

 14. august 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Pirfenidon "Zentiva", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

32477

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pirfenidon "Zentiva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En filmovertrukket tablet indeholder 801 mg pirfenidon.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder ca. 120 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (tabletter)

Brune, ovale, omtrent 20,1×9,3 mm, bikonvekse, filmovertrukne tabletter præget med ”801” på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Pirfenidon "Zentiva" er indiceret til voksne til behandling af idiopatisk pulmonal fibrose (IPF).

**4.2 Dosering og administration**

Behandling med Pirfenidon "Zentiva" bør iværksættes og overvåges af speciallæger med erfaring inden for diagnose og behandling af IPF.

**Dosering**

Voksne

Efter initiering af behandling bør dosis optitreres til den anbefalede daglige dosis på 2403 mg/dag over en 14-dages periode på følgende måde:

* + - Dag 1-7: en dosis på 267 mg administreret tre gange daglig (801 mg/dag)
		- Dag 8-14: en dosis på 534 mg administreret tre gange daglig (1602 mg/dag)
		- Dag 15 og fremefter: en dosis på 801 mg administreret tre gange daglig (2403 mg/dag)

Den anbefalede daglige vedligeholdelsesdosis af Pirfenidon "Zentiva" er 801 mg tre gange daglig med føde, i alt 2403 mg/dag.

Doser på over 2403 mg/dag anbefales ikke for nogen patienter (se pkt. 4.9).

Patienter, som glemmer eller af anden årsag afbryder behandlingen med Pirfenidon "Zentiva" i 14 eller flere fortløbende dage, bør reinitiere behandlingen med et indledende 2-ugers titreringsregime op til den anbefalede daglige dosis.

Ved behandlingsafbrydelser på under 14 fortløbende dage kan dosis genoptages ved den tidligere anbefalede daglige dosis uden titrering.

Dette lægemiddel er ikke tilgængeligt i styrken 267mg. Derfor må et andet lægemiddel, som er tilgængelig på markedet bruges, hvis en styrke lavere end 801 mg er krævet.

*Dosisjusteringer og andre overvejelser vedrørende sikker brug*

*Bivirkninger i mave-tarm-kanalen:* Patienter, som ikke tåler behandlingen på grund af uønskede hændelser i mave-tarm-kanalen, skal mindes om at indtage lægemidlet sammen med føde. Hvis symptomerne varer ved, kan dosis af pirfenidon reduceres til 267 mg-534 mg to til tre gange daglig sammen med føde og derefter forhøjes til den anbefalede daglige dosis, som tåles. Hvis symptomerne fortsætter, kan patienten tilrådes at afbryde behandlingen i en til to uger, således at symptomerne kan forsvinde.

*Lysfølsomhedsreaktion eller udslæt:* Patienter, som oplever en mild til moderat lysfølsomhedsreaktion eller udslæt, skal mindes om, at de skal bruge solcreme med høj faktor daglig og undgå udsættelse for sol (se pkt. 4.4). Dosis af pirfenidon kan sættes ned til 801 mg om dagen (267 mg tre gange daglig). Hvis udslættet varer ved efter syv dage, bør Pirfenidon "Zentiva" afbrydes i 15 dage og derefter optitreres til den anbefalede daglige dosis på samme måde som den indledende dosistitrering.

Patienter, som oplever en alvorlig lysfølsomhedsreaktion eller udslæt, skal instrueres om, at de skal afbryde dosis og søge læge (se pkt. 4.4). Når udslættet er forsvundet, kan behandlingen med Pirfenidon "Zentiva" fortsætte og dosen forhøjes til den anbefalede daglige dosis efter lægens skøn.

*Leverfunktion:* I tilfælde af en signifikant forhøjelse af alanin- og/eller aspartat-aminotransferaser (ALAT/ASAT) med eller uden forhøjet bilirubin bør dosis af pirfenidon justeres, eller behandlingen afbrydes i overensstemmelse med retningslinjerne i pkt. 4.4.

Særlige populationer

*Ældre*

Det er ikke nødvendigt at foretage dosisjustering hos patienter på 65 år eller derover (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion (dvs. Child-Pugh Class A eller B). Da plasmakoncentrationen af pirfenidon kan være forhøjet hos nogle personer med mildt til moderat nedsat leverfunktion, bør der udvises forsigtighed ved behandling med Pirfenidon "Zentiva" i denne population. Pirfenidon "Zentiva"-behandling bør ikke anvendes hos patienter med svært nedsat leverfunktion eller leversygdom i sidste stadie (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at tilpasse dosis hos patienter med mildt nedsat nyrefunktion. Pirfenidon "Zentiva" skal anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat (CrCl 30-50 ml/min) nedsat nyrefunktion. Pirfenidon "Zentiva"-behandling bør ikke anvendes hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance (CrCl) <30 ml/min) eller nyresygdom i sidste stadie, som kræver dialyse (se pkt. 4.3 og 5.2).

*Pædiatrisk population*

Der er ingen relevant anvendelse af pirfenidon i den pædiatriske population til indikationen IPF.

**Administration**

Pirfenidon "Zentiva" er til oral brug. Tabletterne skal sluges hele med vand og indtages med føde for at mindske muligheden for kvalme og svimmelhed (se pkt. 4.8 og 5.2).

