

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Pirfenidon Zentiva 267 mg filmom obložene tablete
Pirfenidon Zentiva 801 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Pirfenidon Zentiva 267 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 267 mg pirfenidona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži približno 40 mg laktoze.

Pirfenidon Zentiva 801 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 801 mg pirfenidona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži približno 120 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Pirfenidon Zentiva 267 mg filmom obložene tablete su žute, ovalne, dimenzija približno $13,2 \times 6,5$ mm bikonveksne filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom „267“ na jednoj strani.

Pirfenidon Zentiva 801 mg filmom obložene tablete su smeđe, ovalne, dimenzija približno $20,1 \times 9,3$ mm bikonveksne filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom „801“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Pirfenidon Zentiva je indiciran u odraslih osoba za liječenje idiopatske plućne fibroze (IPF).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Pirfenidon Zentiva treba započeti i nadgledati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju IPF-a.

Doziranje

Odrasli

Na početku liječenja dozu treba titrirati tijekom razdoblja od 14 dana do preporučene dnevne doze od 2403 mg/dan na sljedeći način:

- Od 1. do 7. dana: doza od 267 mg, primijenjena triput na dan (801 mg/dan)
- Od 8. do 14. dana: doza od 534 mg, primijenjena triput na dan (1602 mg/dan)
- Od 15. dana nadalje: doza od 801 mg, primijenjena triput na dan (2403 mg/dan)

Preporučena dnevna doza održavanja lijeka Pirfenidon Zentiva je 801 mg triput na dan s hranom, što čini ukupnu dozu od 2403 mg/dan.

Ni za jednog se bolesnika ne preporučuju doze veće od 2403 mg/dan (vidjeti dio 4.9).

Bolesnici koji propuste 14 ili više uzastopnih dana liječenja lijekom Pirfenidon Zentiva trebaju ponovno započeti terapiju primjenom početnog režima 2-tjedne titracije do preporučene dnevne doze.

Kod privremenog prekida liječenja kraćeg od 14 uzastopnih dana, liječenje se može nastaviti dotadašnjom preporučenom dnevnom dozom bez titracije.

Prilagođavanje doze i druge mjere za sigurnu primjenu

Probavne smetnje: Bolesnike koji ne podnose terapiju zbog gastrointestinalnih nuspojava treba podsjetiti da lijek uzimaju s hranom. Ako simptomi potraju, doza pirfenidona može se smanjiti na 267 mg – 534 mg dva do tri puta na dan s hranom, uz postupno povećavanje do preporučene dnevne doze prema podnošljivosti. Ako su simptomi i dalje prisutni, bolesniku se može savjetovati da privremeno prekine liječenje na jedan do dva tjedna, dok se simptomi ne povuku.

Reakcija fotoosjetljivosti ili osip: Bolesnike u kojih se pojave blaga do umjerena reakcija fotoosjetljivosti ili osip treba podsjetiti da svakodnevno koriste sredstva za zaštitu od sunca i izbjegavaju izlaganje suncu (vidjeti dio 4.4). Doza pirfenidona može se smanjiti na 801 mg svaki dan (267 mg triput na dan). Ako osip potraje duže od 7 dana, primjenu lijeka Pirfenidon Zentiva treba prekinuti na 15 dana, a zatim postupno povećavati dozu do preporučene dnevne doze na isti način kao i tijekom razdoblja titracije.

Bolesnike koji razviju tešku reakciju fotoosjetljivosti ili težak osip treba uputiti da prestanu uzimati lijek i potraže savjet liječnika (vidjeti dio 4.4). Nakon što se osip povuče, može se ponovno započeti liječenje lijekom Pirfenidon Zentiva, uz postupno povećanje do preporučene dnevne doze, prema odluci liječnika.

Funkcija jetre: U slučaju značajnog povišenja razina alanin i/ili aspartat aminotransferaza (ALT/AST), uz povišenje razine bilirubina ili bez njega, potrebno je prilagoditi dozu pirfenidona ili prekinuti liječenje sukladno smjernicama navedenima u dijelu 4.4.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od 65 i više godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (tj. stadija A i B prema Child-Pugh klasifikaciji). Međutim, budući da u nekih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre razine pirfenidona u plazmi mogu biti povišene, kod liječenja takvih bolesnika lijekom Pirfenidon Zentiva potreban je oprez. Pirfenidon Zentiva se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ili u terminalnoj fazi jetrene bolesti (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu kod bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega. Pirfenidon Zentiva je potrebno primjenjivati uz oprez kod bolesnika s umjerenim (klirens kreatinina 30-50 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega. Pirfenidon Zentiva se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) ili u terminalnoj fazi bubrežne bolesti koja zahtijeva primjenu dijalize (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene pirfenidona u pedijatrijskoj populaciji za liječenje IPF-a.

Način primjene

Pirfenidon Zentiva se primjenjuje peroralno. Tablete se moraju progutati cijele s vodom i uzimati s hranom kako bi se smanjila mogućnost pojave mučnine i omaglice (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Anamneza angioedema kod primjene pirfenidona (vidjeti dio 4.4).
- Istodobna primjena fluvoksamina (vidjeti dio 4.5).
- Teško oštećenje funkcije jetre ili terminalna faza jetrene bolesti (vidjeti dio 4.2 i 4.4).
- Teško oštećenje funkcije bubrega ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ili terminalna faza bubrežne bolesti koja zahtijeva dijalizu (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Funkcija jetre

U bolesnika liječenih pirfenidonom često su prijavljene povišene razine transaminaza. Potrebno je provesti testove jetrene funkcije (ALT, AST i bilirubin) prije započinjanja liječenja pirfenidonom, svaki mjesec tijekom prvih 6 mjeseci liječenja, a zatim svaka 3 mjeseca (vidjeti dio 4.8).

