SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Pirfenidon Zentiva®, 267 mg, film tablete
Pirfenidon Zentiva®, 801 mg, film tablete

INN: pirfenidon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Pirfenidon Zentiva, 267 mg, film tablete:
Jedna film tableta sadrži 267 mg pirfenidona.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: jedna tableta sadrži približno 40 mg laktoze.

Pirfenidon Zentiva, 801 mg, film tablete:
Jedna film tableta sadrži 801 mg pirfenidona.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: jedna tableta sadrži približno 120 mg laktoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Pirfenidon Zentiva, 267 mg, film tablete: žute, duguljaste, bikonveksne film tablete sa utisnutom oznakom „267" na jednoj strani, dimenzija približno 13,2 × 6,5 mm.

Pirfenidon Zentiva, 801 mg, film tablete: braon, duguljaste, bikonveksne film tablete sa utisnutom oznakom „801" na jednoj strani, dimenzija približno 20,1 × 9,3 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Pirfenidon Zentiva je indikovan kod odraslih osoba za terapiju idiopatske plućne fibroze (IPF).

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju lekom Pirfenidon Zentiva treba da započne i nadgleda lekar specijalista koji ima iskustva u dijagnostikovanju i terapiji IPF.

Doziranje

Odrasli
Na početku terapije, dozu je potrebno titrirati u periodu od 14 dana do preporučene dnevne doze od 2403 mg/dan na sledeći način:

- Od 1. do 7. dana: doza od 267 mg, primenjena tri puta dnevno (801 mg/dan)
- Od 8. do 14. dana: doza od 534 mg, primenjena tri puta dnevno (1602 mg/dan)
- Od 15. dana nadalje: doza od 801 mg, primenjena tri puta dnevno (2403 mg/dan).

Preporučena dnevna doza održavanja leka Pirfenidon Zentiva je 801 mg tri puta dnevno sa hranom, što čini ukupnu dozu od 2403 mg/dan.

Ni za jednog pacijenta se ne preporučuju doze veće od 2403 mg/dan (videti odeljak 4.9).

Pacijenti koji propuste terapiju lekom Pirfenidon Zentiva tokom 14 uzastopnih dana ili duže, treba ponovo da započnu terapiju primenom inicijalnog režima dvonedeljne titracije do preporučene dnevne doze.

Kod privremenog prekida terapije kraćeg od 14 uzastopnih dana, terapija se može nastaviti prethodnom preporučenom dnevnom dozom bez titracije.

Prilagođavanje doze i ostale mere za bezbednu upotrebu
Gastrointestinalne smetnje: Pacijente koji ne podnose terapiju zbog gastrointestinalnih neželjenih dejstava treba podsetiti da lek uzimaju sa hranom. Ukoliko se simptomi nastave, doza pirfenidona može se smanjiti na 267–534 mg, dva do tri puta na dan sa hranom, uz ponovno postepeno povećanje do preporučene dnevne doze prema podnošljivosti. Ukoliko se simptomi nastave, pacijentima se može savetovati da privremeno prekinu terapiju na jednu do dve nedelje dok se simptomi ne povuku.

Fotosenzitivna reakcija ili osip: Pacijente kod kojih se jave blaga do umerena fotosenzitivna reakcija ili osip potrebno je podsetiti da svakog dana koriste sredstvo za zaštitu od sunca i da izbegavaju izlaganje suncu (videti odeljak 4.4). Doza pirfenidona može se smanjiti na 801 mg svakog dana (267 mg tri puta na dan). Ukoliko osip potraje duže od 7 dana, upotrebu leka Pirfenidon Zentiva treba obustaviti na 15 dana, uz ponovno postepeno povećanje do preporučene dnevne doze na isti način kao i tokom perioda postepenog povećavanja doze.

Pacijente kod kojih se jave teška fotosenzitivna reakcija ili osip treba uputiti da prekinu upotrebu leka i da potraže savet lekara (videti odeljak 4.4). Kada se osip povuče, može se ponovno započeti primena leka Pirfenidon Zentiva, uz ponovno postepeno povećanje do preporučene dnevne doze, prema odluci lekara.