**4.3 Kontraindikationer**

* + - Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
		- Anamnese med angioødem i forbindelse med pirfenidon (se pkt. 4.4).
		- Samtidig brug af fluvoxamin (se pkt. 4.5).
		- Svært nedsat leverfunktion eller leversygdom i sidste stadie (se pkt. 4.2 og 4.4).
		- Svært nedsat nyrefunktion (CrCl <30 ml/min) eller nyresygdom i sidste stadie, som kræver dialyse (se pkt. 4.2 og 5.2).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Leverfunktion

Forhøjede transaminaser har været almindeligt rapporteret hos patienter behandlet med pirfenidon. Der bør udføres leverfunktionstest (ALAT, ASAT og bilirubin) før initiering af behandling med pirfenidon og derefter hver måned i de første seks måneder og derefter hver tredje måned (se pkt. 4.8).

Hvis en patient har en aminotransferaseforhøjelse på >3 til <5 x ULN, uden forhøjelse af bilirubin og uden symptomer eller tegn på lægemiddelinduceret leverskade, efter initiering af Pirfenidon "Zentiva"-behandling, bør andre årsager udelukkes, og patienten overvåges nøje. Seponering af andre lægemidler forbundet med levertoksicitet bør overvejes. Hvis det skønnes klinisk påkrævet, bør dosis af Pirfenidon "Zentiva" sættes ned eller afbrydes. Når leverfunktionstestene er inden for normalværdierne, kan Pirfenidon "Zentiva" optitreres til den anbefalede daglige dosis, hvis dette tolereres.

Lægemiddelinduceret leverskade

Ikke almindelige forhøjelser i ASAT og ALAT var forbundet med samtidig forhøjelse af bilirubin. Episoder med svær lægemiddelinduceret leverskade, herunder isolerede tilfælde med dødelig udgang, har været rapporteret efter markedsføring (se pkt. 4.8).

Ud over den anbefalede monitorering af leverfunktionstest, bør der straks udføres klinisk evaluering og leverfunktionstest, hos patienter, der rapporterer symptomer, der kan indikere leverskade, inklusive træthed, anoreksi, ubehag i den øverste højre del af maven, mørkfarvet urin eller gulsot.

Hvis en patient har en aminotransferaseforhøjelse på >3 til <5 x ULN ledsaget af hyperbilirubinæmi eller kliniske tegn eller symptomer, der indikerer leverskade, bør Pirfenidon "Zentiva" seponeres permanent, og patienten bør ikke optitreres med lægemidlet igen.

Hvis en patients aminotransferaseværdier stiger til ≥5 x ULN, bør Pirfenidon "Zentiva" seponeres permanent, og patienten bør ikke få lægemidlet igen.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (dvs. Child-Pugh Class B) blev pirfenidon- eksponeringen øget med 60 %. Pirfenidon "Zentiva" bør anvendes med forsigtighed til patienter med eksisterende mildt til moderat nedsat leverfunktion (dvs. Child-Pugh Class A og B) i betragtning af risikoen for øget pirfenidon-eksponering. Patienter skal overvåges nøje for tegn på toksicitet, især hvis de samtidig tager en kendt CYP1A2-inhibitor (se pkt. 4.5 og 5.2). Pirfenidon er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, og Pirfenidon "Zentiva" må ikke anvendes hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Lysfølsomhedsreaktion og udslæt

Eksponering for direkte sollys (herunder solarium) bør undgås eller minimeres under behandling med Pirfenidon "Zentiva". Patienterne bør instrueres om at anvende solcreme med høj faktor daglig, klæde sig i tøj, som beskytter mod solen, og undgå andre lægemidler, som vides at forårsage lysfølsomhed. Patienterne bør instrueres i at fortælle deres læge om symptomer på lysfølsomhed eller udslæt. Alvorlige lysfølsomheds­reaktioner er ikke almindelige. Dosisjusteringer eller midlertidig afbrydelse af behandlingen kan være nødvendig ved milde til svære tilfælde af lysfølsomhedsreaktioner eller udslæt (se pkt. 4.2).

Alvorlige hudreaktioner

Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige, har været rapporteret efter markedsføring i forbindelse med behandling med Pirfenidon "Zentiva". Hvis tegn og symptomer på disse reaktioner forekommer, skal Pirfenidon "Zentiva" straks seponeres. Hvis patienten har udviklet SJS, TEN eller DRESS ved brug af Pirfenidon "Zentiva", må behandling med Pirfenidon "Zentiva" ikke genoptages og skal permanent seponeres.

Angioødem/Anafylaksi

Efter markedsføringen er der rapporteret om angioødem (herunder alvorlige tilfælde) såsom hævelse af ansigt, læber og/eller tunge, som kan være forbundet med åndedrætsbesvær eller hvæsende vejrtrækning, i forbindelse med brug af pirfenidon. Der er også modtaget rapporter om anafylaktiske reaktioner. Derfor skal patienter, der udvikler tegn eller symptomer på angioødem eller allergiske reaktioner af svær grad efter administration af Pirfenidon "Zentiva", ophøre med behandlingen omgående. Patienter med angioødem eller allergiske reaktioner af svær grad skal behandles efter gældende standarder. Pirfenidon "Zentiva" må ikke anvendes hos patienter med pPirfenidon "Zentiva"-forårsaget angioødem eller overfølsomhed i anamnesen (se pkt. 4.3).

Svimmelhed

Der er indberetninger om svimmelhed hos patienter, som tager Pirfenidon "Zentiva". Derfor bør patienterne vide, hvordan de reagerer på dette lægemiddel, før de deltager i aktiviteter, som kræver mental opmærksomhed eller koordinering (se pkt. 4.7). I kliniske studier havde de fleste patienter, som oplevede svimmelhed, en enkelt bivirkning, og de fleste forsvandt inden for en medianvarighed af 22 dage. Hvis svimmelheden ikke forbedres, eller hvis den forværres, kan dosisjustering eller endog seponering af Pirfenidon "Zentiva" være påkrævet.