Ako nakon započinjanja terapije lijekom Pirfenidon Zentiva u bolesnika dođe do porasta razine aminotransferaza > 3 do $< 5 \times \text{GGN}$ bez porasta razine bilirubina i bez znakova i simptoma oštećenja jetre uzrokovanog lijekom, treba isključiti druge uzroke i pažljivo pratiti bolesnika. Treba razmotriti prekid primjene drugih lijekova povezanih s toksičnim učincima na jetru. Ako je to klinički opravdano, dozu lijeka Pirfenidon Zentiva treba smanjiti ili privremeno prekinuti primjenu lijeka. Nakon što se nalazi testova jetrene funkcije vrate u normalu, Pirfenidon Zentiva se može ponovno uvesti u liječenje, uz postupno povećavanje doze do preporučene dnevne doze, ako je bolesnik podnosi.

Oštećenje jetre uzrokovano lijekom

Manje često su povišenja razina AST-a i ALT-a bila povezana s istodobnim porastom razine bilirubina. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi teškog oštećenja jetre uzrokovanog lijekom, uključujući izolirane slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8).

Uz preporučeno redovito praćenje testova jetrene funkcije, dodatno je potrebno odmah provesti kliničku procjenu i testove jetrene funkcije u bolesnika koji prijavljuju simptome koji mogu upućivati na oštećenje jetre, uključujući umor, anoreksiju, nelagodu u gornjem desnom dijelu abdomena, tamnu mokraću ili žuticu.

Ako u bolesnika dođe do porasta razine aminotransferaza > 3 do $< 5 \times \text{GGN}$ praćenog hiperbilirubinemijom ili kliničkim znakovima ili simptomima koji upućuju na oštećenje jetre, liječenje lijekom Pirfenidon Zentiva mora se trajno prekinuti i ne smije se ponovno uvoditi.

Ako u bolesnika dođe do porasta razine aminotransferaza $\geq 5 \times \text{GGN}$, liječenje lijekom Pirfenidon Zentiva mora se trajno prekinuti i ne smije se ponovno uvoditi.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (tj. stadija B prema Child-Pugh klasifikaciji), izloženost pirfenidonu povećala se za 60%. Pirfenidon Zentiva treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s postojećim blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (tj. stadija A i B prema Child-Pugh klasifikaciji) jer postoji mogućnost povećane izloženosti pirfenidonu. Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova toksičnosti, osobito ako istodobno uzimaju poznati inhibitor CYP1A2 (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2). Pirfenidon Zentiva nije ispitivan u osoba s teškim oštećenjem funkcije jetre i stoga se ne smije primjenjivati u tih bolesnika (vidjeti dio 4.3).

Reakcija fotoosjetljivosti i osip

Tijekom liječenja lijekom Pirfenidon Zentiva, izlaganje izravnoj sunčevoj svjetlosti (uključujući lampe za sunčanje) treba izbjegavati ili svesti na najmanju moguću mjeru. Bolesnike treba uputiti da svakodnevno koriste sredstva zaštitu od sunca, nose odjeću koja ih štiti od izloženosti suncu i

izbjegavaju druge lijekove za koje se zna da uzrokuju fotoosjetljivost. Bolesnike treba uputiti da svom liječniku prijave simptome reakcije fotoosjetljivosti ili osipa. Teške reakcije fotoosjetljivosti su manje česte. U slučaju blagih do teških slučajeva reakcije fotoosjetljivosti ili osipa možda će biti potrebno prilagoditi dozu ili privremeno prekinuti liječenje (vidjeti dio 4.2).

Teške kožne reakcije

Kod primjene lijeka Pirfenidon Zentiva nakon njegova stavljanja u promet prijavljeni su slučajevi Stevens-Johnsonova sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN) i reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) koji mogu biti opasni po život ili smrtonosni. U slučaju pojave znakova i simptoma koji upućuju na te reakcije potrebno je odmah obustaviti primjenu lijeka Pirfenidon Zentiva. Ako bolesnik razvije SJS, TEN ili DRESS tijekom primjene lijeka Pirfenidon Zentiva, liječenje tim lijekom ne smije se ponovno započeti i mora se trajno obustaviti.

Angioedem/anafilaksija

Kod primjene lijeka Pirfenidon Zentiva nakon njegova stavljanja u promet prijavljeni su slučajevi angioedema (ponekad ozbiljni) poput oticanja lica, usana i/ili jezika, koji mogu biti praćeni otežanim disanjem ili piskanjem pri disanju. Osim toga, prijavljene su i anafilaktičke reakcije. Stoga bolesnici u kojih se pojave znakovi ili simptomi angioedema ili teških alergijskih reakcija nakon primjene lijeka Pirfenidon Zentiva moraju odmah prekinuti liječenje. Bolesnike s angioedemom ili teškim alergijskim reakcijama treba zbrinuti u skladu sa standardnim liječenjem. Pirfenidon Zentiva se ne smije koristiti u bolesnika s anamnezom angioedema ili preosjetljivosti zbog primjene lijeka Pirfenidon Zentiva (vidjeti dio 4.3).

Omaglica

U bolesnika koji uzimaju pirfenidon prijavljena je omaglica. Stoga bi bolesnici trebali znati kako reagiraju na ovaj lijek prije nego što započnu aktivnosti koje zahtijevaju koncentraciju ili koordinaciju (vidjeti dio 4.7). U većine bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima doživjeli omaglicu, ona se dogodila samo jednom te se u većini slučajeva povukla sama, uz medijan trajanja od 22 dana. Ako se omaglica ne poboljša ili ako se pogorša, možda će biti potrebno prilagoditi dozu ili čak prekinuti terapiju lijekom Pirfenidon Zentiva.

Umor

U bolesnika koji uzimaju pirfenidon prijavljen je umor. Stoga bi bolesnici trebali znati kako reagiraju na ovaj lijek prije nego što započnu aktivnosti koje zahtijevaju koncentraciju ili koordinaciju (vidjeti dio 4.7).