Funkcija jetre: U slučaju značajnog povećanja vrednosti alanin i/ili aspartat aminotransferaze (ALT/AST), sa ili bez povećanja vrednosti bilirubina, dozu pirfenidona treba prilagoditi ili prekinuti terapiju prema smernicama navedenim u odeljku 4.4.

Posebne populacije

Starije osobe
Za pacijente od 65 godina i starije nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2.).

Oštećenje funkcije jetre
Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (tj. stadijuma A i B prema *Child-Pugh* klasifikaciji). Međutim, pošto bi kod nekih pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre koncentracija pirfenidona u plazmi mogla da bude povećana, kod lečenja takvih pacijenata lekom Pirfenidon Zentiva potreban je oprez. Terapiju lekom Pirfenidon Zentiva ne treba primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ili u terminalnoj fazi bolesti jetre (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega. Lek Pirfenidon Zentiva je potrebno primenjivati uz oprez kod pacijenata sa umerenim (klirens kreatinina 30-50 mL/min) oštećenjem funkcije bubrega. Lek Pirfenidon Zentiva ne sme se primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min) ili u terminalnoj fazi bolesti bubrega zbog koje je neophodna dijaliza (videti odeljke 4.3 i 5.2).

Pedijatrijska populacija
Nema relevantne primene leka Pirfenidon Zentiva u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju IPF.

Način primene

Lek Pirfenidon Zentiva je namenjen za oralnu primenu. Tablete treba progutati cele sa vodom i uzimati sa hranom kako bi se smanjila mogućnost pojave mučnine i vrtoglavice (videti odeljke 4.8 i 5.2).

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- Anamneza angioedema povezanog sa primenom pirfenidona (videti odeljak 4.4)
- Istovremena primena fluvoksamina (videti odeljak 4.5)
- Teško oštećenje funkcije jetre ili terminalna faza bolesti jetre (videti odeljke 4.2 i 4.4)
- Teško oštećenje funkcije bubrega (CL_{Cr} <30 mL/min) ili terminalna faza bolesti bubrega zbog koje je neophodna dijaliza (videti odeljke 4.2 i 5.2)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Funkcija jetre

Kod pacijenata lečenih lekom Pirfenidon Zentiva često su prijavljene povećane vrednosti transaminaza. Pre započinjanja terapije lekom Pirfenidon Zentiva potrebno je uraditi testove funkcije jetre (ALT, AST i bilirubin) i nakon toga svakog meseca tokom prvih 6 meseci, a zatim na svaka 3 meseca (videti odeljak 4.8).

Ako se kod pacijenta nakon započinjanja terapije lekom Pirfenidon Zentiva povećaju vrednosti aminotransferaza od > 3 do < 5 x GGN bez povećanja vrednosti bilirubina i bez znakova ili simptoma oštećenja jetre izazvanog lekom, treba isključiti druge uzroke i pažljivo pratiti pacijenta. Treba razmotriti prekid primene drugih lekova povezanih sa toksičnim delovanjem na jetru. Ako je to klinički opravdano, dozu leka Pirfenidon Zentiva treba smanjiti ili privremeno prekinuti terapiju. Kada rezultati testova funkcije jetre budu opet u normalnim granicama, lek Pirfenidon Zentiva se može ponovno uvesti u terapiju, uz postupno povećavanje doze do preporučene dnevne doze, ako je pacijent podnosi.

Oštećenje jetre izazvano lekom

Povremeno su povećane vrednosti AST i ALT bile povezane sa istovremenim povećanjem vrednosti bilirubina. Nakon stavljanja leka u promet prijavljeni su slučajevi teškog oštećenja jetre izazvanog lekom, uključujući izolovane slučajeve sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8).

Uz preporučeno redovno praćenje testova funkcije jetre, dodatno je potrebno odmah sprovesti kliničku procenu i testove funkcije jetre kod pacijenata koji prijave simptome koji mogu ukazivati na oštećenje jetre, uključujući umor, anoreksiju, nelagodnost u gornjem desnom delu abdomena, tamnu mokraću ili žuticu.

