosa, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter med "SD801" tryckt på ena sidan. Tablettens storlek är cirka 1,8 x 0,9 cm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pirfenidone Sandoz är indicerat till vuxna patienter för behandling av idiopatisk lungfibros (IPF).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med pirfenidon ska sättas in och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av IPF.

Dosering

Vuxna

När behandlingen inleds ska den dagliga dosen under en 14-dagarsperiod titreras upp till den dagliga rekommenderade dosen på 2 403 mg per dag enligt följande:

- Dagarna 1–7: en dos om 267 mg administrerad tre gånger dagligen (801 mg/dag)
- Dagarna 8–14: en dos om 534 mg administrerad tre gånger dagligen (1 602 mg/dag)
- Från och med dag 15: en dos om 801 mg administrerad tre gånger dagligen (2 403 mg/dag).

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

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

Patienter som missar behandlingen med pirfenidon under 14 dagar i följd eller längre ska återuppta 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 påminnas om att ta läkemedlet tillsammans med föda. Om symtomen kvarstår kan pirfenidondosen minskas till 267–534 mg två till tre gånger dagligen tillsammans med föda och därefter åter ökas till den rekommenderade dagliga dos som tolereras. Om symtomen kvarstår kan patienterna rådask att göra ett uppehåll i behandlingen på en till två veckor för att låta symtomen klinga av.

Fotosensitivitetsreaktion eller hudutslag: Patienter som får en lindrig till måttlig fotosensitivitetsreaktion eller hudutslag ska påminnas om att använda solskyddsmedel dagligen och undvika solexponering (se avsnitt 4.4). Pirfenidondosen kan minskas till 801 mg dagligen (267 mg tre gånger dagligen). Om utslagen kvarstår efter sju dagar ska ett uppehåll i pirfenidonbehandlingen på 15 dagar göras. Därefter ökas 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 medicineringsen och uppsöka läkare (se avsnitt 4.4). Så snart utslagen försvunnit kan behandlingen med pirfenidon fortsätta och dosen ökas upp till den rekommenderade dagliga dosen enligt läkarens bedömning.

Leverfunktion: Om alanin- och/eller aspartataminotransferasvärdena (ALAT/ASAT) 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 i åldern 65 år eller äldre (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (d.v.s. 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 iaktas vid behandling med pirfenidon i denna patientgrupp. Pirfenidon ska inte användas hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning eller leversjukdom i terminalfas (se avsnitten 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lindrig njurfunktionsnedsättning. Pirfenidon ska användas med försiktighet hos patienter med måttlig (kreatininclearance 30–50 ml/min) njurfunktionsnedsättning. Pirfenidon ska inte ges till patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance < 30 ml/min) eller njursvikt i terminalfas som kräver dialys (se avsnitten 4.3 och 5.2).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av pirfenidon för en pediatrisk population på indikationen IPF.

Administreringssätt

Pirfenidon är avsett för oral användning. Tabletterna ska sväljas hela tillsammans med vatten och intas med föda för att minska risken för illamående och yrsel (se 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).
- Svår leverfunktionsnedsättning eller leversjukdom i terminalfas (se avsnitten 4.2 och 4.4).
- Svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance < 30 ml/min) eller njursvikt i terminalfas 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) ska tas innan behandlingen med pirfenidon inleds, sedan 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 eller tecken på läkemedelsinducerad leverskada efter att behandling med pirfenidon har inletts ska andra orsaker uteslutas och patienten noggrant övervakas. Utsättning av andra läkemedel som kan ge upphov till leverskada ska övervägas. Om så är kliniskt lämpligt ska dosen av pirfenidon minskas eller behandlingen avbrytas. Så snart leverfunktionsproverna ligger inom normalgränserna kan pirfenidondosen åter höjas till den rekommenderade dagliga dosen, om detta tolereras.

Läkemedelsinducerad leverskada

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

I tillägg till den rekommenderade regelbundna kontrollen av leverfunktionen ska dessutom klinisk utvärdering och kontroll av leverfunktionen göras omgående hos patienter som rapporterar symtom som kan indikera en leverskada. Detta inkluderar trötthet, aptitlöshet, obehag i höger övre del av buken, mörk urin eller ikterus.

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

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

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (d.v.s. Child-Pugh klass B) ökade exponeringen för pirfenidon med 60 %. Pirfenidon ska användas med försiktighet hos patienter med redan nedsatt leverfunktion av lindrig till måttlig grad (d.v.s. Child-Pugh klass A och B) med tanke på risken för ökad pirfenidonexponering. 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 svår leverfunktionsnedsättning, och pirfenidon får därför inte ges till patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3).