Gubitak tjelesne težine

U bolesnika liječenih lijekom pirfenidon prijavljen je gubitak tjelesne težine (vidjeti dio 4.8). Liječnici trebaju pratiti tjelesnu težinu bolesnika i potaknuti ga na povećan unos kalorija ako je gubitak na težini klinički značajan.

Hiponatrijemija

U bolesnika liječenih lijekom pirfenidon prijavljena je hiponatrijemija (vidjeti dio 4.8). Budući da simptomi hiponatrijemije mogu biti nejasni i prikriveni istodobnom prisutnošću drugih bolesti, preporučuje se redovito praćenje relevantnih laboratorijskih parametara, osobito ako su prisutni upućujući znakovi i simptomi poput mučnine, glavobolje ili omaglice.

Laktoza

Pirfenidon Zentiva sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Pirfenidon Zentiva sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Približno 70–80% pirfenidona metabolizira se uz pomoć CYP1A2, uz manji doprinos drugih CYP izoenzima, uključujući CYP2C9, 2C19, 2D6 i 2E1.

Konзумiranje soka od grejpfruta povezano je s inhibicijom CYP1A2 i stoga ga treba izbjegavati tijekom liječenja pirfenidonom.

Fluvoksamin i inhibitori CYP1A2

U jednom ispitivanju faze 1 istodobna primjena pirfenidona i fluvoksamina (snažnog inhibitora CYP1A2 koji ima inhibicijski učinak i na druge CYP izoenzime [CYP2C9, 2C19, i 2D6]) rezultirala je četverostrukim povećanjem izloženosti pirfenidonu u nepušača.

Pirfenidon Zentiva je kontraindiciran u bolesnika koji istodobno uzimaju fluvoksamin (vidjeti dio 4.3). Zbog smanjenog klirensa pirfenidona, primjenu fluvoksamina treba prekinuti prije započinjanja terapije lijekom Pirfenidon Zentiva i izbjegavati tijekom terapije lijekom Pirfenidon Zentiva. Tijekom liječenja pirfenidonom treba izbjegavati i druge lijekove koji inhibiraju CYP1A2 i jedan ili više drugih izoenzima CYP uključenih u metabolizam pirfenidona (npr. CYP2C9, 2C19 i 2D6).

In vitro i *in vivo* ekstrapolacije ukazuju na to da snažni i selektivni inhibitori CYP1A2 (npr. enoksacin) mogu povećati izloženost pirfenidonu približno 2 do 4 puta. Ako je istodobna primjena lijeka Pirfenidon Zentiva sa snažnim i selektivnim inhibitorima CYP1A2 neizbježna, dozu pirfenidona treba smanjiti na 801 mg na dan (267 mg, triput na dan). Bolesnike treba pomno nadzirati zbog moguće pojave nuspojava povezanih s liječenjem lijekom Pirfenidon Zentiva. Ako je potrebno, primjenu lijeka Pirfenidon Zentiva treba prekinuti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Istodobna primjena pirfenidona i 750 mg ciprofloksacina (umjerenog inhibitora CYP1A2) povećala je izloženost pirfenidonu za 81%. Ako je primjena ciprofloksacina u dozi od 750 mg dvaput na dan neizbježna, dozu pirfenidona treba smanjiti na 1602 mg na dan (534 mg, triput na dan). Pirfenidon Zentiva treba primjenjivati uz oprez kada se ciprofloksacin primjenjuje u dozi od 250 mg ili 500 mg jedanput ili dvaput na dan.

Pirfenidon Zentiva treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe drugim umjerenim inhibitorima CYP1A2 (npr. amiodaronom, propafenonom).

Poseban oprez potreban je i ako se istodobno s inhibitorima CYP1A2 primjenjuju snažni inhibitori jednog ili više drugih izoenzima CYP uključenih u metabolizam pirfenidona, kao što su CYP2C9 (npr. amiodaron, flukonazol), 2C19 (npr. kloramfenikol) i 2D6 (npr. fluoksetin, paroksetin).

Pušenje cigareta i induktori CYP1A2

U ispitivanju interakcija faze 1 ocjenjivao se učinak pušenja cigareta (induktor CYP1A2) na farmakokinetiku pirfenidona. Izloženost pirfenidonu u pušača iznosila je 50% izloženosti uočene kod nepušača. Pušenje može inducirati proizvodnju jetrenih enzima te tako povećati klirens lijeka i smanjiti izloženost lijeku. S obzirom na primijećenu povezanost između pušenja cigareta i njegove sposobnosti da inducira CYP1A2, tijekom liječenja lijekom Pirfenidon Zentiva treba izbjegavati istodobnu primjenu snažnih induktora CYP1A2, uključujući pušenje. Bolesnike treba potaknuti da

prestanu primjenjivati jake induktore CYP1A2 te da prestanu pušiti prije i za vrijeme liječenja pirfenidonom.

U slučaju umjerenih induktora CYP1A2 (npr. omeprazol), istodobna primjena može teoretski uzrokovati sniženje razine pirfenidona u plazmi.

Istodobna primjena lijekova koji mogu djelovati kao snažni induktori CYP1A2 i drugih izoenzima CYP uključenih u metabolizam pirfenidona (npr. rifampicina) može uzrokovati značajno sniženje razine pirfenidona u plazmi. Te bi lijekove trebalo izbjegavati kad god je to moguće.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni pirfenidona u trudnica.

U životinja, pirfenidon i/ili njegovi metaboliti prolaze kroz placentu i mogu se kumulirati u amnionskoj tekućini.

U štakora je kod primjene visokih doza (≥ 1000 mg/kg/dan) primijećeno produženje gestacije i smanjenje sposobnosti preživljenja ploda.

Kao mjera predostrožnosti savjetuje se izbjegavati primjenu lijeka Pirfenidon Zentiva tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se pirfenidon ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni podaci iz ispitivanja farmakokinetike na životinjama pokazuju da se pirfenidon i/ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko i da se u njemu kumuliraju (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja lijekom Pirfenidon Zentiva za majku, nužno je odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili terapija lijekom Pirfenidon Zentiva.