Træthed

Der er indberetninger om træthed hos patienter, som tager pirfenidon. Derfor bør patienterne vide, hvordan de reagerer på dette lægemiddel, før de deltager i aktiviteter, som kræver mental opmærksomhed eller koordinering (se pkt. 4.7).

Vægttab

Der er indberetninger om vægttab hos patienter, som er i behandling med pirfenidon (se pkt. 4.8). Læger bør overvåge patientens vægt, og når det er relevant opfordre til øget kalorieindtag, hvis vægttabet betragtes som klinisk signifikant.

Hyponatriæmi

Hyponatriæmi har været rapporteret hos patienter behandlet med pirfenidon (se pkt. 4.8). Idet symptomerne på hyponatriæmi kan være diskrete og maskerede af tilstedeværelsen af samtidige følgesygdomme, anbefales det jævnligt at monitorere relevante laboratorieparametre særligt ved tilstedeværelse af tegn og symptomer som kvalme, hovedpine eller svimmelhed.

Hjælpestoffer

Pirfenidon "Zentiva" indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans, galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactose­malabsorption.

Pirfenidon "Zentiva" indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Pirfenidon metaboliseres ca. 70-80 % via CYP1A2 med mindre bidrag fra andre CYP-isoenzymer, herunder CYP2C9, 2C19, 2D6 og 2E1.

Indtagelse af grapefrugtjuice associeres med hæmning af CYP1A2 og bør undgås under behandling med pirfenidon.

Fluvoxamin og CYP1A2-hæmmere

I et fase I-studie resulterede samtidig administration af pirfenidon og fluvoxamin (en stærk CYP1A2- hæmmer med hæmmende virkning på andre CYP-isoenzymer [CYP2C9, 2C19 og 2D6]) i en 4-folds stigning i eksponeringen for pirfenidon hos ikke-rygere.

Pirfenidon "Zentiva" er kontraindiceret til patienter ved samtidig brug af fluvoxamin (se pkt. 4.3). Fluvoxamin bør seponeres før initiering af Pirfenidon "Zentiva"-behandling og undgås under Pirfenidon "Zentiva"-behandling på grund af den nedsatte clearance af pirfenidon. Andre behandlinger, som hæmmer både CYP1A2 og et eller flere andre CYP-isoenzymer, som er involveret i pirfenidons metabolisme (f.eks. CYP2C9, 2C19 og 2D6), bør undgås under behandling med pirfenidon.

*In vitro*- og *in vivo*-ekstrapolationer tyder på, at potente og selektive CYP1A2-hæmmere (f.eks. enoxacin) har potentiale til at øge eksponeringen for pirfenidon ca. 2 til 4 gange. Hvis samtidig brug af Pirfenidon "Zentiva" og en potent, selektiv CYP1A2-hæmmer ikke kan undgås, skal pirfenidon-dosis reduceres til 801 mg daglig (267 mg tre gange daglig). Patienterne skal overvåges nøje for bivirkninger, der er forbundet med Pirfenidon "Zentiva"-behandlingen. Om nødvendigt seponeres Pirfenidon "Zentiva" (se pkt. 4.2 og 4.4).

Samtidig administration af Pirfenidon "Zentiva" og 750 mg ciprofloxacin (en moderat CYP1A2-hæmmer) øgede eksponeringen for pirfenidon med 81 %. Hvis det ikke kan undgås at anvende ciprofloxacin i doseringen 750 mg to gange om dagen, skal pirfenidon-dosis reduceres til 1602 mg daglig (534 mg tre gange daglig).

Pirfenidon "Zentiva" bør anvendes med forsigtighed, når der anvendes en ciprofloxacindosis på 250 eller 500 mg en eller to gange om dagen.

Pirfenidon "Zentiva" bør anvendes med forsigtighed til patienter, som er i behandling med andre moderate CYP1A2-hæmmere (f.eks. amiodaron og propafenon).

Der bør også udvises særlig forsigtighed, hvis der anvendes CYP1A2-hæmmere samtidig med potente hæmmere af et eller flere andre CYP-isoenzymer, som er involveret i pirfenidons metabolisme, såsom CYP2C9 (f.eks. amiodaron, fluconazol), 2C19 (f.eks. chloramphenicol) og 2D6 (f.eks. fluoxetin, paroxetin).

Rygning og CYP1A2-induktorer

Et fase I-interaktionsstudie evaluerede virkningen af rygning (CYP1A2-induktor) på pirfenidons farmakokinetik. Eksponeringen for pirfenidon hos rygere var 50 % af den, der observeredes hos ikke- rygere. Rygning kan potentielt inducere leverenzymproduktion og dermed øge lægemidlets clearance og mindske eksponeringen. Samtidig brug af stærke CYP1A2-induktorer, herunder rygning, bør ud fra det observerede forhold mellem rygning og dens potentielle CYP1A2-induktion undgås under behandling med Pirfenidon "Zentiva". Patienterne bør opfordres til at ophøre med at bruge stærke CYP1A2- induktorer og til rygestop før og under behandling med pirfenidon.

Samtidig brug af moderate CYP1A2-induktorer (f.eks. omeprazol) kan teoretisk medføre nedsat plasmakoncentration af pirfenidon.

Samtidig administration af lægemidler, der fungerer som potente induktorer af både CYP1A2 og de øvrige CYP-isoenzymer, som er involveret i pirfenidons metabolisme (f.eks. rifampicin), kan resultere i en signifikant sænkning af pirfenidons plasmakoncentration. Disse lægemidler bør så vidt muligt undgås.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af pirfenidon til gravide kvinder.

