

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pirfenidone Sandoz 267 mg filmdrasjerte tabletter
Pirfenidone Sandoz 801 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 267 mg pirfenidon.
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 801 mg pirfenidon.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Pirfenidone Sandoz 267 mg filmdrasjerte tabletter er gule, ovale, omtrent 1,3 x 0,7 cm bikonvekse filmdrasjerte tabletter, merket med `SD267` på den ene side.

Pirfenidone Sandoz 801 mg filmdrasjerte tabletter er mørk rosa, ovale, omtrent 1,8 x 0,9 cm bikonvekse filmdrasjerte tabletter, merket med `SD801` på den ene side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Pirfenidone Sandoz er indisert hos voksne til behandling av lett til moderat idiopatisk lungefibrose (ILF).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Pirfenidone Sandoz skal startes og overvåkes av spesialist med erfaring innen diagnostisering og behandling av ILF.

Dosering

Voksne

Ved behandlingsstart bør dosen titreres til anbefalt døgndose på 2403 mg per døgn over en 14 dagers periode som følger:

- Dag 1 til 7: én dose med 267 mg administrert tre ganger daglig (801 mg/døgn)
- Dag 8 til 14: én dose med 534 mg administrert tre ganger daglig (1602 mg/døgn)
- Fra dag 15: én dose med 801 mg administrert tre ganger daglig (2403 mg/døgn)

Anbefalt daglig vedlikeholdsdose av Pirfenidone Sandoz er 801 mg, tre ganger daglig sammen med mat, totalt 2403 mg/døgn.

Doser over 2403 mg/døgn anbefales ikke til noen pasienter (se pkt. 4.9).

Pasienter som mister 14 påfølgende dager eller mer med Pirfenidone Sandoz-behandling, skal starte behandlingen på nytt ved å gjennomgå den innledende 2 ukers opptitreringen til anbefalt døgndose.

Ved behandlingsavbrudd kortere enn 14 påfølgende dager kan dosen gjenopptas med forrige anbefalte døgndose uten titrering.

Dosejustering og andre vurderinger for sikker bruk

Gastrointestinale bivirkninger: Pasienter som får behandlingsintoleranse på grunn av gastrointestinale bivirkninger, bør minnes om å ta legemidlet sammen med mat. Ved vedvarende symptomer kan dosen med pirfenidon reduseres til 267 mg – 534 mg to til tre ganger per døgn sammen med mat, med påfølgende økning til anbefalt døgndose basert på toleranse. Ved vedvarende symptomer kan pasienten gis beskjed om å avbryte behandlingen i én til to uker slik at symptomene kan gå over.

Lysfølsomhetsreaksjon eller utslett: Pasienter som får lett til moderat lysfølsomhetsreaksjon eller utslett bør minnes om å bruke solkrem med høy faktor hver dag og unngå soleksponering (se pkt. 4.4). Dosen av pirfenidon kan reduseres til 801 mg hvert døgn (267 mg tre ganger daglig). Ved vedvarende utslett etter 7 dager bør Pirfenidone Sandoz avbrytes i 15 dager, med økning til anbefalt døgndose på samme måte som i dosetitreringsperioden.

Pasienter som får kraftig lysfølsomhetsreaksjon eller utslett bør gis beskjed om å avbryte behandlingen og oppsøke legehjelp (se pkt. 4.4). Når utslettet er forsvunnet, kan behandling med Pirfenidone Sandoz startes igjen og økes til anbefalt døgndose basert på legens vurdering.

Leverfunksjon: Ved signifikant økning i alanin- og/eller aspartataminotransferase (ALAT/ASAT) med eller uten bilirubinøkning, bør dosen av pirfenidon justeres eller behandlingen seponeres i samsvar med retningslinjene i pkt. 4.4.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (dvs. Child-Pugh grad A og B). Da plasmanivået av pirfenidon kan være økt hos enkelte individer med lett til moderat nedsatt leverfunksjon, bør det imidlertid utvises forsiktighet ved Pirfenidone Sandoz-behandling i denne populasjonen. Pirfenidone Sandoz skal ikke brukes av pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller terminal leversykdom (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon. Pirfenidone Sandoz skal brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat (CrCl 30-50 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon. Pirfenidone Sandoz-behandling skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/minutt) eller terminal nyresykdom som krever dialyse (se pkt. 4.3 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Pirfenidone Sandoz i den pediatriske populasjonen ved indikasjonen ILF.

Administrasjonsmåte

Pirfenidone Sandoz er til oralt bruk. Tablettene skal svelges hele med vann og tas sammen med mat for å redusere muligheten for kvalme og svimmelhet (se pkt. 4.8 og 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Tidligere angioødem i forbindelse med bruk av pirfenidon (se pkt. 4.4).
- Samtidig bruk av fluvoksamin (se pkt. 4.5).
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon eller terminal leversykdom (se pkt. 4.2 og 4.4).
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/minutt) eller terminal nyresykdom som krever dialyse (se pkt. 4.2 og 5.2).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Leverfunksjon

Det er ofte rapportert om forhøyede verdier av levertransaminaser hos pasienter som er behandlet med pirfenidon. Leverfunksjonsprøver (ALAT, ASAT og bilirubin) bør utføres før oppstart av behandling med pirfenidon, hver måned de første 6 månedene og deretter hver 3. måned (se pkt. 4.8).