Ako se kod pacijenta javi povećanje vrednosti aminotransferaza > 3 do < 5 x GGN zajedno sa pojavom hiperbilirubinemije ili kliničkim znakovima ili simptomima koji upućuju na oštećenje jetre, lečenje lekom Pirfenidon Zentiva treba trajno prekinuti i ne sme se ponovno uvoditi.

Ako se kod pacijenta javi povećanje vrednosti aminotransferaza ≥ 5 x GGN lečenje lekom Pirfenidon Zentiva treba trajno prekinuti i ne sme se ponovno uvoditi.

Oštećenje funkcije jetre
Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (tj. stadijum B prema *Child-Pugh* klasifikaciji), izloženost pirfenidonu bila je povećana za 60%. Lek Pirfenidon Zentiva treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa već postojećim blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (tj. stadijuma A i B prema *Child-Pugh* klasifikaciji) jer postoji mogućnost povećane izloženosti pirfenidonu. Kod pacijenata treba pažljivo pratiti pojavu simptoma toksičnosti, naročito ako istovremeno uzimaju poznati inhibitor CYP1A2 (videti odeljke 4.5 i 5.2). Primena leka Pirfenidon Zentiva nije ispitana kod osoba sa teškim oštećenjem funkcije jetre i zbog toga se lek Pirfenidon Zentiva ne sme koristiti kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3).

Fotosenzitivna reakcija i osip

Izlaganje direktnoj sunčevoj svetlosti (uključujući lampe za sunčanje) treba izbegavati ili svesti na minimum tokom terapije lekom Pirfenidon Zentiva. Pacijente treba uputiti da svakodnevno koriste sredstva za zaštitu od sunca, da nose odeću koja ih štiti od izloženosti suncu i da izbegavaju druge lekove za koje se zna da izazivaju fotosenzitivnost. Pacijente treba uputiti da svom lekaru prijave svaku pojavu simptoma fotosenzitivne reakcije ili osipa. Teške fotosenzitivne reakcije su povremene. U slučaju blage do teške fotosenzitivne reakcije ili osipa može biti potrebno prilagođavanje doze ili privremeni prekid terapije (videti odeljak 4.2).

Teške kožne reakcije

Kod primene leka Pirfenidon Zentiva nakon njegovog stavljanja u promet prijavljeni su slučajevi *Stevens-Johnsonov*-og sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (engl. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) i reakcije na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koji mogu biti opasni po život ili sa smrtnim ishodom. U slučaju pojave znakova i simptoma koji upućuju na te reakcije potrebno je odmah obustaviti primenu leka Pirfenidon Zentiva. Ako pacijent razvije SJS, TEN ili DRESS tokom primene leka Pirfenidon Zentiva, lečenje tim lekom ne sme se ponovno započeti i mora se trajno obustaviti.

Angioedem/anafilaksa

Nakon stavljanja leka Pirfenidon Zentiva u promet prijavljena je pojava angioedema (ponekad teškog) poput oticanja lica, usana odnosno jezika koji mogu biti praćeni otežanim disanjem ili zviždanjem u plućima. Osim toga, prijavljene su i anafilaktičke reakcije. Stoga pacijenti kod kojih se jave znaci ili simptomi angioedema ili teških alergijskih reakcija nakon primene leka Pirfenidon Zentiva odmah moraju prekinuti terapiju. Pacijenti sa angioedemom ili teškim alergijskim reakcijama zbrinjavaju se u skladu sa standardom zdravstvene nege. Lek Pirfenidon Zentiva se ne sme koristiti kod pacijenata sa anamnezom angioedema ili preosetljivosti povezane sa primenom leka Pirfenidon Zentiva (videti odeljak 4.3).

Vrtoglavica

Kod pacijenata koji uzimaju lek Pirfenidon Zentiva prijavljena je vrtoglavica. Stoga pacijenti treba da znaju kako reaguju na lek pre nego što započnu aktivnosti koje zahtevaju koncentraciju ili koordinaciju (videti odeljak 4.7). Kod većine pacijenata kojima se u kliničkim studijama javila vrtoglavica, ona se javila samo jednom i u većini slučajeva je prolazila sama od sebe, sa medijanom trajanja od 22 dana. Ako se vrtoglavica ne poboljša ili ako se pogorša, može biti potrebno prilagođavanje doze ili čak prekid terapije lekom Pirfenidon Zentiva.