Fotosensitivitetsreaktion och hudutslag

Exponering för direkt solljus (även sollampor) ska undvikas eller minimeras under behandling med pirfenidon. Patienterna ska instrueras att använda solskyddsmedel dagligen, bära kläder som skyddar mot solen och undvika andra läkemedel som man vet kan orsaka fotosensitivitet. Patienterna ska instrueras att rapportera symtom på fotosensitivitetsreaktion och hudutslag till sin läkare. Svåra fotosensitivitetsreaktioner är mindre vanliga. Dosjusteringar eller tillfälligt behandlingsavbrott kan behövas ifall lindriga till svåra fotosensitivitetsreaktioner eller fall av hudutslag uppkommer (se avsnitt 4.2).

Svåra hudreaktioner

Stevens-Johnsons 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 som kan tyda på denna typ av reaktioner uppstår ska pirfenidon omedelbart sättas ut. Om patienten har utvecklat SJS, TEN eller DRESS vid behandling med pirfenidon ska pirfenidon inte återinsättas utan behandlingen ska avbrytas permanent.

Angioödem/anafylaxi

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

Yrsel

Yrsel har rapporterats hos patienter som tar pirfenidon. Patienterna 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 enskilt tillfälle och i de flesta fall försvann yrseln spontant. Mediandurationen var 22 dagar. Om yrseln inte klingar av eller om den blir värre kan dosjustering eller till och med avbrytande av behandlingen med pirfenidon vara motiverat.

Trötthet

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

Viktnedgång

Viktnedgång har rapporterats hos patienter som behandlas med pirfenidon (se avsnitt 4.8). Läkaren bör kontrollera patientens vikt och i lämpliga fall uppmuntra till ökat kaloriintag om 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 komorbida tillstånd rekommenderas regelbunden monitorering av relevanta laboratorievärden, särskilt i närvaro av tecken på påverkan och symtom som illamående, huvudvärk eller yrsel.

Information om hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad 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 pirfenidon och fluvoxamin (en stark CYP1A2-hämmare med hämmande effekter på andra CYP-isoenzymmer [CYP2C9, 2C19, och 2D6]) resulterade detta i en fyrfaldig ökning av exponeringen för pirfenidon hos icke-rökare.

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

In vitro och *in vivo* extrapolering tyder på att starka och selektiva hämmare av CYP1A2 (t.ex. enoxacin) har potential att öka exponeringen för pirfenidon ungefär 2 till 4 gånger. Om samtidig behandling med pirfenidon och starka och selektiva hämmare av CYP1A2 inte kan undvikas ska pirfenidondosen minskas till 801 mg dagligen (267 mg, tre gånger dagligen). Patienterna ska monitoreras noggrant för uppkomst av biverkningar kopplade till behandling med pirfenidon. Avbryt behandling med pirfenidon om nödvändigt (se avsnitten 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 i en dos om 750 mg två gånger dagligen inte kan undvikas ska pirfenidondosen minskas till 1 602 mg dagligen (534 mg tre gånger dagligen). Pirfenidon ska användas med försiktighet när ciprofloxacin ges i en dos om 250 mg eller 500 mg en eller två gånger dagligen.

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

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

Cigarrettrökning och CYP1A2-inducerare

En fas 1-interaktionsstudie utvärderade effekten av cigarrettrökning (CYP1A2-inducerare) på farmakokinetiken för pirfenidon. Exponeringen för pirfenidon hos rökare var 50 % av den hos icke-rökare. Rökning kan inducera produktion av leverenzymmer och därmed öka läkemedlets clearance och minska exponeringen. Samtidig användning av kraftiga CYP1A2-inducerare, inklusive rökning, ska undvikas under pirfenidonbehandling på grund av det observerade sambandet mellan cigarrettrökning 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 resultera i 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 resultera i signifikant lägre pirfenidonnivåer i plasma. Dessa läkemedel bör om möjligt undvikas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av pirfenidon i gravida kvinnor. Hos djur överförs pirfenidon och/eller dess metaboliter via placenta vilket medför en risk för ackumulering av pirfenidon och/eller dess metaboliter i fostervattnet.

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

Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas att användning av pirfenidon undviks under graviditet.