Plodnost

U pretkliničkim ispitivanjima nisu primijećeni štetni učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Budući da Pirfenidon Zentiva može izazvati omaglicu i umor, koji mogu umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, bolesnici moraju biti oprezni dok upravljaju vozilima ili rade sa strojevima ako im se pojave ti simptomi.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom kliničkih ispitivanja primjene pirfenidona u dozi od 2403 mg/dan u usporedbi s placebom bile su mučnina (32,4% naspram 12,2%), osip (26,2% naspram 7,7%), proljev (18,8% naspram 14,4%), umor (18,5% naspram 10,4%), dispepsija (16,1% naspram 5,0%), smanjen apetit (20,7% naspram 8,0%), glavobolja (10,1% naspram 7,7%) i reakcija fotoosjetljivosti (9,3% naspram 1,1%).

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnost primjene pirfenidona ispitana je u kliničkim ispitivanjima koja su uključivala 1650 dobrovoljaca i bolesnika. Više od 170 bolesnika ispitano je u otvorenim ispitivanjima tijekom više od pet godina, dok su neka ispitivanja trajala do 10 godina.

Tablica 1 prikazuje nuspojave prijavljene s učestalošću od $\geq 2\%$ u objedinjenim podacima prikupljenima u 623 bolesnika koji su primali pirfenidon u preporučenoj dozi od 2403 mg/dan tijekom triju pivotalnih kliničkih ispitivanja faze 3. U Tablicu 1 uključene su i nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava, a unutar svake skupine učestalosti [vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)] navedene su u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1 Nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti prema MedDRA definiciji	
Infekcije i infestacije	
Vrlo često	infekcija gornjih dišnih putova
Često	infekcija mokraćnih putova
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Manje često	agranulocitoza ¹
Poremećaji imunološkog sustava	
Manje često	angioedem ¹
Nepoznato	anafilaksija ¹
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	gubitak tjelesne težine, smanjen apetit
Manje često	hiponatrijemija ¹
Psihijatrijski poremećaji	
Vrlo često	nesanica
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	glavobolja, omaglica
Često	somnolencija, disgeuzija, letargija
Krvožilni poremećaji	
Često	navale vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo često	dispneja, kašalj
Često	produktivni kašalj
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	dispepsija, mučnina, proljev, gastroezofagealna refluksna bolest, povraćanje, konstipacija
Često	distenzija abdomena, nelagoda u abdomenu, bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, nelagoda u želucu, gastritis, flatulencija
Poremećaji jetre i žuči	
Često	povišene razine ALT-a, povišene razine AST-a, povišene razine gama-glutamyl-transferaze
Manje često	povišene razine ukupnog serumskog bilirubina u kombinaciji s povišenim razinama ALT-a i AST-a ¹ ; oštećenje jetre uzrokovano lijekom ²
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	osip
Često	reakcija fotoosjetljivosti, svrbež, eritem, suha koža, eritematozni osip, makularni osip, pruritični osip
Nepoznato	Stevens-Johnsonov sindrom ¹ , toksična epidermalna nekroliza ¹ , reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ¹
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Vrlo često	artralgija
Često	mialgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	umor
Često	astenija, bol u prsištu nevezana uz srce
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	
Često	sunčane opekline

- 1 Utvrđeno tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4)
- 2 Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet utvrđeni su slučajevi teškog oštećenja jetre uzrokovanog lijekom, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

U analizama objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja kod IPF-a prilagođenih za izloženost potvrđeno je da je profil sigurnosti i podnošljivosti pirfenidona u bolesnika s IPF-om kojima je bolest uznapredovala (n=366) u skladu s onim utvrđenim u bolesnika s IPF-om kojima bolest nije uznapredovala (n=942).

Opis odabranih nuspojava

Smanjen apetit

Tijekom pivotalnih kliničkih ispitivanja slučajevi smanjenog apetita mogli su se lako zbrinuti i načelno nisu bili povezani sa značajnim posljedicama. Slučajevi smanjenog apetita manje su često bili povezani sa značajnim gubitkom tjelesne težine i zahtijevali medicinsku intervenciju.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Kliničko iskustvo s predoziranjem je ograničeno. Višestruke doze pirfenidona do ukupne doze od 4806 mg/dan primjenjivale su se u obliku 6 kapsula od 267 mg triput na dan zdravim odraslim dobrovoljcima tijekom 12-dnevnog razdoblja postupnog povećanja doze. Nuspojave su bile blage, prolazne i u skladu s najčešće prijavljivanim nuspojavama za pirfenidon.

U slučaju sumnje na predoziranje, potrebno je osigurati potpunu medicinsku skrb, uključujući praćenje vitalnih znakova i strog nadzor kliničkog statusa bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, ostali imunosupresivi, ATK oznaka: L04AX05

Mehanizam djelovanja pirfenidona nije još u potpunosti utvrđen. Međutim, dosadašnji podaci upućuju na to da pirfenidon ima antifibrozirajuća i protuupalna svojstva u različitim *in vitro* sustavima i životinjskim modelima plućne fibroze (fibroza inducirana bleomicinom i transplantacijom).

IPF je kronična fibrozirajuća i upalna plućna bolest na koju utječu sinteza i otpuštanje proupalnih citokina, uključujući faktor tumorske nekroze-alfa (engl. *tumour necrosis factor-alpha*, TNF- α) i interleukin-1-beta (IL-1 β), a pokazalo se da pirfenidon smanjuje nakupljanje upalnih stanica kao odgovor na različite stimulanse.

Pirfenidon smanjuje proliferaciju fibroblasta, stvaranje proteina povezanih s fibrozom, stvaranje citokina te povećanu biosintezu i kumulaciju izvanstaničnog matriksa kao odgovor na citokine/faktore rasta, kao što su transformirajući faktor rasta beta (engl. *transforming growth factor-beta*, TGF- β) i trombocitni faktor rasta (engl. *platelet-derived growth factor*, PDGF).