Hvis en pasient får en aminotransferaseøkning > 3 til ≤ 5 x ULN uten økning i bilirubin og uten symptomer eller tegn på legemiddelindusert leverskade etter oppstart av pirfenidon-behandling, skal andre årsaker utelukkes og pasienten overvåkes nøye. Seponering av andre medisiner assosiert med levertoksisitet bør også vurderes. Hvis klinisk relevant skal doseringen av pirfenidon reduseres eller avbrytes. Når leverfunksjonsprøvene er normalisert, kan pirfenidon-dosen igjen økes til anbefalt døgndose hvis dette tolereres.

Legemiddelindusert leverskade

I mindre vanlige tilfeller var forhøyningene av ASAT og ALAT assosiert med samtidig økning i bilirubin. Det er rapportert om tilfeller av alvorlige legemiddelinduserte leverskader, inkludert isolerte tilfeller med dødelig utfall, etter markedsføring av produktet (se pkt. 4.8).

I tillegg til anbefalt regelmessig overvåking av leverfunksjonsprøver, bør det utføres rask klinisk evaluering og måling av leverfunksjonsprøver hos pasienter som rapporterer om symptomer som kan indikere leverskade, inkludert utmattelse, anoreksi, ubehag i høyre øvre abdominal, mørk urin eller gulsott.

Hvis en pasient får en aminotransferaseøkning > 3 til ≤ 5 x ULN med hyperbilirubinemi eller kliniske tegn eller symptomer som indikerer leverskade, bør pirfenidon seponeres permanent og pasienten ikke behandles igjen.

Hvis en pasient får en aminotransferaseøkning til ≥ 5 x ULN, bør pirfenidon seponeres permanent og pasienten ikke behandles igjen.

Nedsatt leverfunksjon

Hos individer med moderat nedsatt leverfunksjon (dvs. Child-Pugh grad B) er pirfenidon-eksponeringen økt med 60 %. Pirfenidon bør brukes med forsiktighet hos pasienter med underliggende lett til moderat nedsatt leverfunksjon (dvs. Child-Pugh grad A og B), gitt faren for økt pirfenidon-eksponering. Pasienter bør overvåkes nøye for toksisitetstegn, spesielt hvis de samtidig bruker en CYP1A2-hemmer (se pkt. 4.5 og 5.2). Pirfenidon er ikke undersøkt hos individer med alvorlig nedsatt leverfunksjon, og pirfenidon skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt.4.3).

Lysfølsomhetsreaksjon og utslett

Eksponering for direkte sollys (inkludert solarium) bør unngås eller begrenses ved behandling med pirfenidon. Pasienter bør gis beskjed om å bruke solkrem med høy faktor hver dag, bruke klær som beskytter mot soleksponering og unngå bruk av andre legemidler som gir lysfølsomhet. Pasienter bør gis beskjed om å rapportere symptomer på lysfølsomhetsreaksjon eller utslett til lege. Alvorlige lysfølsomhetsreaksjoner er mindre vanlige. Dosejustering eller midlertidig behandlingsavbrudd kan være nødvendig ved lette til alvorlige tilfeller av lysfølsomhetsreaksjon eller utslett (se pkt. 4.2).

Alvorlige hudreaksjoner

Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelig, er rapportert etter markedsføring i forbindelse med behandling med pirfenidon. Hvis tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene opptrer, bør Pirfenidone Sandoz seponeres umiddelbart. Hvis pasienten har utviklet SJS, TEN eller DRESS ved bruk av pirfenidon, må behandlingen med pirfenidon ikke startes på nytt og bør stoppes permanent.

Angioødem/ Anafylaksi

Det er rapportert om angioødem (i enkelte tilfeller alvorlig) som hevelse i ansikt, lepper og/eller tunge, noe som kan være forbundet med pusteproblemer eller hvesing, i forbindelse med bruk av pirfenidon

etter markedsføring. Anafylaktiske reaksjoner har også blitt rapportert. Derfor må pasienter som utvikler tegn eller symptomer på angioødem eller alvorlige allergiske reaksjoner etter administrasjon av pirfenidon umiddelbart avbryte behandlingen. Pasienter med angioødem eller alvorlige allergiske reaksjoner skal behandles med standardbehandling. Pirfenidon skal ikke administreres til pasienter som tidligere har hatt angioødem eller hypersensitivitet forårsaket av pirfenidon (se pkt. 4.3).