Amning

Det är okänt om pirfenidon eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakokinetiska data 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 spädbarnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med pirfenidon, efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pirfenidon kan orsaka yrsel och trötthet, vilket kan ha en måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Därför ska patienter iakttäta 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 under kliniska studier av pirfenidon i doser om 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 av 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 ≥ 2 % hos 623 patienter som fick pirfenidon i den rekommenderade dosen om 2 403 mg/dag. Biverkningar rapporterade efter marknadsintroduktionen visas också i tabell 1. Biverkningarna är 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

Tabell 1	Biverkningar enligt organsystemklass och MedDRA-frekvens
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	Insomni
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk, yrsel
Vanliga	Somnolens, dysgeusi, letargi
Blodkärl	
Vanliga	Vallningar
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, buksmärter, smärter i bukens övre del, magbesvär, gastrit, flatulens
Lever och gallvägar	
Vanliga	Förhöjt ALAT, förhöjt ASAT, förhöjt glutamyltransferas
Mindre vanliga	Förhöjning av totalt serumbilirubin i kombination med ökning av ALAT och ASAT ¹ ; läkemedelsinducerad leverskada ²
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Hudutslag
Vanliga	Fotosensitivitetsreaktion, klåda, erytem, torr hud, erytematösa utslag, makulära utslag, kliande utslag
Ingen känd frekvens	Stevens-Johnsons syndrom ¹ ; toxisk epidermal nekrolys ¹ , läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) ¹
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	Artralgi
Vanliga	Myalgi
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 marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.4)
2. Fall av svår läkemedelsinducerad leverskada, inklusive rapporter om fall med dödlig utgång, har identifierats genom uppföljning efter marknadsintroduktionen (se avsnitten 4.3, 4.4)

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Minskad aptit

Under de pivotala kliniska studierna var fall av minskad aptit lätta att hantera och generellt inte associerade med signifikanta följdtilstånd. I mindre vanliga fall var minskad aptit associerat 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

Vid misstänkt överdosering ska stödjande medicinsk vård ges, med monitorering 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 ett svar på cytokintillväxtfaktorer, såsom transformerande tillväxtfaktor beta (TGF- β) och trombocytrelaterad tillväxtfaktor (PDGF).

Klinisk effekt och säkerhet

Den kliniska effekten av pirfenidon har studerats i fyra randomiserade, dubbelblinda och placebokontrollerade multicenterstudier i fas 3 med 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 i 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) vid utgångsläget 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 utgångsläget 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 %)

Det fanns ingen skillnad mellan patienter som fick pirfenidon respektive placebo avseende förändring från utgångsläget till vecka 72 i 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 utgångsläget 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 %)

Tabell 3	Bedömning av förändringen från utgångsläget till vecka 72 i procent av förväntad FVC i studien PIPF-006	
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 försämringen av procent av förväntad FVC från utgångsläget vid vecka 52 i behandlingen signifikant 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 utgångsläget 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], $p = 0,0107$, *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 (primärt effektmått) jämfört med placebo ($-0,09 \pm 0,02$ respektive $-0,16 \pm 0,02$, $p = 0,042$).

IPF-patienter med avancerad försämring av lungfunktionen

I poolade efterhandsanalyser av studierna PIPF-004, PIPF-006 och PIPF-016 i populationen med avancerad IPF (n = 170) med FVC < 50% vid utgångsläget och/eller DLco < 35% vid utgångsläget, var den årliga försämringen av FVC hos patienter som fick pirfenidon (n=90) -150.9 ml jämfört med -277,6 ml för patienter som fick placebo (n=80).

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

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

När pirfenidonkapslar tas tillsammans med föda resulterar detta i en kraftig minskning av C_{max} (med 50 %) och en mindre effekt på AUC, jämfört med när det tas fastande. Efter oral administrering av en enkeldos om 801 mg till friska, äldre frivilliga (50–66 år) i samband med födointag sjönk absorptions-hastigheten för pirfenidon. AUC vid födointag var ungefär 80–85 % av AUC vid fasta. Jämfört med vid fasta minskade C_{max} för pirfenidon med 40 % vid intag av läkemedlet i tablettform tillsammans med föda. 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 bindningsgrad varierade från 50 % till 58 % vid de koncentrationer som observerades i kliniska studier (1–100 µg/ml). Genomsnittlig skenbar distributionsvolym vid *steady state* efter oral administrering är ungefär 70 l, vilket tyder på att pirfenidon endast 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 aktivitet hos den viktigaste metaboliten (5-karboxipirfenidon) vid koncentrationer som överstiger maximala plasmakoncentrationer hos IPF-patienter. Detta kan bli kliniskt relevant hos patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning om plasmaexponeringen för 5-karboxipirfenidon ökar.