Umor

Kod pacijenata koji uzimaju lek Pirfenidon Zentiva prijavljen je umor. Stoga pacijenti treba da znaju kako reaguju na lek pre nego što započnu aktivnosti koje zahtevaju koncentraciju ili koordinaciju (videti odeljak 4.7).

Gubitak telesne mase

Gubitak telesne mase zabeležen je kod pacijenata koji su lečeni lekom Pirfenidon Zentiva (videti odeljak 4.8). Potrebno je da lekari prate telesnu masu pacijenta i, ako je gubitak telesne mase klinički značajan, pacijente je potrebno podstaći na povećani unos kalorija.

Hiponatremija

Kod pacijenata lečenih lekom Pirfenidon Zentiva prijavljena je hiponatremija (videti odeljak 4.8). S obzirom na to da simptomi hiponatremije mogu biti nejasni i prikriveni istovremenom prisutnošću drugih bolesti, preporučuje se redovno praćenje relevantnih laboratorijskih parametara, posebno ako su prisutni znakovi i simptomi koji ukazuju na to, kao što su mučnina, glavobolja ili vrtoglavica.

Natrijum

Lek Pirfenidon Zentiva sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, odnosno suštinski je "bez natrijuma".

Laktoza

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju da uzimaju ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

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

Konzumiranje soka od grejpfruta povezano je sa inhibicijom CYP1A2 i zato ga treba izbegavati tokom lečenja pirfenidonom.

Fluvoksamin i inhibitori CYP1A2

Tokom faze 1 ispitivanja, istovremena primena leka Pirfenidon Zentiva i fluvoksamina (snažnog inhibitora CYP1A2, sa inhibirajućim efektom na druge CYP izoenzime [CYP2C9, 2C19 i 2D6]) rezultovala je četvorostrukim povećanjem izloženosti pirfenidonu kod nepušača.

Lek Pirfenidon Zentiva je kontraindikovan kod pacijenata koji istovremeno koriste fluvoksamin (videti odeljak 4.3). Sa uzimanjem fluvoksamina treba prekinuti pre započinjanja terapije lekom Pirfenidon Zentiva i izbegavati njegovu primenu tokom terapije lekom Pirfenidon Zentiva zbog sniženog klirensa pirfenidona. Tokom terapije pirfenidonom treba izbegavati druge lekove 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 CYP1A2 inhibitori (npr. enoksacin) mogu da povećaju izlaganje pirfenidonu približno 2 do 4 puta. Ako je istovremena upotreba leka Pirfenidon Zentiva sa snažnim i selektivnim CYP1A2 inhibitorima neizbežna, dozu leka Pirfenidon Zentiva potrebno je smanjiti na 801 mg dnevno (267 mg tri puta dnevno). Pacijente treba pažljivo pratiti zbog pojave neželjenih reakcija povezanih sa terapijom lekom Pirfenidon Zentiva. Ako je potrebno, primenu leka Pirfenidon Zentiva treba prekinuti (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Istovremena primena leka Pirfenidon Zentiva sa 750 mg ciprofloksacina (umereni CYP1A2 inhibitor) povećala je izloženost pirfenidonu za 81%. Ako je primena ciprofloksacina u dozi od 750 mg dva puta dnevno neizbežna, dozu pirfenidona treba smanjiti na 1602 mg dnevno (534 mg tri puta dnevno). Lek Pirfenidon Zentiva treba primenjivati oprezno kada se ciprofloksacin primenjuje u dozi od 250 mg ili 500 mg jednom ili dva puta dnevno.

Lek Pirfenidon Zentiva treba primenjivati oprezno kod pacijenata koji su na terapiji drugim umerenim inhibitorima CYP1A2 (npr. amjodaron, propafenon).

Potreban je poseban oprez i ako se istovremeno sa inhibitorima CYP1A2 koriste snažni inhibitori jednog ili više drugih izoenzima CYP uključenih u metabolizam pirfenidona, kao što su CYP2C9 (npr. amjodaron, flukonazol), 2C19 (npr. hloramfenikol) i 2D6 (npr. fluoksetin, paroksetin).