Hos dyr passerer pirfenidon og/eller dets metabolitter placenta, og der er potentiale for akkumulation af pirfenidon og/eller dets metabolitter i fostervandet.

Ved høje doser (≥1.000 mg/kg/dag) udviste rotter forlænget drægtighedsperiode og nedsat levedygtighed hos fostre.

For en sikkerheds skyld bør Pirfenidon "Zentiva" undgås under graviditet.

Amning

Det vides ikke, om pirfenidon eller dets metabolitter udskilles i human mælk. De foreliggende data for farmakokinetikken hos dyr har vist, at pirfenidon og/eller dets metabolitter udskilles i mælk, og der er potentiale for akkumulation af pirfenidon og/eller dets metabolitter i mælken (se pkt. 5.3). En risiko for det ammede spædbarn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Pirfenidon "Zentiva" seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der blev ikke observeret nogen bivirkning på fertiliteten i de prækliniske studier (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Pirfenidon "Zentiva" kan forårsage svimmelhed og træthed, som kan have en moderat påvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Derfor bør patienter udøve forsigtighed, når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner, hvis de oplever disse symptomer.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger under kliniske studier af pirfenidon ved en dosis på 2.403 mg/dag sammenlignet med placebo var kvalme (32,4 % kontra 12,2 %), udslæt (26,2 % kontra 7,7 %), diarré (18,8 % kontra 14,4 %), træthed (18,5 % kontra 10,4 %), dyspepsi (16,1 % kontra 5,0 %), nedsat appetit (20,7 % kontra 8,0 %), hovedpine (10,1 % kontra 7,7 %) og lysfølsomhedsreaktion (9,3 % kontra 1,1 %).

Tabel over bivirkninger

Pirfenidon’s sikkerhed er blevet vurderet i kliniske studier med 1.650 frivillige forsøgspersoner og patienter. Mere end 170 patienter er undersøgt i åbne studier i mere end fem år og nogle i op til 10 år.

Tabel 1 viser de bivirkninger, der er indberettet med en hyppighed på ≥2 % hos 623 patienter, som fik pirfenidon i den anbefalede dosis på 2.403 mg/dag i tre sammenlagte pivotale fase 3-studier. Bivirkninger fra postmarketing-erfaringen er også angivet i tabel 1.

Bivirkningerne er anført efter systemorganklasse og grupperet efter hyppighed: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelig data), og de er anført med de alvorligste bivirkninger først.

|  |
| --- |
| **Tabel 1 Bivirkninger efter systemorganklasse og hyppighed ifølge MedDRA** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |
| Meget almindelig | Infektion i de øvre luftveje |
| Almindelig | Urinvejsinfektion |
| **Blod og lymfesystem** |
| Ikke almindelig | Agranulocytose1 |
| **Immunsystemet** |
| Ikke almindelig | Angioødem1 |
| Ikke kendt | Anafylaksi1 |
| **Metabolisme og ernæring** |
| Meget almindelig | Vægttab, nedsat appetit |
| Ikke almindelig | Hyponatriæmi1 |
| **Psykiske forstyrrelser** |
| Meget almindelig | Insomni |
| **Nervesystemet** |
| Meget almindelig | Hovedpine, svimmelhed, |
| Almindelig | Døsighed, dysgeusi, letargi |
| **Vaskulære sygdomme** |
| Almindelig | Hedeture |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| Meget almindelig | Dyspnø, hoste |
| Almindelig | Produktiv hoste |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Meget almindelig | Dyspepsi, kvalme, diarré, gastroøsofageal reflukssygdom, opkastning, obstipation |
| Almindelig | Udspiling af maven, abdominalt ubehag, abdominalsmerter, smerter i øverste del af abdomen, gastrisk ubehag, gastrit, flatulens |
| **Lever og galdeveje** |
| Almindelig | ALAT forhøjet, ASAT forhøjet, gamma-glutamyltransferase forhøjet |
| Ikke almindelig | Serum total bilirubin forhøjet i kombination med stigninger i ALAT og ASAT1; lægemiddelinduceret leverskade2 |
| **Hud og subkutane væv** |
| Meget almindelig | Udslæt |
| Almindelig | Lysfølsomhedsreaktion, pruritus, erytem, tør hud, erytematøst udslæt, makulært udslæt, kløende udslæt. |
| Ikke kendt | Stevens-Johnsons syndrom1 (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN)1, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)1 |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Meget almindelig | Artralgi |
| Almindelig | Myalgi |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Meget almindelig | Træthed |
| Almindelig | Asteni, ikke-kardielle brystsmerter |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** |
| Almindelig | Solskoldning |

1. Identificeret via overvågningen efter markedsføring (se pkt. 4.4).
2. Episoder med svær klinisk lægemiddelinduceret leverskade, herunder tilfælde med dødelig udgang, har været identificeret via overvågning efter markedsføring (se pkt. 4.3, 4.4)

Justeret eksponeringsanalyse af de samlede kliniske studier med IPF bekræftede, at sikkerheden og tolerabiliteten af pirfenidon hos IPF patienter med fremskreden sygdom (n = 366) er konsistent med det, som er etableret hos IPF patienter med ikke-fremskreden sygdom (n = 942).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Nedsat appetit*

Under de pivotale kliniske studier var episoder med nedsat appetit umiddelbart nemme at behandle og ikke forbundet med signifikante følgevirkninger. Episoder med nedsat appetit, der var forbundet med signifikant vægttab og krævede medicinsk intervention, var ”ikke almindelig” i hyppighed.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er begrænset erfaring med overdosering. Der blev administreret flere doser af pirfenidon op til en samlet dosis på 4.806 mg/dag i form af seks kapsler 267 mg tre gange daglig til raske frivillige forsøgspersoner over en 12-dages dosistitreringsperiode. Bivirkningerne var lette, forbigående og overensstemmende med de hyppigst indberettede bivirkninger for pirfenidon.