Svimmelhet

Svimmelhet er rapportert hos pasienter som bruker pirfenidon. Pasienter bør derfor finne ut hvordan de reagerer på dette legemidlet før de deltar i aktiviteter som krever mental årvåkenhet eller koordinasjon (se pkt. 4.7). I kliniske studier fikk de fleste pasientene som opplevde svimmelhet, kun ett tilfelle av dette, og de fleste tilfellene gikk over, med en median varighet på 22 døgn. Hvis svimmelhet ikke bedres eller den forverres i styrke, kan det være nødvendig med dosejustering eller seponering av pirfenidon.

Fatigue

Tretthet (fatigue) er rapportert hos pasienter som bruker pirfenidon. Pasienter bør derfor finne ut hvordan de reagerer på dette legemidlet før de deltar i aktiviteter som krever mental årvåkenhet eller koordinasjon (se pkt. 4.7).

Vekttap

Vekttap er rapportert hos pasienter som behandles med pirfenidon (se pkt. 4.8). Legen bør følge pasientens vekt, og eventuelt oppfordre til økt kaloriinntak hvis vekttapet anses å ha klinisk betydning.

Hyponatremi

Hyponatremi er rapportert hos pasienter behandlet med pirfenidon (se pkt. 4.8). Siden symptomene på hyponatremi kan være subtile og maskert av tilstedeværelsen av samtidige sykdomsforhold, anbefales regelmessig overvåking av relevante laboratorieparametere. Særlig ved tegn som påvirker stemningsleie og symptomer som kvalme, hodepine eller svimmelhet.

Informasjon om hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjert tablett, og er så godt som ”natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Cirka 70-80 % av pirfenidon metaboliseres via CYP1A2, med mindre bidrag fra andre CYP-isoenzymer som CYP2C9, 2C19, 2D6 og 2E1.

Inntak av grapefruktjuice er forbundet med CYP1A2-hemming og bør unngås under behandling med pirfenidon.

Fluvoksamin og CYP1A2-hemmere

I en fase 1-studie medførte samtidig administrasjon av pirfenidon og fluvoksamin (en potent CYP1A2-hemmer med hemmende effekt på andre CYP-isoenzymer [CYP2C9, 2C19, og 2D6]) 4 ganger økt eksponering for pirfenidon hos ikke-røykere.

Pirfenidon er kontraindisert hos pasienter som samtidig bruker fluvoksamin (se pkt. 4.3). Fluvoksamin skal seponeres før oppstart av pirfenidon-behandling og unngås under pirfenidon-behandling på grunn av redusert pirfenidon-clearance. Annen behandling som hemmer både CYP1A2 og ett eller flere andre CYP-isoenzymer involvert i pirfenidons metabolisme (f.eks. CYP2C9, 2C19 og 2D6), bør unngås under pirfenidon-behandling.

In vitro og *in vivo* ekstrapoleringer indikerer at sterke og selektive hemmere av CYP1A2 (f.eks. enoksacin) har potensiale til å øke eksponeringen for pirfenidon omtrent 2 til 4 ganger. Dersom samtidig bruk av pirfenidon og en sterk og selektiv hemmer av CYP1A2 ikke kan unngås, bør dosen av pirfenidon

reduseres til 801 mg daglig (267 mg tre ganger daglig). Pasientene bør følges nøye med tanke på utvikling av bivirkninger relatert til behandlingen med pirfenidon. Seponer om nødvendig pirfenidon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Samtidig administrering av pirfenidon og 750 mg ciprofloksacin (en moderat hemmer av CYP1A2) økte eksponeringen for pirfenidon med 81 %. Dersom en dosering på 750 mg ciprofloksacin to ganger daglig ikke kan unngås, bør dosen av pirfenidon reduseres til 1602 mg daglig (534 mg tre ganger daglig). Pirfenidon må brukes med forsiktighet når ciprofloksacin blir brukt i en dose på 250 mg eller 500 mg én eller to ganger daglig.

Pirfenidon må brukes med forsiktighet hos pasienter som behandles med andre moderate hemmere av CYP1A2 (f.eks. amiodaron, propafenon).

Det bør også utvises spesiell forsiktighet hvis CYP1A2-hemmere brukes samtidig med potente hemmere av ett eller flere andre CYP-isoenzymer involvert i pirfenidons metabolisme, som CYP2C9 (f.eks. amiodaron, flukonazol), 2C19 (f.eks. kloramfenikol) og 2D6 (f.eks. fluoksetin, paroksetin).

Sigarettrøyking og CYP1A2-induktorer

En fase 1 interaksjonsstudie vurderte effekten av sigaretttrøyking (CYP1A2-induktor) på farmakokinetikken til pirfenidon. Pirfenidoneksponeringen hos røykere var 50 % av det som ble observert hos ikke-røykere. Røyking kan indusere leverenzymproduksjon og dermed øke legemiddelclearance og redusere eksponering. Samtidig bruk av sterke CYP1A2-induktorer, inkludert røyking, bør unngås under pirfenidon-behandling, basert på den observerte sammenhengen mellom sigaretttrøyking og dets evne til å indusere CYP1A2. Pasienter bør oppfordres til å seponere sterke CYP1A2-induktorer og slutte å røyke før og under behandling med pirfenidon.