Pušenje cigareta i induktori CYP1A2

U fazi 1 ispitivanja interakcija procenjivan je efekat pušenja (induktor CYP1A2) na farmakokinetiku pirfenidona. Izloženost pirfenidonu kod pušača iznosila je 50% izloženosti uočene kod nepušača. Pušenje može indukovati proizvodnju enzima jetre i time povećati klirens leka i smanjiti izloženost leku. Istovremenu upotrebu snažnih induktora CYP1A2, uključujući pušenje, treba izbegavati tokom terapije lekom Pirfenidon Zentiva, s obzirom na primećenu povezanost između pušenja cigareta i njegove sposobnosti da indukuje CYP1A2. Pacijente treba podstaći da prestanu da koriste jake induktore CYP1A2 i da prestanu da puše pre i za vreme terapije pirfenidonom.

U slučaju umerenih induktora CYP1A2 (npr. omeprazol), istovremena upotreba može teoretski imati za posledicu smanjenje koncentracije pirfenidona u plazmi.

Istovremena primena lekova koji mogu delovati kao snažni induktori CYP1A2 i drugih izoenzima CYP uključenih u metabolizam pirfenidona (npr. rifampicin) može imati za posledicu značajno smanjenje koncentracije pirfenidona u plazmi. Ove lekove treba izbegavati kad god je to moguće.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primeni leka Pirfenidon Zentiva kod trudnica.
Kod životinja pirfenidon i/ili njegovi metaboliti prolaze kroz placentu i mogu se akumulirati u amnionskoj tečnosti.

Pri primeni visokih doza (≥1000 mg/kg/dan) kod pacova je primećeno produženje gestacije i smanjenje vijabilnosti fetusa.
Kao mera predostrožnosti savetuje se izbegavanje primene leka Pirfenidon Zentiva tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se pirfenidon ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Postojeći farmakokinetički podaci o ispitivanjima na životinjama pokazuju da se pirfenidon i/ili njegovi metaboliti izlučuju u mleko i da se u njemu akumuliraju (videti odeljak 5.3). Rizik za dojeno odojče ne može se isključiti.

Mora se doneti odluka da li će se prekinuti dojenje ili terapija lekom Pirfenidon Zentiva, uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije lekom Pirfenidon Zentiva za majku.

Plodnost

Tokom pretkliničkih ispitivanja nisu primećeni neželjeni efekti na plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Pirfenidon Zentiva može izazvati vrtoglavicu i umor koji mogu imati umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama i zbog toga je potrebno da pacijenti budu oprezni kada upravljaju vozilima ili rukuju mašinama ukoliko se kod njih jave ovi simptomi.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljene neželjene reakcije tokom kliničkog ispitivanja primene leka Pirfenidon Zentiva u dozi od 2403 mg dnevno u poređenju sa placebom bile su mučnina (32,4% prema 12,2%), osip (26,2% prema 7,7%),
dijareja (18,8% prema 14,4%), umor (18,5% prema 10,4%), dispepsija (16,1% prema 5,0%), smanjen apetit (20,7% prema 8,0%), glavobolja (10,1% prema 7,7%) i fotosenzitivna reakcija (9,3% prema 1,1%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Bezbednost leka Pirfenidon Zentiva procenjivana je u kliničkim ispitivanjima koja su obuhvatila 1650 dobrovoljaca i pacijenata. U otvorenim studijama ispitivano je preko 170 pacijenata u periodu od više od pet godina, a neki i do 10 godina.