I tilfælde af mistanke om overdosering iværksættes understøttende behandling, herunder monitorering af vitale tegn og nøje observation af patientens kliniske status.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunosuppressive stoffer, andre immunosuppressive stoffer, ATC-kode: L04AX05.

Pirfenidons virkningsmekanisme er endnu ikke fuldt ud klarlagt. Eksisterende data tyder dog på, at pirfenidon har både antifibrotiske og antiinflammatoriske egenskaber i forskellige *in vitro*-systemer og dyremodeller med lungefibrose (bleomycin- og transplantationsinduceret fibrose).

IPF er en kronisk fibrotisk og inflammatorisk lungesygdom, som påvirkes af syntese og frigivelse af proinflammatoriske cytokiner, herunder tumornekrosefaktor alfa (TNF-α) og interleukin-1-beta (IL-1β), og pirfenidon er vist at reducere akkumulation af inflammatoriske celler som reaktion på forskellige stimuli.

Pirfenidon svækker fibroblastproliferation, produktion af fibroseassocierede proteiner og cytokiner og øget biosyntese og akkumulation af ekstracellulær matrix som er en reaktion på cytokinvækstfaktor som f.eks. transformerende vækstfaktor beta (TGF-β) og trombocytderiveret vækstfaktor (PDGF).

Klinisk virkning

Den kliniske virkning af pirfenidon er undersøgt i fire randomiserede, dobbeltblindede placebokontrollerede fase 3-multicenterstudier med IPF-patienter. Tre af disse fase 3-studier (PIPF- 004, PIPF-006 og PIPF-016) var multinationale, mens et (SP3) blev udført i Japan.

PIPF-004 og PIPF-006 sammenlignede behandling med pirfenidon 2.403 mg/dag med placebo. Studiernes design var næsten identiske. Der var dog nogle få undtagelser, herunder en mellemdosisgruppe (1.197 mg/dag) i PIPF-004. I begge studier blev behandlingen administreret tre gange daglig i minimum 72 uger. Det primære effektmål i begge studier var ændringen fra udgangspunktet til uge 72 i procent forventet forceret vitalkapacitet (FVC). I den kombinerede PIPF004 og PIPF-006 population omfattende 692 patienter behandlet med en dosis på 2 403 mg/dag var den forventede FVC mediane baseline procentsværdi 73,9 % i pirfenidon gruppen og 72,0 % i placebogruppen (interval: 50 – 123 % og 48 - 138 % hhv.), og den forventede carbonmonooxid diffusionskapacitet (DLCO) mediane baseline procentsværdi var 45,1 % i pirfenidon gruppen og 45,6 % i placebogruppen (inteval: 25 - 81 % og 21 - 94 %, hhv.). Hos PIPF-004 havde 2,4 % i pirfenidon gruppen og 2,1 % i placebogruppen en forventet FVC procent under 50 % og/eller en forventet DLCO procent under 35 % ved baseline. Hos PIPF-006 havde 1,0 % i pirfenidon gruppen og 1,4 % i placebogruppen en forventet FVC procent under 50 % og/eller en forventede DLCO procent under 35 % ved baseline.

I studie PIPF-004 var faldet i procent forventet FVC fra udgangspunktet til uge 72 med behandling signifikant nedsat hos patienter, som fik pirfenidon (N=174), sammenlignet med patienter, som fik placebo (N=174, p=0,001,rank ANCOVA). Behandling med pirfenidon reducerede også signifikant faldet i procent forventet FVC fra udgangspunktet til uge 24 (P=0,014), 36 (p<0,001), 48 (p<0,001) og 60 (p<0,001). I uge 72 sås der et fald fra udgangspunktet i procent forventet FVC på ≥10 % (en tærskel, der indikerer risiko for mortalitet ved IPF) hos 20 % af patienterne, som fik pirfenidon, sammenlignet med 35 % af dem, som fik placebo (tabel 2).

|  |
| --- |
| **Tabel 2 Kategorisk vurdering af ændring fra udgangspunktettil uge 72 i procent forventet FVC i studie PIPF-004** |
|  | **Pirfenidon****2.403 mg/dag** **(N = 174)** | **Placebo** **(N = 174)** |
| Fald på ≥ 10 % eller død eller lungetransplantation | 35 (20 %) | 60 (34 %) |
| Fald på mindre end 10 % | 97 (56 %) | 90 (52 %) |
| Intet fald (FVC-ændring > 0 %) | 42 (24 %) | 24 (14 %) |

Der var ingen forskel på de patienter, som fik pirfenidon, sammenlignet med de patienter, som fik placebo, med hensyn til ændring fra udgangspunktet til uge 72 i den distance, patienterne kunne gå under en seks minutters gangtest (6MWT) i den præspecificerede rank ANCOVA. I en *ad hoc*- analyse, viste 37 % af de patienter, som fik pirfenidon, dog et fald på ≥50 m i 6MWT-distancen, sammenlignet med 47 % af de patienter, som fik placebo i PIPF-004.