Klinička djelotvornost

Klinička djelotvornost pirfenidona ispitivana je u četirima multicentričnim, randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontroliranim ispitivanjima faze 3 u bolesnika s IPF-om. Tri od tih ispitivanja faze 3 (PIPF-004, PIPF-006 i PIPF-016) bila su multinacionalna, a jedno (SP3) je provedeno u Japanu.

U ispitivanjima PIPF-004 i PIPF-006 uspoređivalo se liječenje pirfenidonom u dozi od 2403 mg/dan s placebom. Oba su ispitivanja bila gotovo identično dizajnirana, uz nekoliko iznimaka, uključujući skupinu ispitanika u ispitivanju PIPF-004 koja je primala srednju dozu lijeka (1197 mg/dan). U oba se ispitivanja liječenje primjenjivalo triput na dan tijekom najmanje 72 tjedna. Primarna mjera ishoda u oba ispitivanja bila je promjena postotka predviđenog forsiranog vitalnog kapaciteta (engl. *forced vital capacity*, FVC) od početka ispitivanja do 72. tjedna liječenja. U objedinjenoj populaciji ispitanika iz ispitivanja PIPF-004 i PIPF-006 liječenih dozom od 2403 mg/dan, koja je obuhvaćala ukupno 692 bolesnika, medijan početnog postotka predviđenog FVC-a iznosio je 73,9% u skupini liječenoj pirfenidonom odnosno 72,0% u skupini koja je primala placebo (raspon: 50-123% odnosno 48-138%), dok je medijan početnog postotka predviđenog difuzijskog kapaciteta za ugljikov monoksid (engl. *Carbon Monoxide Diffusing Capacity*, DL_{CO}) iznosio 45,1% u skupini liječenoj pirfenidonom odnosno 45,6% u skupini koja je primala placebo (raspon: 25-81% odnosno 21-94%). U ispitivanju PIPF-004, 2,4% bolesnika liječenih pirfenidonom i 2,1% bolesnika koji su primali placebo imalo je postotak predviđenog FVC-a manji od 50% i/ili postotak predviđenog DL_{CO} manji od 35% na početku ispitivanja. U ispitivanju PIPF-006, 1,0% bolesnika liječenih pirfenidonom i 1,4% bolesnika koji su primali placebo imalo je postotak predviđenog FVC-a manji od 50% i/ili postotak predviđenog DL_{CO} manji od 35% na početku ispitivanja

U ispitivanju PIPF-004, pad postotka predviđenog FVC-a od početka ispitivanja do 72. tjedna liječenja bio je značajno manji u bolesnika koji su primali pirfenidon (N=174) nego u onih koji su primali placebo (N=174, p=0,001, rang ANCOVA). Liječenje pirfenidonom značajno je smanjilo i pad postotka predviđenog FVC-a od početnih vrijednosti u 24. tjednu (p=0,014), 36. tjednu (p<0,001), 48. tjednu (p<0,001) i 60. tjednu (p<0,001). U 72. tjednu, pad postotka predviđenog FVC-a za ≥10% u odnosu na početne vrijednosti (granična vrijednost koja ukazuje na rizik od smrti zbog IPF-a) primijećen je u 20% bolesnika koji su primali pirfenidon, u usporedbi s 35% bolesnika koji su primali placebo (Tablica 2).

Tablica 2: Kategorijska ocjena promjene postotka predviđenog FVC-a od početka ispitivanja do 72. tjedna liječenja u ispitivanju PIPF-004		
	Pirfenidon 2403 mg/dan (N = 174)	Placebo (N = 174)
Pad za ≥10% ili smrt ili transplantacija pluća	35 (20%)	60 (34%)
Pad manji od 10%	97 (56%)	90 (52%)
Bez pada (promjena FVC-a od >0%)	42 (24%)	24 (14%)

Iako nije bilo razlike između bolesnika koji su primali pirfenidon u usporedbi s onima koji su primali placebo s obzirom na promjenu udaljenosti prijeđene tijekom 6-minutnog testa hodanja (engl. *six minute walk test*, 6MWT) od početnih vrijednosti do onih izmjerenih u 72. tjednu liječenja prema unaprijed definiranom rang ANCOVA, ad hoc analiza pokazala je da se u 37% bolesnika koji su primali pirfenidon udaljenost tijekom 6MWT testa smanjila za ≥50 m, dok je isto primijećeno u 47% bolesnika koji su primali placebo u ispitivanju PIPF-004.

U ispitivanju PIPF-006, liječenje pirfenidonom (N=171) nije smanjilo pad postotka predviđenog FVC-a od početnih vrijednosti do onih izmjerenih u 72. tjednu liječenja u usporedbi s placebom (N=173, p=0,501). Međutim, liječenje lijekom Pirfenidon Zentiva smanjilo je pad postotka predviđenog FVC-a od početnih vrijednosti do onih izmjerenih u 24. tjednu (p<0,001), 36. tjednu (p=0,011) i 48. tjednu (p=0,005). U 72. tjednu, pad FVC-a za ≥10% primijećen je u 23% bolesnika koji su primali pirfenidon i 27% bolesnika koji su primali placebo (Tablica 3).

Tablica 3: Kategorijska ocjena promjene postotka predviđenog FVC-a od početka ispitivanja do 72. tjedna liječenja u ispitivanju PIPF-006		
	Pirfenidon 2403 mg/dan (N = 171)	Placebo (N = 173)

Pad za $\geq 10\%$ ili smrt ili transplantacija pluća	39 (23%)	46 (27%)
Pad manji od 10%	88 (52%)	89 (51%)
Bez pada (promjena FVC $>0\%$)	44 (26%)	38 (22%)

U ispitivanju PIPF-006, smanjenje udaljenosti prijeđene tijekom 6MWT testa od početnih vrijednosti do onih izmjerenih u 72. tjednu bilo je značajno manje u odnosu na placebo ($p < 0,001$, rang ANCOVA). Osim toga, ad hoc analiza pokazala je da se u 33% bolesnika koji su primali pirfenidon udaljenost prijeđena tijekom 6MWT testa smanjila za ≥ 50 m, dok je isto primijećeno u 47% bolesnika koji su primali placebo u ispitivanju PIPF-006.