U tabeli 1 prikazane su neželjene reakcije prijavljene sa učestalošću od ≥2% kod 623 pacijenta koji su primali lek Pirfenidon Zentiva u preporučenoj dozi od 2403 mg dnevno tokom tri pivotalne studije faze 3. Neželjene reakcije nakon stavljanja leka u promet takođe su navedene u Tabeli 1. Neželjene reakcije su navedene prema klasi sistema organa (engl. *System Organ Class,* (SOC)) i u okviru svake grupe učestalosti [veoma često (≥1/10), često (≥1/100 do <1/10), povremeno (≥1/1000 do <1/100), retko (≥1/10000 do <1/1000), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)] navedene su prema opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Tabela 1 Neželjene reakcije prema klasifikaciji sistema organa (SOC) i učestalosti prema MedDRA definiciji	
Infekcije i infestacije	
Veoma često	Infekcije gornjeg respiratornog trakta
Često	Infekcije urinarnog trakta
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Povremeno	Agranulocitoza[1]
Poremećaji imunskog sistema	
Povremeno	Angioedem[1]
Nepoznata učestalost	Anafilaksa[1]
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Veoma često	Smanjena telesna masa; smanjen apetit
Povremeno	Hiponatremija[1]
Psihijatrijski poremećaji	
Veoma često	Insomnija
Poremećaji nervnog sistema	
Veoma često	Glavobolja, vrtoglavica
Često	Somnolencija; disgeuzija; letargija
Vaskularni poremećaji	
Često	Naleti vrućine
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Veoma često	Dispneja; kašalj
Često	Produktivni kašalj
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma često	Dispepsija; mučnina; dijareja; gastroezofagealna refluksna bolest; povraćanje; konstipacija

Često	Abdominalna distenzija; nelagodnost u abdomenu; bolovi u abdomenu; bolovi u gornjem delu abdomena; neprijatan osećaj u želucu; gastritis; flatulencija
Hepatobilijarni poremećaji	
Često	Povećana vrednost ALT; povećana vrednost AST; povećana vrednost gama-glutamil-transferaze
Povremeno	Povećana vrednost ukupnog bilirubina u serumu u kombinaciji sa povećanim vrednostima ALT i AST[1]; oštećenje jetre izazvano lekom[2]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Veoma često	Osip
Često	Fotosenzitivna reakcija; pruritus; eritem; suva koža; eritematozni osip; makulozni osip; pruritički osip
Nepoznata učestalost	*Stevens-Johnson*-ov sindrom[1], toksična epidermalna nekroliza[1], reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)[1]
Poremećaji mišićno-koštanog sistema, i vezivnog tkiva	
Veoma često	Artralgija
Često	Mijalgija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Veoma često	Umor
Često	Astenija; bol u grudima koji nije srčanog porekla
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Često	Opekotine od sunca

1. Ustanovljeno tokom praćenja nakon stavljanja leka u promet (videti odeljak 4.4)
2. Tokom praćenja nakon stavljanja leka u promet utvrđeni su slučajevi teškog oštećenja jetre izazvanog lekom, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (videti odeljke 4.3, 4.4).

U analizama objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja kod IPF prilagođenih za izloženost potvrđeno je da je profil bezbednosti i podnošljivosti leka Pirfenidon Zentiva kod pacijenata sa IPF kojima je bolest uznapredovala (n=366) u skladu sa onim utvrđenim kod pacijenata sa IPF kojima bolest nije uznapredovala (n=942).

Opis odabranih neželjenih reakcija

Smanjen apetit
Tokom pivotalnih kliničkih ispitivanja slučajevi smanjenog apetita mogli su se lako zbrinuti i generalno nisu bili povezani sa značajnim posledicama. Slučajevi smanjenog apetita su povremeno bili povezani sa značajnim gubitkom telesne mase i zahtevali su medicinsku intervenciju.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Klinička iskustva sa predoziranjem su ograničena. Višestruke doze pirfenidona do ukupne doze od 4806 mg/dan primenjivane su u obliku šest kapsula od 267 mg tri puta dnevno zdravim odraslim dobrovoljcima, uz postupno povećanje doze tokom 12 dana. Neželjene reakcije su bile blage, prolazne i u skladu sa najčešće prijavljivanim neželjenim reakcijama za pirfenidon.

U slučaju sumnje na predoziranje, potrebno je obezbediti dodatnu medicinsku negu uključujući praćenje vitalnih znakova i pažljivo posmatranje kliničkog stanja pacijenta.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivna sredstva; ostali imunosupresivi

ATC šifra: L04AX05

Mehanizam delovanja pirfenidona još nije u potpunosti utvrđen. Ipak, postojeći podaci ukazuju na to da pirfenidon ima antifibrozirajuća i antiinflamatorna svojstva u različitim *in vitro* sistemima i životinjskim modelima plućne fibroze (bleomicinom i transplantacijom indukovana fibroza).