Samtidig bruk av moderate CYP1A2-induktorer (f.eks. omeprazol) kan teoretisk medføre reduksjon av pirfenidons plasmanivå.

Samtidig bruk av legemidler som er potente induktorer av både CYP1A2 og andre CYP-isoenzymer involvert i pirfenidons metabolisme (f.eks. rifampicin), kan medføre signifikant reduksjon av pirfenidons plasmanivå. Disse legemidlene bør unngås hvis mulig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen data på bruk av pirfenidon hos gravide kvinner. Hos dyr går pirfenidon og/eller metabolitter over i placenta, med fare for akkumulering av pirfenidon og/eller metabolitter i fostervann.

Høye doser (≥ 1000 mg/kg/døgn) gir forlenget drektighet og redusert fosteroverlevelse hos rotter. Som en forholdsregel bør bruk av pirfenidon under graviditet unngås.

Amming

Det er ukjent om pirfenidon eller metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakokinetiske data fra dyr har vist utskillelse av pirfenidon og/eller metabolitter i melk med fare for akkumulering av pirfenidon og/eller metabolitter i melk (se pkt. 5.3). En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av pirfenidon-behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med pirfenidon skal avsluttes.

Fertilitet

Det er ikke sett skadelige effekter med hensyn på fertilitet i prekliniske studier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pirfenidon kan gi svimmelhet og tretthet (fatigue) som kan ha en moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter bør derfor utvise forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner dersom de opplever disse symptomene.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De mest hyppige rapporterte bivirkningene i kliniske studier med pirfenidon ved en dose på 2403 mg/døgn sammenlignet med placebo, var kvalme (32,4 % mot 12,2 %), utslett (26,2 % mot 7,7 %), diaré (18,8 % mot 14,4 %), fatigue (18,5 % mot 10,4 %), dyspepsi (16,1 % mot 5,0 %), redusert appetitt (20,7 % mot 8,0 %), hodepine (10,1 % mot 7,7 %) og lysfølsomhetsreaksjon (9,3 % mot 1,1 %).

Liste over bivirkninger i tabellform

Sikkerheten til pirfenidon er undersøkt i kliniske studier med 1650 friske forsøkspersoner og pasienter. Over 170 pasienter har blitt undersøkt i åpne studier i mer enn fem år og noen i opptil 10 år.

Tabell 1 viser bivirkninger rapportert med en frekvens $\geq 2\%$ hos 623 pasienter som fikk pirfenidon i anbefalt dose på 2403 mg/døgn i tre sammenlagte avgjørende fase 3-studier. Bivirkninger observert etter markedsføring vises også i tabell 1. Bivirkningene er presentert etter organklasser og innenfor hver frekvensgruppering: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data) er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkninger etter organklasser og MedDRA-frekvens	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige	Øvre luftveisinfeksjon
Vanlige	Urinveisinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Mindre vanlige	Agranulocytose ¹
Forstyrrelser i immunsystemet	
Mindre vanlige	Angioødem ¹
Ikke kjent	Anafylaksi ¹
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	Vekttap, redusert appetitt
Mindre vanlige	Hyponatremi ¹
Psykiatriske lidelser	
Svært vanlige	Søvnløshet
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Hodepine, svimmelhet
Vanlige	Søvnighet, dysgeusi, letargi
Karsykdommer	
Vanlige	Hetetokter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	Dyspné, hoste
Vanlige	Produktiv hoste
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Dyspepsi, kvalme, diaré, gastroøsofageal reflukssykdom, oppkast, forstoppelse
Vanlige	Abdominal distensjon, abdominalt ubehag, abdominalsmerter, smerter i øvre abdomen, mageubehag, gastritt, flatulens
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige	Økt ALAT, økt ASAT, økt gammaglutamyltransferase

Mindre vanlige	Økning i total serumbilirubin i kombinasjon med økning i ALAT og ASAT ¹ ; legemiddelindusert leverskade ²
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	Utslett
Vanlige	Lysfølsomhetsreaksjon, kløe, erytem, tørr hud, erytematøst utslett, makulært utslett, kløende utslett
Ikke kjent	Stevens-Johnson syndrom ¹ , toksisk epidermal nekrolyse ¹ , legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ¹
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	Artralgi
Vanlige	Myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Fatigue
Vanlige	Asteni, ikke hjerterelaterte brystmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Solforbrenning

1. Identifisert ved overvåkning etter markedsføring (se pkt. 4.4)
2. Tilfeller av alvorlig legemiddelindusert leverskade, inkludert tilfeller med dødelig utfall, har blitt identifisert via overvåkning etter markedsføringstillatelse (se pkt. 4.3, 4.4)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nedsatt appetitt

Ved gjennomføringen av de pivotale kliniske studiene, var tilfeller av nedsatt appetitt lett håndterbare og generelt sett var disse ikke assosiert med signifikant sekvele. Det var mindre vanlig at tilfeller av nedsatt appetitt var assosiert med signifikant vekttap og behov for medisinsk intervensjon.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er begrenset klinisk erfaring med overdosering. Gjentatte pirfenidondoser på inntil total dose 4806 mg/døgn ble gitt som seks 267 mg kapsler tre ganger daglig til friske, voksne forsøkspersoner i en doseøkingsperiode på 12 døgn. Bivirkningene var lette, forbigående og forenlige med de hyppigst rapporterte bivirkningene av pirfenidon.