U analizi objedinjenih podataka o preživljenju iz ispitivanja PIPF-004 i PIPF-006, stopa smrtnosti u skupini koja je primala pirfenidon u dozi od 2403 mg/dan iznosila je 7,8%, dok je u skupini koja je primala placebo iznosila 9,8% (omjer hazarda HR 0,77 [95% CI, 0,47–1,28]).

U ispitivanju PIPF-016 uspoređivalo se liječenje pirfenidonom u dozi od 2403 mg/dan s placebom. Liječenje se primjenjivalo triput na dan tijekom 52 tjedna. Primarna mjera ishoda bila je promjena postotka predviđenog FVC-a od početka ispitivanja do 52. tjedna liječenja. U ukupno 555 bolesnika, medijan početne vrijednosti postotka predviđenog FVC-a iznosio je 68% (raspon: 48-91%), a %DLCO (difuzijski kapacitet za ugljikov monoksid) 42% (raspon: 27-170%). Na početku ispitivanja, 2% bolesnika imalo je postotak predviđenog FVC-a manji od 50%, dok je 21% bolesnika imalo postotak predviđenog DLCO manji od 35%.

U ispitivanju PIPF-016, pad postotka predviđenog FVC-a od početka ispitivanja do 52. tjedna liječenja bio je značajno niži u bolesnika koji su primali pirfenidon ($N=278$) u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo ($N=277$, $p < 0,000001$, rang ANCOVA). Liječenje lijekom pirfenidon značajno je smanjilo i pad postotka predviđenog FVC-a od početnih vrijednosti u 13. tjednu ($p = 0,000001$), 26. tjednu ($p < 0,000001$) i 39. tjednu ($p < 0,000002$). U 52. tjednu, pad postotka predviđenog FVC-a za $\geq 10\%$ u odnosu na početne vrijednosti ili smrt primijećeni su u 17% bolesnika koji su primali pirfenidon, u usporedbi s 32% bolesnika koji su primali placebo (Tablica 4).

Tablica 4: Kategorijska ocjena promjene postotka predviđenog FVC-a od početka ispitivanja do 52. tjedna liječenja u ispitivanju PIPF-016		
	Pirfenidon 2403 mg/dan (N = 278)	Placebo (N = 277)
Pad od $\geq 10\%$ ili smrt	46 (17%)	88 (32%)
Pad manji od 10%	169 (61%)	162 (58%)
Bez pada (promjena FVC za $>0\%$)	63 (23%)	27 (10%)

U ispitivanju PIPF-016, smanjenje udaljenosti prijeđene tijekom 6MWT testa od početnih vrijednosti do onih izmjerenih u 52. tjednu bilo je značajno manje u bolesnika koji su primali pirfenidon u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo ($p = 0,036$, rang ANCOVA); u 26% bolesnika koji su primali pirfenidon utvrđeno je smanjenje udaljenosti prijeđene tijekom 6MWT testa za ≥ 50 m, dok je isto primijećeno u 36% bolesnika koji su primali placebo.

U unaprijed određenoj analizi objedinjenih podataka iz ispitivanja PIPF-016, PIPF-004 i PIPF-006 u 12. mjesecu, stopa smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka bila je značajno niža u skupini koja je primala pirfenidon u dozi od 2403 mg/dan (3,5%, 22 od 623 bolesnika) nego u onoj koja je primala placebo (6,7%, 42 od 624 bolesnika), što je rezultiralo smanjenjem rizika od smrti zbog bilo kojeg uzroka od 48% unutar prvih 12 mjeseci (HR 0,52 [95% CI, 0,31–0,87], $p = 0,0107$, log-rang test).

U ispitivanju provedenom s japanskim bolesnicima (SP3) uspoređivali su se pirfenidon u dozi od 1800 mg/dan (koja je usporediva s dozom od 2403 mg/dan u američkoj [SAD] i europskoj populaciji iz ispitivanja PIPF-004/006 s obzirom na tjelesnu težinu ispitanika) i placebo ($N=110$ odnosno $N=109$). Liječenje pirfenidonom značajno je smanjilo srednju vrijednost smanjenja vitalnog kapaciteta (engl. *vital capacity*, VC) u 52. tjednu (primarna mjera ishoda) u usporedbi s placebom ($-0,09 \pm 0,021$).

naspram $-0,16 \pm 0,02$ l, $p=0,042$).

Bolesnici s IPF-om s uznapredovalim oštećenjem plućne funkcije

U *post-hoc* analizama objedinjenih podataka iz ispitivanja PIPF-004, PIPF-006 i PIPF-016, u populaciji bolesnika s uznapredovalim IPF-om ($n = 170$) koji su na početku ispitivanja imali $FVC < 50\%$ i/ili $DL_{CO} < 35\%$, godišnji pad FVC -a u bolesnika liječenih pirfenidonom ($n=90$) iznosio je $-150,9$ ml u odnosu na $-277,6$ ml u bolesnika koji su primali placebo ($n=80$).