IPF je hronična fibrozirajuća i inflamatorna bolest pluća na koju utiču sinteza i otpuštanje proinflamatornih citokina, uključujući faktor nekroze tumora-alfa (engl. *tumour necrosis factor-alpha*, TNF-α) i interleukin-1-beta (IL-1β), a pokazalo se da pirfenidon smanjuje nagomilavanje zapaljenskih ćelija kao odgovor na različite stimulanse.

Pirfenidon smanjuje proliferaciju fibroblasta, stvaranje proteina povezanih sa fibrozom, stvaranje citokina i povećanu biosintezu i akumulaciju ekstracelularnog 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).

<u>Klinička efikasnost</u>

Klinička efikasnost pirfenidona ispitivana je u četiri multicentrične, randomizovane, dvostruko slepe, placebom kontrolisane studije faze 3 kod pacijenata sa IPF. Tri od tih studija faze 3 (PIPF-004, PIPF-006 i PIPF-016) bile su multinacionalne, a jedna (SP3) je sprovedena u Japanu.

U studijama PIPF-004 i PIPF-006 upoređivana je terapija pirfenidonom u dozi od 2403 mg/dan sa placebom. Obe studije su bile gotovo identično dizajnirane, uz nekoliko izuzetaka, uključujući grupu ispitanika u PIPF-004, koja je primala srednju dozu leka (1197 mg/dan). U obe studije terapija je primenjivana tri puta dnevno tokom najmanje 72 nedelje. Primarni parametar praćenja u obe studije bila je promena procenta predviđenog forsiranog vitalnog kapaciteta (engl. *forced vital capacity*, FVC) od početka ispitivanja do 72. nedelje terapije. U objedinjenoj populaciji ispitanika iz studija PIPF-004 i PIPF-006 lečenih dozom od 2403 mg/dan, koja je obuhvatala ukupno 692 pacijenta, medijana početnog procenta predviđenog FVC iznosila je 73,9% u grupi lečenoj pirfenidonom odnosno 72,0% u grupi koja je primala placebo (raspon: 50-123% odnosno 48-138%), dok je medijana početnog procenta predviđenog difuzionog kapaciteta za ugnjen-monoksid (engl. *Carbon Monoxide Diffusing Capacity*, DL_{CO}) iznosila 45,1% u grupi lečenoj pirfenidonom odnosno 45,6% u grupi koja je primala placebo (raspon: 25-81% odnosno 21-94%). U studiji PIPF-004 2,4% pacijenata lečenih pirfenidonom i 2,1% pacijenata koji su primali placebo imalo je procenat predviđenog FVC manji od 50% i/ili procenat predviđenog DL_{CO} manji od 35% na početku ispitivanja. U studiji PIPF-006 1,0% pacijenata lečenih pirfenidonom i 1,4% pacijenata koji su primali placebo imalo je procenat predviđenog FVC manji od 50% i/ili procenat predviđenog DL_{CO} manji od 35% na početku ispitivanja.

U studiji PIPF-004 pad procenta predviđenog FVC od početka ispitivanja do 72. nedelje terapije bio je značajno niži kod pacijenata koji su primali pirfenidon (N=174) u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo (N=174, p=0,001, rang ANCOVA). Terapija pirfenidonom je značajno smanjila pad procenta predviđenog FVC od početnih vrednosti u 24. nedelji (p=0,014), 36. nedelji (p<0,001), 48. nedelji (p<0,001) i 60. nedelji (p<0,001). U 72. nedelji, pad procenta predviđenog FVC ≥10% u odnosu na početne vrednosti (granična vrednost koja ukazuje na rizik od smrti zbog IPF) primećen je kod 20% pacijenata koji su primali pirfenidon, u poređenju sa 35% pacijenata koji su primali placebo (Tabela 2).