Ved mistanke om overdosering bør det gis støttende medisinsk behandling, inkludert overvåking av vitale tegn og pasientens kliniske status.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, andre immunsuppressiver, ATC-kode: L04A X05

Virkningsmekanismen til pirfenidon er ikke helt klarlagt, men data indikerer at pirfenidon har både antifibrotiske og antiinflammatoriske egenskaper i en rekke *in vitro*-systemer og dyremodeller av lungefibrose (bleomycin- og transplantatindusert fibrose).

ILF er en kronisk fibrotisk og inflammatorisk lungesykdom med syntese og frisetting av inflammatoriske cytokiner, inkludert tumornekrosefaktor-alfa (TNF- α) og interleukin-1-beta (IL-1 β), og pirfenidon er vist

å redusere akkumulering av inflammatoriske celler som respons på ulike stimuli. Pirfenidon hemmer fibroblastproliferasjon, produksjon av fibroserelaterte proteiner og cytokiner samt økt biosyntese og akkumulering av ekstracellulær matriks som respons på cytokinvekstfaktorer som transformerende vekstfaktor-beta (TGF- β) og platederivert vekstfaktor (PDGF).

Klinisk effekt

Klinisk effekt av pirfenidon er undersøkt i fire multisenter, randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte fase 3-studier med pasienter med ILF. Tre av fase 3-studiene (PIPF-004, PIPF-006 og PIPF-016) var multinasjonale og den fjerde (SP3) ble utført i Japan.

PIPF-004 og PIPF-006 sammenlignet behandling med pirfenidon 2403 mg/døgn og placebo. Studiene hadde nesten identisk design, med få unntak, inkludert en middels dosegruppe (1197 mg/døgn) i PIPF-004. I begge studier ble behandling gitt tre ganger daglig i minst 72 uker. Primært endepunkt i begge studier var endring fra "baseline" til uke 72 i prosentvis anslått forsert vitalkapasitet (FVC).

I studie PIPF-004 var nedgangen i prosentvis anslått FVC fra "baseline" til uke 72 av behandlingen signifikant redusert hos pasienter som fikk pirfenidon (n=174), sammenlignet med pasienter som fikk placebo (n=174, p=0,001, rang ANCOVA). Behandling med pirfenidon reduserte også signifikant nedgangen i prosentvis anslått FVC fra "baseline" til uke 24 (p=0,014), uke 36 (p < 0,001), uke 48 (p < 0,001) og uke 60 (p < 0,001). I uke 72 ble det sett en nedgang fra "baseline" i prosentvis anslått FVC ≥ 10 % (en verdi som indikerer mortalitetsrisiko ved ILF) hos 20 % av pasientene som fikk pirfenidon, sammenlignet med 35 % for placebo (tabell 2).

Tabell 2 Kategorisk vurdering av endring fra "baseline" til uke 72 i prosentvis anslått FVC i studie PIPF-004		
	Pirfenidon 2403 mg/døgn (n=174)	Placebo (n=174)
Nedgang ≥ 10 % eller dødsfall eller lungetransplantasjon	35 (20 %)	60 (34 %)
Nedgang mindre enn 10 %	97 (56 %)	90 (52 %)
Ingen nedgang (FVC-endring > 0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)

Selv om det ikke var noen forskjell mellom pasienter som fikk pirfenidon og placebo fra "baseline" til uke 72 i endring av gangdistanse i en seks minutters gangtest (6MWT) ut fra forhåndsdefinert rang ANCOVA, hadde 37 % av pasientene som fikk pirfenidon ≥ 50 m reduksjon i 6MWT-distanse sammenlignet med 47 % hos pasienter som fikk placebo i PIPF-004 i en ad hoc-analyse.

I studie PIPF-006 reduserte ikke behandling med pirfenidon (n=171) nedgangen i prosentvis anslått FVC fra "baseline" til uke 72, sammenlignet med placebo (n=173, p=0,501). Behandling med pirfenidon reduserte imidlertid nedgangen i prosentvis anslått FVC fra "baseline" til uke 24 (p < 0,001), uke 36 (p=0,011) og uke 48 (p=0,005). I uke 72 ble det sett en nedgang i FVC ≥ 10 % hos 23 % av pasientene som fikk pirfenidon og 27 % som fikk placebo (tabell 3).