U ispitivanju MA29957, potpornom, 52-tjednom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju faze IIb provedenom u bolesnika s IPF-om i uznapredovalim oštećenjem plućne funkcije ($DL_{CO} < 40\%$ predviđene vrijednosti) koji su bili izloženi visokom riziku od plućne hipertenzije 3. stupnja, kod 89 bolesnika liječenih pirfenidonom u monoterapiji zabilježen je sličan pad FVC -a kao i kod bolesnika liječenih pirfenidonom u *post-hoc* analizi objedinjenih podataka iz ispitivanja faze 3 PIPF-004, PIPF-006 i PIPF-016.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja pirfenidona u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikaciji IPF-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Primjena pirfenidon kapsula s hranom rezultira velikim smanjenjem C_{max} (za 50%) i manjim učinkom na AUC u usporedbi s primjenom natašte. Nakon peroralne primjene jednokratne doze od 801 mg u stanju sitosti u zdravih odraslih starijih dobrovoljaca (u dobi od 50-66 godina), brzina apsorpcije pirfenidona se smanjila, dok je vrijednost AUC-a u bolesnika s punim želucem iznosila približno 80-85% vrijednosti AUC-a opaženih u bolesnika koji su lijek uzeli natašte. Dokazana je bioekvivalentnost između tableta od 801 mg i tri kapsule od 267 mg nakon primjene natašte. Nakon primjene u stanju sitosti, tableta od 801 mg ispunjavala je kriterije za bioekvivalentnost u odnosu na kapsulu s obzirom na vrijednosti AUC-a, dok su intervali pouzdanosti od 90% za C_{max} (108,26% – 125,60%) bili malo iznad gornje granice standardnog praga za bioekvivalentnost (90% CI: 80,00% – 125,00%). Učinak hrane na AUC pirfenidona nakon peroralne primjene bio je podudaran kod primjene tableta i kapsula. U usporedbi s primjenom natašte, primjena bilo koje od formulacija s hranom smanjila je C_{max} pirfenidona, s time da je pirfenidon tableta smanjila C_{max} nešto manje (za 40%) nego pirfenidon kapsula (za 50%). Primijećena je niža incidencija nuspojava (mučnine i omaglice) u bolesnika s punim želucem u usporedbi sa skupinom koja je lijek uzela natašte. Stoga se preporučuje Pirfenidon Zentiva uzimati s hranom radi smanjenja incidencije mučnine i omaglice.

Nije utvrđena apsolutna bioraspoloživost pirfenidona u ljudi.

Distribucija

Pirfenidon se vezuje za proteine u ljudskoj plazmi, prvenstveno za serumski albumin. Sveukupna srednja vrijednost vezivanja za proteine u plazmi kretala se u rasponu od 50% do 58% pri koncentracijama zabilježenima u kliničkim ispitivanjima (1 do 100 $\mu\text{g/ml}$). Nakon peroralne primjene, srednja vrijednost prividnog volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi približno 70 l, što ukazuje na umjerenu distribuciju pirfenidona u tkiva.

Biotransformacija

Približno se 70-80% pirfenidona metabolizira uz pomoć CYP1A2, uz manji doprinos drugih izoenzima CYP, uključujući CYP2C9, 2C19, 2D6 i 2E1. Podaci dobiveni *in vitro* ukazuju na određenu farmakološki značajnu aktivnost glavnog metabolita (5-karboksi-pirfenidona) pri koncentracijama višima od vršnih koncentracija u plazmi bolesnika s IPF-om. To može imati klinički značaj u

bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije u kojih je povećana izloženost 5-karboksi-pirfenidonu u plazmi.

Eliminacija

Čini se da je klirens pirfenidona nakon peroralne primjene umjereno saturabilan. U ispitivanju primjene višestrukih doza različitih jačina u zdravih starijih odraslih ispitanika, u kojem su se primjenjivale doze od 267 mg do 1335 mg triput na dan, srednja vrijednost klirensa smanjila se za približno 25% kod primjene doza većih od 801 mg triput na dan. Nakon primjene jednokratne doze pirfenidona u zdravih starijih odraslih ispitanika, srednja vrijednost prividnog terminalnog poluvijeka eliminacije iznosila je približno 2,4 sata. Oko 80% peroralno primijenjene doze pirfenidona izlučuje se mokraćom unutar 24 sata od primjene. Najveći dio pirfenidona izlučuje se u obliku metabolita 5-karboksi-pirfenidona (>95% izlučene doze), dok se manje od 1% izlučuje mokraćom u neizmijenjenom obliku.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika pirfenidona i metabolita 5-karboksi-pirfenidona uspoređivala se u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (stadij B prema Child-Pugh klasifikaciji) i ispitanika s normalnom funkcijom jetre. Rezultati su ukazali na srednje povećanje izloženosti pirfenidonu od 60% nakon primjene jednokratne doze pirfenidona od 801 mg (3 × 1 kapsula od 267 mg) u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Pirfenidon stoga treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre i takve bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova toksičnosti, osobito ako istodobno uzimaju poznati inhibitor CYP1A2 (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Pirfenidon je kontraindiciran kod teškog oštećenja funkcije jetre i u bolesnika u terminalnoj fazi jetrene bolesti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici pirfenidona u ispitanika s blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s ispitanicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Ishodišni spoj se prvenstveno metabolizira u 5-karboksi-pirfenidon. Srednje vrijednosti (standardno odstupanje, SD) $AUC_{0-\infty}$ za 5-karboksi-pirfenidon bile su značajno više u skupinama s umjerenim ($p=0,009$) i teškim ($p<0,0001$) oštećenjem funkcije bubrega nego u skupini s normalnom bubrežnom funkcijom; 100 (26,3) mg•h/l odnosno 168 (67,4) mg•h/l u usporedbi s 28,7 (4,99) mg•h/l.