I studie PIPF-006 reducerede behandling med pirfenidon (N=171) ikke faldet i procent forventet FVC fra udgangspunktet til uge 72 sammenlignet med placebo (N=173, p=0,501). Behandling med pirfenidon reducerede dog faldet i procent forventet FVC fra udgangspunktet til uge 24 (P<0,001), 36 (p=0,011) og 48 (p=0,005). I uge 72 sås der et fald i FVC på ≥10 % hos 23 % af de patienter, som fik pirfenidon, og 27 % af de patienter, som fik placebo (tabel 3).

|  |
| --- |
| **Tabel 3 Kategorisk vurdering af ændring fra udgangspunktet til uge 72 i procent forventet FVC i studie PIPF-006** |
|  | **Pirfenidon****2.403 mg/dag (N = 171)** | **Placebo** **(N = 173)** |
| Fald på ≥ 10 % eller død eller lungetransplantation | 39 (23 %) | 46 (27 %) |
| Fald på mindre end 10 % | 88 (52 %) | 89 (51 %) |
| Intet fald (FVC-ændring > 0 %) | 44 (26 %) | 38 (22 %) |

Faldet i 6MWT-distance fra udgangspunktet til uge 72 var signifikant reduceret i forhold til placebo i studiet PIPF-006 (p<0,001, rank ANCOVA). I en *ad hoc*-analyse viste 33 % af de patienter, som fik pirfenidon, et fald på ≥50 m i 6MWT-distancen, sammenlignet med 47 % af de patienter, som fik placebo i PIPF-006.

I en poolet analyse af overlevelsen i PIPF-004 og PIPF-006 var mortalitetsraten i gruppen med pirfenidon 2403 mg/dag 7,8 % sammenlignet med 9,8 % med placebo (HR 0,77 [95 % CI, 0,47–1,28]).

PIPF-016 sammenlignede behandling med pirfenidon 2.403 mg/dag og placebo. Behandlingen blev givet tre gange daglig i 52 uger. Det primære effektmål var ændring i procent forventet FVC fra udgangspunktet til uge 52. Hos i alt 555 patienter var medianprocenten i forventet FVG og % DLCO ved udgangspunktet henholdsvis 68 % (48-91 %) og 42 % (27-170 %). To procent af patienterne havde procent forventet FVC under 50 %, og 21 % af patienterne havde procent forventet DLCO under 35 % ved udgangspunktet.

I studiet PIPF-016 var faldet i procent forventet FVC fra udgangspunktet til behandlingsuge 52 signifikant reduceret hos patienter, som fik Pirfenidon "Zentiva" (N=278), sammenlignet med patienter, som fik placebo (N=277, p<0,000001, rank ANCOVA). Behandling med pirfenidon reducerede også faldet i procent forventet FVC fra udgangspunktet til uge 13 (p<0,000001), 26 (p<0,000001) og 39 (p=0,000002) signifikant. Ved uge 52 blev der observeret et fald i forhold til udgangspunktet i procent forventet FVC på ≥10 % eller død hos 17 % af de patienter, som fik Pirfenidon "Zentiva", sammenlignet med hos 32 % af dem, som fik placebo (tabel 4).

|  |
| --- |
| **Tabel 4 Ændring i procent forventet FVC fra udgangspunktet til uge 52 i studie PIPF-016** |
|  | **Pirfenidon****2.403 mg/dag (N = 278)** | **Placebo** **(N = 277)** |
| Fald på ≥10 % eller død | 46 (17 %) | 88 (32 %) |
| Fald på mindre end 10 % | 169 (61 %) | 162 (58 %) |
| Intet fald (FVC-ændring >0 %) | 63 (23 %) | 27 (10 %) |

I PIPF-016 var faldet i den distance, patienterne kunne gå i en seks minutters gangtest (6MWT) fra udgangspunktet til uge 52, signifikant reduceret hos patienter, som fik pirfenidon, sammenlignet med patienter, som fik placebo (p=0,036, rank ANCOVA). 26 % af de patienter, som fik pirfenidon, viste et fald på ≥50 m i 6MWT-distancen sammenlignet med 36 % af de patienter, som fik placebo.

I en forudspecificeret poolet analyse af studierne PIPF-016, PIPF-004 og PIPF-006 ved måned 12 var dødeligheden, uanset årsag, signifikant lavere hos gruppen, der fik pirfenidon 2403 mg/dag (3,5 %, 22 ud af 623 patienter), sammenlignet med den gruppe, der fik placebo (6,7 %, 42 ud af 624 patienter), hvilket resulterede i en reduktion på 48 % i risikoen for død uanset årsag inden for de første 12 måneder (HR 0,52 [95 % CI 0,31–0,87]; p=0,0107, log-rank-test).

Studiet med japanske patienter (SP3) sammenlignede pirfenidon 1800 mg/dag (sammenligneligt med 2403 mg/dag i amerikanske og europæiske populationer i PIPF-004/006 med vægtnormalisering) med placebo (henholdsvis N=110, N=109). Behandling med pirfenidon reducerede signifikant det gennemsnitlige fald i vital kapacitet (VC) ved uge 52 (det primære effektmål) sammenlignet med placebo (henholdsvis -0,09±0,02 l kontra -0,16±0,02 l, p=0,042).

*IPF patienter med fremskreden nedsat lungefunktion*

I en samlet post-hoc analyse af studierne PIPF-004, PIPF-006 og PIPF-016, hos populationen for fremskreden IPF (n = 170) med FVC < 50 % ved baseline og/eller DLco < 35 % ved baseline, var den årlige reduktion af FVC hos patienter, som modtog pirfenidon (n = 90) sammenlignet med patienter, som modtog placebo (n = 80) -150,9 ml og -277,6 ml, hhv.