Tabell 3 Kategorisk vurdering av endring fra "baseline" til uke 72 i prosentvis anslått FVC i studie PIPF-006		
	Pirfenidon 2403 mg/døgn (n=171)	Placebo (n=171)
Nedgang ≥ 10 % eller dødsfall eller lungetransplantasjon	39 (23 %)	46 (27 %)
Nedgang mindre enn 10 %	88 (52 %)	89 (51 %)
Ingen nedgang (FVC-endring > 0 %)	44 (26 %)	38 (22 %)

Nedgangen i 6MWT-distanse fra "baseline" til uke 72 ble signifikant redusert i forhold til placebo i studie PIPF-006 ($p < 0,001$, rang ANCOVA). I tillegg hadde 33 % av pasientene som fikk pirfenidon ≥ 50 m reduksjon i 6MWT-distanse, sammenlignet med 47 % hos pasienter som fikk placebo i PIPF-006 i en ad hoc-analyse.

I en samlet analyse av overlevelse i PIPF-004 og PIPF-006 var dødeligheten med pirfenidon 2403 mg/døgn 7,8 % sammenlignet med 9,8 % med placebo (HR 0,77, [95 % KI, 0,47-1,28]).

PIPF-016 sammenlignet behandling med pirfenidon 2403 mg/dag mot placebo. Behandlingen ble administrert tre ganger daglig i 52 uker. Det primære endepunktet var endring fra "baseline" til uke 52 i prosentvis forventet FVC. Hos til sammen 555 pasienter var prosentvis forventet FVC for median "baseline" og % DL_{CO} henholdsvis 68 % (område: 48-91 %) og 42 % (område: 27-170 %). To prosent av pasientene hadde prosentvis FVC under 50 %, og 21 % av pasientene hadde en prosentvis forventet DL_{CO} på under 35 % ved "baseline".

I studie PIPF-016 var nedgangen i forventet prosentvis FVC fra "baseline" etter 52 ukers behandling signifikant redusert hos pasienter som fikk pirfenidon ($n=278$), sammenlignet med pasienter som fikk placebo ($n=277$, $p < 0,000001$, rang ANCOVA). Behandling med pirfenidon reduserte også signifikant nedgangen i forventet prosentvis FVC fra "baseline" etter 13 uker ($p < 0,000001$), 26 uker ($p < 0,000001$) og 39 uker ($p=0,000002$). Ved uke 52 ble det registrert en nedgang fra "baseline" i forventet prosentvis FVC på ≥ 10 % eller død hos 17 % av pasientene som fikk pirfenidon, sammenlignet med 32 % som fikk placebo (tabell 4).

Tabell 4 Kategorisk vurdering av endring fra "baseline" til uke 52 i forventet prosentvis FVC i studie PIPF-016		
	Pirfenidon 2403 mg/dag (n=278)	Placebo (n=277)
Nedgang på ≥ 10 % eller død	46 (17 %)	88 (32 %)
Nedgang på mindre enn 10 %	169 (61 %)	162 (58 %)
Ingen nedgang (FVC-endring > 0 %)	63 (23 %)	27 (10 %)

Nedgangen i 6MWT-distanse fra "baseline" til uke 52 ble signifikant redusert hos pasienter som fikk pirfenidon, sammenlignet med pasienter som fikk placebo i PIPF-016 ($p=0,036$, rang ANCOVA). I tillegg hadde 26 % av pasientene som fikk pirfenidon en nedgang på ≥ 50 m i 6MWT-distanse, sammenlignet med 36 % av pasientene som fikk placebo.

I en forhåndsdefinert, samlet analyse av studie PIPF-016, PIPF-004 og PIPF-006 ved måned 12, var mortalitet uansett årsak signifikant lavere hos gruppen med pirfenidon 2403 mg/dag (3,5 %, 22 av 623 pasienter), sammenlignet med placebo (6,7 %, 42 av 624 pasienter). Dette resulterte i en 48 % reduksjon i risikoen for mortalitet uansett årsak i løpet av de første 12 månedene (HR 0,52[95 % KI, 0,31-0,87], $p=0,0107$, log-rank-test).

Studie (SP3) med japanske pasienter sammenlignet pirfenidon 1800 mg/døgn (sammenlignbart med 2403 mg/døgn hos populasjonene i USA og Europa i PIPF-004/006 på vektnormalisert basis) med placebo ($n=110$ og $n=109$). Behandling med pirfenidon reduserte gjennomsnittlig fall i vitalkapasitet(VC) ved uke 52 (primært endepunkt) signifikant, sammenlignet med placebo ($-0,09 \pm 0,02$ l mot $-0,16 \pm 0,02$ l, $p=0,042$).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med pirfenidon i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved ILF (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Administrasjon av pirfenidon kapsler sammen med mat medfører en stor reduksjon i $C_{\max}$ (50 %) og en mindre effekt på AUC, sammenlignet med fastende tilstand. Etter oral administrasjon av en enkeltdose på 801 mg til friske, eldre forsøkspersoner (50-66 år) som hadde spist, ble pirfenidons absorpsjon forsinket, mens AUC var ca. 80-85 % av AUC observert i fastende tilstand. Sammenlignet med fastende tilstand, ble $C_{\max}$ for oral administrert pirfenidon tabletter redusert med 40% ved administrering sammen med mat.