Eliminering

Oralt 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. Genomsnittligt clearance sjönk med ungefär 25 % vid doser om 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 administrering. 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 måttlig leverfunktionsnedsättning (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 kapslar à 267 mg) hos patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning. Pirfenidon ska användas med försiktighet hos patienter med lindrig eller måttlig leverfunktionsnedsättning, 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 svår leverfunktionsnedsättning och leversjukdom i terminalfas (se avsnitten 4.2 och 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i farmakokinetiken för pirfenidon observerades hos patienter med lindrig till svår njurfunktionsnedsättning 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 måttlig ($p = 0,009$) och svår ($p < 0,0001$) njurfunktionsnedsättning 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)	^a 49,3 (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)	^b 100 (26,3)
	Median (25:e–75:e)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Svår n = 6	Medelvärde (SD)	46,7 (10,9)	^c 168 (67,4)
	Median (25:e–75:e)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

$AUC_{0-\infty}$ = arean under koncentrations-tidkurvan 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 måttlig njurfunktionsnedsättning. Kliniskt relevant farmakodynamisk aktivitet av metaboliten hos patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning kan inte uteslutas. Ingen dosjustering behövs för patienter som har lindrig njurfunktionsnedsättning och som får pirfenidon. Pirfenidon ska användas med försiktighet hos patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning. Pirfenidon är kontraindicerat till patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance < 30 ml/min) eller njursvikt i terminalfas som kräver dialys (se avsnitten 4.2 och 4.3).

Populationsfarmakokinetiska analyser från fyra studier med friska deltagare eller deltagare med nedsatt njurfunktion samt en studie med patienter med IPF visade ingen kliniskt betydelsefull 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 pirfenidon. Fynden anses inte relevanta för människa.

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

Studier av reproduktionstoxicitet visade inga biverkningar på fertiliteten hos han- och honråttor eller på den postnatale utvecklingen hos råttornas avkomma. Det fanns inte heller några tecken på teratogenicitet hos råttor (1 000 mg/kg/dag) eller kanin (300 mg/kg/dag). Hos djur överförs pirfenidon och/eller dess metaboliter till 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 dräktighetstid 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 svårighetsgrad minimerades genom användning av solskyddsmedel.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Pregelatiniserad stärkelse

Kroskarmellosnatrium (E468)

Hydroxipropylcellulosa (E463)

Kiseldioxid (E551)

Magnesiumstearat (E572)

Filmdragering

Pirfenidone Sandoz 267 mg filmdragerade tabletter

Opadry yellow 85F220100:

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyserad (E1203)

Titanidioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk (E553B)

Gul järnoxid (E172)

Pirfenidone Sandoz 801 mg filmdragerade tabletter

Opadry pink 85F240048:
Polyvinylalkohol, delvis hydrolyserad (E1203)
Titanidioxid (E171)
Makrogol 3350
Talk (E553B)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pirfenidone Sandoz 267 mg är tillgängligt i PVC/PE/PVDC-Alu-blister:

- Blister med 63 eller 252 filmdragerade tabletter
- Endosblister med 63 x 1 eller 252 x 1 filmdragerade tabletter
- Startförpackning för 2 veckors behandling:
 - Multipelförpackning (blister) med 63 filmdragerade tabletter (1 förpackning med 21 tabletter och 1 förpackning med 42 tabletter) eller
 - Multipelförpackning (endosblister) med 63 filmdragerade tabletter (1 förpackning med 21 x 1 tabletter och 1 förpackning med 42 x 1 tabletter)
- Förpackningar för underhållsbehandling:
 - Multipelförpackning (blister) med 252 filmdragerade tabletter (3 förpackningar med 84 tabletter) eller
 - Multipelförpackning (endosblister) med 252 filmdragerade tabletter (3 förpackningar med 84 x 1 tabletter)

Pirfenidone Sandoz 801 mg är tillgängligt i PVC/PE/PVDC-Alu-blister:

- Blister med 84 eller 252 filmdragerade tabletter
- Endosblister med 84 x 1 eller 252 x 1 filmdragerade tabletter
- Förpackningar för underhållsbehandling:
 - Multipelförpackning (blister) med 252 filmdragerade tabletter (3 förpackningar med 84 tabletter) eller
 - Multipelförpackning (endosblister) med 252 filmdragerade tabletter (3 förpackningar med 84 x 1 tabletter)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

267 mg: 61837
801 mg: 61838

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2022-04-19

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-06-07