I MA29957, et understøttende uge 52 fase IIb, multicenter, randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede klinisk studie hos IPF patienter med fremskreden nedsat lungefunktion (DLco < 40 % af det forventede) og høj risiko af grad 3 pulmonal hypertension, havde 89 patienter behandlet med pirfenidon monoterapi en lignende reduktion i FVC som hos pirfenidon-behandlede patienter i post-hoc analysen af de samlede fase 3 studier PIPF-004, PIPF-006 og PIPF-016.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med pirfenidon i alle undergrupper af den pædiatriske population med IPF (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Administration af pirfenidon kapsler med føde resulterer i en stor reduktion i Cmax (50 %) og en mindre virkning på AUC sammenlignet med fastende tilstand. Efter oral administration af en enkelt dosis på 801 mg til raske frivillige ældre (50-66 år) i ikke-fastende tilstand faldt pirfenidons absorptionshastighed, mens AUC i ikke-fastende tilstand var omkring 80-85 % af det AUC, der blev observeret i fastende tilstand. Der blev demonstreret bioækvivalens i den fastende tilstand, når 801 mg tabletten sammenlignes med tre 267 mg kapsler. I den ikke-fastende tilstand opfyldte 801 mg tabletten kriterier for bioækvivalens sammenlignet med kapslerne, baseret på AUC målinger, mens 90 % konfidensintervallerne for Cmax (108,26 % - 125,60 %) overskred den øvre grænse af standard bioækvivalens grænsen en smule (90 % konfidensinterval: 80,00 % - 125,00 %). Effekten af føde på pirfenidon oral AUC var konsistent mellem tablet- og kapselformuleringerne. Sammenlignet med fastende tilstand, reduceres pirfenidon Cmax ved administrering af de to formuleringer med føde, med pirfenidon tablet reduceres Cmax en anelse mindre (med 40 %) end med pirfenidon kapsler (med 50 %). Der blev observeret lavere incidens af bivirkninger (kvalme og svimmelhed) hos ikke-fastende forsøgspersoner sammenlignet med den fastende gruppe. Derfor anbefales det, at Pirfenidon "Zentiva" administreres med føde for at mindske incidensen af kvalme og svimmelhed.

Pirfenidons absolutte biotilgængelighed er endnu ikke klarlagt hos mennesker.

Fordeling

Pirfenidon binder sig til humane plasmaproteiner, primært til serumalbumin. Den samlede gennemsnitlige binding lå på 50 % til 58 % ved koncentrationer, som blev observeret i kliniske studier (1-100 µg/ml). Det tilsyneladende orale gennemsnitlige steady-state-fordelingsvolumen er omkring 70 l, hvilket tyder på, at pirfenidons fordeling i vævene er beskeden.

Biotransformation

Pirfenidon metaboliseres ca. 70-80 % via CYP1A2 med mindre bidrag fra andre CYP-isoenzymer, herunder CYP2C9, 2C19, 2D6 og 2E1. *In vitro*-data indikerer relevant farmakologisk aktivitet med hensyn til den primære metabolit (5-carboxy-pirfenidon) ved koncentrationer, som overstiger maksimale plasmakoncentrationer hos IPF patienter. Dette kan blive klinisk relevant hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, hvor plasmaeksponering for 5-carboxy-pirfenidon er øget.

Elimination

Den orale clearance af pirfenidon synes moderat mætbar. I et multidosisdoseringsstudie hos raske ældre blev der administreret doser fra 267 mg til 1.335 mg tre gange daglig, og gennemsnitlig clearance faldt med omkring 25 % over en dosis på 801 mg tre gange daglig. Efter administration af en enkelt dosis pirfenidon hos raske ældre var den tilsyneladende terminale eliminationshalveringstid omkring 2,4 timer. Omkring 80 % af en oralt administreret dosis pirfenidon udskilles i urinen senest 24 timer efter dosering. Størstedelen af pirfenidon udskilles som 5-carboxy-pirfenidon-metabolit (>95 % af den genfundne dosis), og mindre end 1 % pirfenidon udskilles uændret i urinen.

Særlige populationer

*Nedsat leverfunktion*

Farmakokinetikken for pirfenidon og 5-carboxy-pirfenidon-metabolitten blev sammenlignet hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh Class B) og hos patienter med normal leverfunktion. Resultaterne viste, at der var en gennemsnitlig stigning på 60 % i pirfenidon-eksponeringen efter en enkelt dosis på 801 mg pirfenidon (3 x 267 mg kapsel) hos patienter med moderat nedsat leverfunktion.

Pirfenidon bør anvendes med forsigtighed hos patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion, og patienter bør overvåges nøje for tegn på toksicitet, især hvis de samtidig tager en kendt CYP1A2-hæmmer (se pkt. 4.2 og 4.4). Pirfenidon kontraindiceret ved svært nedsat leverfunktion og leversygdom i sidste stadie (se pkt. 4.2 og 4.3).