Redusert forekomst av bivirkninger (kvalme og svimmelhet) ble sett hos forsøkspersoner som hadde spist, sammenlignet med en fastende gruppe. Det anbefales derfor å ta pirfenidon sammen med mat for å redusere forekomsten av kvalme og svimmelhet.

Pirfenidons absolutte biotilgjengelighet er ikke undersøkt hos mennesker.

Distribusjon

Pirfenidon bindes til humane plasmaproteiner, hovedsakelig serumalbumin. Samlet gjennomsnittlig binding var 50 % til 58 % ved konsentrasjoner observert i kliniske studier (1 til 100 mikrog/ml). Gjennomsnittlig tilsynelatende oralt distribusjonsvolum ved steady state er ca. 70 liter, noe som indikerer liten pirfenidondistribusjon til vev.

Biotransformasjon

Cirka 70-80 % av pirfenidon metaboliseres via CYP1A2, med mindre bidrag fra andre CYP-isoenzymer som CYP2C9, 2C19, 2D6 og 2E1. *In vitro* data indikerer noe relevant farmakologisk aktivitet hos hovedmetabolitten (5-karboksypirfenidon) ved konsentrasjoner som overstiger maksimale plasmakonsentrasjoner hos ILF-pasienter. Dette kan bli klinisk relevant hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon der plasmaeksponering for 5-karboksypirfenidon er økt.

Eliminasjon

Oral clearance av pirfenidon synes i liten grad å være mettbart. I en dosefinnende studie hos friske, eldre forsøkspersoner med gjentatt dosering med 267 mg til 1335 mg tre ganger daglig, falt gjennomsnittlig clearance med ca. 25 % ved doser over 801 mg tre ganger daglig. Etter administrasjon av enkeltdoser med pirfenidon til friske, eldre forsøkspersoner var gjennomsnittlig, tilsynelatende, terminal eliminasjonshalveringstid ca. 2,4 timer. Ca. 80 % av en oral dose av pirfenidon utskilles i urin innen 24 timer etter dosering. Mesteparten av pirfenidon utskilles som metabolitten 5-karboksypirfenidon (> 95 % av det som gjenfinnes), og under 1 % pirfenidon utskilles uendret i urin.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til pirfenidon og 5-karboksypirfenidonmetabolitten ble sammenlignet mellom personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh grad B) og personer med normal leverfunksjon. Resultater viste gjennomsnittlig 60 % økning i pirfenidoneksponering etter en enkeltdose på 801 mg pirfenidon (3 x 267 mg kapsel) hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon.

Pirfenidon bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon, og pasienter bør overvåkes nøye for toksisitetstegn, spesielt hvis de samtidig bruker en CYP1A2-hemmer (se pkt. 4.2 og 4.4). Pirfenidon er kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon og terminal leversykdom (se pkt. 4.2 og 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Det ble ikke sett klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til pirfenidon hos personer med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon.

Modersubstansen metaboliseres hovedsakelig til 5-karboksyprirfenidon. Den gjennomsnittlige (SD) $AUC_{0-\infty}$ av 5-karboksyprirfenidon var signifikant høyere i gruppene med moderat ($p = 0,009$) og alvorlig ($p < 0,0001$) nedsatt nyrefunksjon enn i gruppen med normal nyrefunksjon; henholdsvis 100 (26,3) $mg \cdot t/l$ og 168 (67,4) $mg \cdot t/l$, sammenlignet med 28,7 (4,99) $mg \cdot t/l$.

Nedsatt nyrefunksjon gruppe	Statistikk	$AUC_{0-\infty}$ ($mg \cdot t/l$)	
		pirfenidon	5-karboksyprirfenidon
Normal n=6	Gjennomsnitt (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Median (25.–75.)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Lett n=6	Gjennomsnitt (SD)	59,1 (21,5)	49,3 (14,6) ^a
	Median (25.–75.)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Moderat n=6	Gjennomsnitt (SD)	63,5 (19,5)	100 (26,3) ^b
	Median (25.–75.)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Alvorlig n=6	Gjennomsnitt (SD)	46,7 (10,9)	168 (67,4) ^c
	Median (25.–75.)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

$AUC_{0-\infty}$ = område under konsentrasjon-tidskurven fra tid null til uendelig.

^a p-verdi versus normal = 1,00 (parvis sammenligning med Bonferroni)

^b p-verdi versus normal = 0,009 (parvis sammenligning med Bonferroni)

^c p-verdi versus normal < 0,0001 (parvis sammenligning med Bonferroni)

Eksposering for 5-karboksyprirfenidon øker 3,5 ganger eller mer hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Klinisk relevant farmakodynamisk aktivitet av metabolitten hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon kan ikke utelukkes. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon som får pirfenidon. Pirfenidon skal brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Bruk av pirfenidon er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($CrCl < 30$ ml/minutt) eller terminal nyresykdom som krever dialyse (se pkt. 4.2 og 4.3).