Skupina prema oštećenju bubrega	Statistika	$AUC_{0-\infty}$ (mg•h/l)	
		Pirfenidon	5-karboksi-pirfenidon
Normalna funkcija n = 6	Srednja vrijednost (SD) Medijan (25.–75.)	42,6 (17,9) 42,0 (33,1–55,6)	28,7 (4,99) 30,8 (24,1–32,1)
Blago oštećenje n = 6	Srednja vrijednost (SD) Medijan (25.–75.)	59,1 (21,5) 51,6 (43,7–80,3)	49,3 ^a (14,6) 43,0 (38,8–56,8)
Umjereno oštećenje n = 6	Srednja vrijednost (SD) Medijan (25.–75.)	63,5 (19,5) 66,7 (47,7–76,7)	100 ^b (26,3) 96,3 (75,2–123)
Teško oštećenje n = 6	Srednja vrijednost (SD) Medijan (25.–75.)	46,7 (10,9) 49,4 (40,7–55,8)	168 ^c (67,4) 150 (123–248)

$AUC_{0-\infty}$ = površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme od nulte točke do beskonačnosti

^a p-vrijednost naspram normalne funkcije = 1,00 (usporedba parova uz Bonferronijevu korekciju)

^b p-vrijednost naspram normalne funkcije = 0,009 (usporedba parova uz Bonferronijevu korekciju)

^c p-vrijednost naspram normalne funkcije < 0,0001 (usporedba parova uz Bonferronijevu korekciju)

Izloženost 5-karboksi-pirfenidonu povećava se 3,5 puta ili više u bolesnika s umjerenim oštećenjem

funkcije bubrega. Ne može se isključiti klinički značajna farmakodinamička aktivnost metabolita u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega koji se liječe pirfenidonom nije potrebno prilagođavati dozu. Pirfenidon je potrebno primjenjivati uz oprez kod bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Primjena pirfenidona kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) ili bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti koja zahtijeva dijalizu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Populacijske farmakokinetičke analize podataka iz 4 ispitivanja provedena u zdravih osoba ili osoba s oštećenjem funkcije bubrega i jednog ispitivanja provedenog u bolesnika s IPF-om nisu pokazale klinički značajan utjecaj dobi, spola ni tjelesne veličine na farmakokinetiku pirfenidona.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza primijećena su povećanja težine jetre u miševa, štakora i pasa, koja su često bila praćena centrolobularnom hipertrofijom jetre. Primijećeno je da se te promjene povlače nakon prekida liječenja. U ispitivanjima kancerogenosti primijećena je povećana incidencija tumora jetre u štakora i miševa. Ti nalazi na jetri u skladu su s indukcijom jetrenih mikrosomskih enzima, ali taj učinak nije primijećen u bolesnika koji primaju pirfenidon. Ti se nalazi ne smatraju značajnima za ljude.

Statistički značajan porast tumora uterusa primijećen je u ženki štakora kojima je primjenjivana doza od 1500 mg/kg/dan , koja je 37 puta veća od doze za ljude od 2403 mg/dan . Ispitivanja mehanizma nastanka ovih tumora pokazala su da tumori uterusa vjerojatno nastaju zbog kronične neravnoteže spolnih hormona pod utjecajem dopamina, a koja u štakora uključuje endokrini mehanizam specifičan za vrstu koji ne postoji u ljudi.

Toksikološka ispitivanja utjecaja na reprodukciju nisu pokazala neželjene učinke na plodnost mužjaka i ženki niti na postnatalni razvoj mladunčadi štakora, a nisu primijećeni ni znakovi teratogenosti u štakora (1000 mg/kg/dan) ni kunića (300 mg/kg/dan). U životinja, pirfenidon i/ili njegovi metaboliti prolaze kroz placentu i mogu se kumulirati u amnionskoj tekućini. Pri visokim su dozama ($\geq 450 \text{ mg/kg/dan}$) u štakora zabilježeni produženje estrusnog ciklusa i visoka incidencija nepravilnih ciklusa. Pri visokim je dozama ($\geq 1000 \text{ mg/kg/dan}$) u štakora došlo do produženja gestacije i smanjenja sposobnosti preživljenja ploda. Ispitivanja na ženkama štakora u laktaciji pokazuju da se pirfenidon i/ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeku, pri čemu može doći do kumulacije pirfenidona i/ili njegovih metabolita u mlijeku.

Pirfenidon nije pokazao nikakvu mutagenu ni genotoksičnu aktivnost u standardnom nizu testova, a nije pokazao mutagenost ni kada se testirao uz izlaganje UV svjetlosti. Kada se testirao uz izlaganje UV svjetlosti, pirfenidon je bio pozitivan u fotoklastogenom testu na kulturi plućnih stanica kineskog hrčka.

Nakon peroralne primjene pirfenidona i uz izlaganje UVA/UVB svjetlosti, u zamoraca su primijećeni fototoksičnost i iritacija. Težina fototoksičnih lezija umanjena je primjenom krema za zaštitu od sunca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza
karmelozanatrij, umrežena
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

magnezijev stearat

Film ovojnica

titanijev dioksid (E171)

makrogol

talk

poli(vinilni) alkohol

Tableta od 267 mg

željezov oksid, žuti (E172)

Tableta od 801 mg

željezov oksid, crveni (E172)

željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Neprozirni PVC – aluminijski blisteri (perforirani ili ne) ili

Neprozirni PVC/Aclar (PCTFE) – aluminijski blisteri (perforirani ili ne)

267 mg filmom obložene tablete

Pakiranja od 63 i 252 filmom obložene tablete

Višestruko pakiranje koje sadrži 63 filmom obložene tablete (1 pakiranje koje sadrži 1 blister s 21 i 1 pakiranje koje sadrži 2 blistera s 21 filmom obloženom tabletom)

Višestruko pakiranje koje sadrži 252 filmom obložene tablete (3 pakiranja, od kojih svako sadrži 4 blistera s 21 filmom obloženom tabletom)

801 mg filmom obložene tablete

Pakiranja od 84 i 252 filmom obložene tablete

Višestruko pakiranje koje sadrži 252 filmom obložene tablete (3 pakiranja, od kojih svako sadrži 4 blistera s 21 filmom obloženom tabletom)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130, Dolni Mecholupy, 102 37 Prag 10

Česka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pirfenidon Zentiva 267 mg filmom obložene tablete: HR-H-049495682

Pirfenidon Zentiva 801 mg filmom obložene tablete: HR-H-744772269

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 06.05.2022.

Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10.09.2025.