*Nedsat nyrefunktion*

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i pirfenidons farmakokinetik hos forsøgspersoner med mildt til svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Moderstoffet metaboliseres hovedsageligt til 5-carboxy-pirfenidon. Det gennemsnitlige (standardafvigelse) AUC0-∞ for 5-carboxy-pirfenidon var signifikant højere i grupperne med moderat (p = 0,009) og svært (p < 0,0001) nedsat nyrefunktion end i gruppen med normal nyrefunktion, henholdsvis 100 (26,3) mg•time/l og 168 (67,4) mg•time/l sammenlignet med 28,7 (4,99) mg•time/l.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Gruppe med nedsat nyrefunktion** | **Statistik** | **AUC0-∞ (mg•time/L)** |
| **Pirfenidon** | **5-carboxy-pirfenidon** |
| Normal n  6 | Gennemsnit (standardafvigelse) | 42,6 (17,9) | 28,7 (4,99) |
| Median (25.–75.) | 42,0 (33,1–55,6) | 30,8 (24,1–32,1) |
| Mildt n  6 | Gennemsnit (standardafvigelse) | 59,1 (21,5) | a49,3 (14,6) |
| Median (25.–75.) | 51,6 (43,7–80,3) | 43,0 (38,8–56,8) |
| Moderat n  6 | Gennemsnit (standardafvigelse) | 63,5 (19,5) | b100 (26,3) |
| Median (25.–75.) | 66,7 (47,7–76,7) | 96,3 (75,2–123) |
| Svært n  6 | Gennemsnit (standardafvigelse) | 46,7 (10,9) | c168 (67,4) |
| Median (25.–75.) | 49,4 (40,7–55,8) | 150 (123–248) |

AUC**0-∞** = arealet under koncentration-tid-kurven fra tid nul til uendelighed.

ap-værdi versus normal = 1,00 (parvis sammenligning med Bonferroni) bp-værdi versus normal = 0,009 (parvis sammenligning med Bonferroni) cp-værdi versus normal < 0,0001 (parvis sammenligning med Bonferroni)

Eksponering for 5-carboxy-pirfenidon øges 3,5 gange eller mere hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Klinisk relevant farmakodynamisk aktivitet af metabolitten kan ikke udelukkes hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med mildt nedsat nyrefunktion, som får pirfenidon. Pirfenidon skal anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Pirfenidon er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCl <30 ml/min.) eller nyresygdom i sidste stadie, som kræver dialyse (se pkt. 4.2 og 4.3).

Farmakokinetiske populationsanalyser fra fire studier af raske forsøgspersoner eller forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion og et studie med patienter med IPF viste ingen klinisk relevant indvirkning af alder, køn eller kropsstørrelse på pirfenidons farmakokinetik.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet.

I studier af toksicitet efter gentagne doser blev der observeret stigninger i levervægten hos mus, rotter og hunde. Dette var ofte ledsaget af hepatisk centrilobulær hypertrofi. Der sås reversibilitet efter ophør af behandling. Der blev observeret en stigning i incidensen af levertumorer i karcinogenicitetsstudier på rotter og mus. Disse leverfund er overensstemmende med en induktion af mikrosomale leverenzymer. Denne virkning er ikke observeret hos patienter, som får pirfenidon. Disse resultater betragtes ikke som relevante for mennesker.

Der blev observeret en statistisk signifikant stigning i uterine tumorer hos hunrotter, som fik 1.500 mg/kg/dag, hvilket er 37 gange den humane dosis på 2.403 mg/dag. Resultaterne af mekanistiske studier tyder på, at forekomsten af uterine tumorer sandsynligvis er relateret til en kronisk dopaminmedieret ubalance i kønshormonerne, som involverer en artsspecifik endokrin mekanisme hos rotter, der ikke er til stede hos mennesker.

Reproduktionstoksicitetsstudier viste ingen skadelige virkninger på hanners og hunners fertilitet og postnatale udvikling hos afkommet hos rotter, og der var ingen evidens for teratogenicitet hos rotter (1.000 mg/kg/dag) eller kaniner (300 mg/kg/dag). Hos dyr passerer pirfenidon og/eller dets metabolitter placenta, og der er potentiale for akkumulation af pirfenidon og/eller dets metabolitter i fostervandet. Ved høje doser (≥450 mg/kg/dag) udviste rotter en forlænget østralperiode og høj forekomst af irregulære perioder. Ved høje doser (≥1.000 mg/kg/dag) udviste rotter forlænget drægtighedsperiode og nedsat levedygtighed hos fostre. Studier af diegivende rotter tyder på, at pirfenidon og/eller dets metabolitter udskilles i mælken med potentiale for akkumulation af pirfenidon og/eller dets metabolitter i mælken.

Pirfenidon viste ingen indikation af mutagen eller genotoksisk aktivitet i en række standardforsøg, og når det blev testet under UV-eksponering, var det ikke mutagent. Når pirfenidon blev testet under UV- eksponering, var det positivt i en fotoklastogen analyse på kinesiske hamster-lungeceller.

Der blev observeret fototoksicitet og irritation hos marsvin efter oral administration af pirfenidon og med eksponering for UVA/UVB-lys. Graden af fototoksiske læsioner blev minimeret ved anvendelse af solcreme med høj faktor.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkernen

Laktose

Croscarmellosenatrium

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Polyvinyl alkohol

Titandioxid (E171)

Makrogol

Talcum

Rød jernoxid (E172)

Sort jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

30 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ikke specielle opbevaringsbetingelser.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC - aluminiumsfolie blister (perforeret eller ikke-perforeret).

PVC/Aclar (PCTFE) aluminiumsfolie blister (perforeret eller ikke-perforeret).

Pakningsstørrelser

84 og 252 filmovertrukne tabletter.

Multipakning med 252 filmovertrukne tabletter (3 pakninger hver med 4 blister á 21 filmovertrukne tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

Dolní Měcholupy

102 37 Prague 10

Tjekkiet

**Repræsentant**

Zentiva Denmark ApS

Høffdingsvej 34, lok. 53

2500 Valby

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

66040

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

18. august 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

14. august 2024