Populasjonsfarmakokinetiske analyser fra 4 studier med friske forsøkspersoner og personer med nedsatt nyrefunksjon og én studie med pasienter med ILF, viste ingen klinisk relevant effekt av alder, kjønn eller kroppsstørrelse på pirfenidons farmakokinetikk.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

Toksisitetstester ved gjentatt dosering viste økt levervekt hos mus, rotter og hunder, ofte ledsaget av centrilobulær leverhypertrofi, reversibelt ved seponering av behandling. Karsinogenitetsstudier viste økt forekomst av leversvulster hos rotter og mus. Leverfunnene er forenlige med induksjon av mikrosomale leverenzym, en effekt som ikke er sett hos pasienter som får pirfenidon. Funnene anses ikke relevante for mennesker.

Statistisk signifikant økt forekomst av livmorsvulster ble sett hos hunnrotter som fikk

1500 mg/kg/døgn, 37 ganger den humane dosen på 2403 mg/døgn. Mekanistiske studier indikerer at forekomst av livmorsvulster sannsynligvis er relatert til en kronisk dopamin mediert kjønns hormonforstyrrelse som omfatter en artsspesifikk endokrin mekanisme hos rotter som ikke forekommer hos mennesker.

Studier av reproduksjonstoksisitet viste ingen negative effekter på fertilitet hos hanner og hunner eller postnatal utvikling av avkom hos rotter, og det var ingen holdepunkter for teratogenitet hos rotter (1000 mg/kg/døgn) eller kaniner (300 mg/kg/døgn). Hos dyr går pirfenidon og/eller dets metabolitter over i placenta, med fare for akkumulering av pirfenidon og/eller dets metabolitter i fostervann. Høye doser (≥ 450 mg/kg/døgn) gir forlenget brunstperiode og høy forekomst av uregelmessige perioder hos rotter. Høye doser (≥ 1000 mg/kg/døgn) gir forlenget drekthet og redusert fosteroverlevelse hos rotter. Studier med diende rotter indikerer at pirfenidon og/eller dets metabolitter utskilles i melk med fare for akkumulering av pirfenidon og/eller dets metabolitter i melk.

Pirfenidon viste ingen tegn på mutagen eller gentoksisk aktivitet i et standardutvalg av tester og var ikke mutagent ved UV-eksponering. Ved UV-eksponering testet pirfenidon positivt i en fotoklastogenitetstest med lungeceller fra kinesisk hamster.

Fototoksisitet og irritasjon ble registrert hos marsvin etter oral administrasjon av pirfenidon og ved eksponering for UVA/UVB-lys. Alvorlighetsgraden av fototoksisitetslesjoner ble redusert ved bruk av solbeskyttelse.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

pregelatinisert stivelse
krysskarmellosenatrium (E 468)
hydroksypropylcellulose (E 463)
silisiumdioksid (E 551)
magnesiumstearat (E 572)

Filmdrasjering

Pirfenidone Sandoz 267 mg filmdrasjerte tabletter
(Opadry gul 85F220100):
delvis hydrolysert polynivylalkohol (E 1203)
titandioksid (E 171)
makrogol 3350
talkum (E 553B)
gul jernoksid (E 172)

Filmdrasjering

Pirfenidone Sandoz 801 mg filmdrasjerte tabletter
(Opadry rosa 85F240048):
delvis hydrolysert polynivylalkohol (E 1203)
titandioksid (E 171)
makrogol 3350
talkum (E 553B)
gul jernoksid (E 172)
rød jernoksid (E 172)

sort jernoksid (E 172).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pirfenidone Sandoz 267 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig i PVC/PE/PVDC-Alu blister i

- blisterpakning med 63 eller 252 filmdrasjerte tabletter
- endoseblisterpakning inneholdende 63x1 eller 252x1 filmdrasjerte tabletter

2-ukers startpakning:

- blister multipakning med 63 (1 pakning med 21 og 1 pakning med 42) filmdrasjerte tabletter eller
- endoseblister multipakning med 63 (1 pakning med 21x1 og 1 pakning med 42x1) filmdrasjerte tabletter

Vedlikeholdspakning:

- blister multipakning med 252 (3 pakninger med 84) filmdrasjerte tabletter eller
- endoseblister multipakning med 252 (3 pakninger med 84x1) filmdrasjerte tabletter.

Pirfenidone Sandoz 801 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig i PVC/PE/PVDC-Alu blister i

- blisterpakning med 84 eller 252 filmdrasjerte tabletter
- endoseblisterpakning inneholdende 84x1 eller 252x1 filmdrasjerte tabletter

Vedlikeholdspakning:

- blister multipakning med 252 (3 pakninger med 84) filmdrasjerte tabletter eller
- endoseblister multipakning med 252 (3 pakninger med 84x1) filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon <og annen håndtering>

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

267 mg: 21-13947

801 mg: 21-13948

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05. juli 2022

10. OPPDATERINGSDATO

04.04.2024