Tabela 2 Kategorijska procena promene procenta predviđenog FVC od početka ispitivanja do 72. nedelje terapije u studiji 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 (promena FVC od >0%)	42 (24%)	24 (14%)

Iako nije bilo razlike između pacijenata koji su primali pirfenidon u poređenju sa placebom u pogledu promene pređene udaljenosti tokom šestominutnog testa hodanja (engl. *six-minute walk test*, 6MWT) od početnih vrednosti do onih izmerenih u 72. nedelji terapije prema unapred definisanom rangu ANCOVA, *ad hoc* analiza pokazala je da se kod 37% pacijenata koji su primali pirfenidon udaljenost tokom 6MWT smanjila za ≥50 m, u poređenju sa 47% pacijenata koji su primali placebo u studiji PIPF-004.

U studiji PIPF-006 terapija pirfenidonom (N=171) nije smanjila pad procenta predviđenog FVC od početnih vrednosti do vrednosti izmerenih u 72. nedelji terapije u poređenju sa placebom (N=173, p=0,501). Ipak, terapija lekom Pirfenidon Zentiva smanjila je pad procenta predviđenog FVC od onih izmerenih u 24. nedelji (p<0,001), 36. nedelji (p=0,011) i 48. nedelji (p=0,005). U 72. nedelji, pad FVC za ≥10% je primećen kod 23% pacijenata koji su primali pirfenidon i 27% pacijenata koji su primali placebo (Tabela 3).

Tabela 3 Kategorijska procena promene procenta predviđenog FVC od početka ispitivanja do 72. nedelje terapije u studiji PIPF-006

	Pirfenidon 2403 mg/dan (N = 171)	**Placebo (N = 173)**
Pad za ≥10% ili smrt ili transplantacija pluća	39 (23%)	46 (27%)
Pad manji od 10%	88 (52%)	89 (51%)
Bez pada (promena FVC >0%)	44 (26%)	38 (22%)

U studiji PIPF-006 smanjenje udaljenosti pređene tokom 6MWT testa, od početnih vrednosti do vrednosti izmerenih u 72. nedelji, bilo je značajno manje u poređenju sa placebom (p<0,001; rang ANCOVA). Osim toga, u *ad hoc* analizi kod 33% pacijenata koji su primali pirfenidon utvrđen je pad udaljenosti pređene tokom 6MWT testa za ≥50 m u poređenju sa 47% pacijenata koji su primali placebo u studiji PIPF-006.

U analizi objredinjenih podataka o preživljavanju iz studija PIPF-004 i PIPF-006, stopa mortaliteta u grupi koja je primala pirfenidon u dozi od 2403 mg/dan iznosila je 7,8%, dok je u grupi koja je primala placebo iznosila 9,8% (HR 0,77 [95% CI, 0,47–1,28]).

U studiji PIPF-016 upoređena je terapija pirfenidonom u dozi od 2403 mg/dan sa placebom. Terapija je primenjivana tri puta dnevno tokom 52 nedelje. Primarni parametar praćenja bila je promena procenta predviđenog FVC od početka ispitivanja do 52. nedelje terapije. Kod ukupno 555 pacijenata, medijana početne vrednosti procenta predviđenog FVC iznosila je 68% (raspon: 48–91%), a $\%DL_{CO}$ (difuzioni kapacitet za ugljen-monoksid) 42% (raspon: 27–170%). Na početku ispitivanja, 2% pacijenata imalo je

procenat predviđenog FVC manji od 50%, dok je 21% pacijenata imalo procenat predviđenog DL_{CO} manji od 35%.

U studiji PIPF-016, pad procenta predviđenog FVC od početka ispitivanja do 52. nedelje terapije bio je značajno niži kod pacijenata koji su primali pirfenidon (N=278) u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo (N=277, p<0,000001, rang ANCOVA). Terapija pirfenidonom značajno je smanjila i pad procenta predviđenog FVC od početnih vrednosti u 13. nedelji (p<0,000001), 26. nedelji (p<0,000001) i 39. nedelji (p=0,000002). U 52. nedelji, pad procenta predviđenog FVC za ≥10% u odnosu na početne vrednosti ili smrt primećeni su kod 17% pacijenata koji su primali pirfenidon u poređenju sa 32% pacijenata koji su primali placebo (Tabela 4).

Tabela 4 Kategorijska procena promene procenta predviđenog FVC od početka ispitivanja do 52. nedelje terapije u studiji PIPF-016

	Pirfenidon 2403 mg/dan (N = 278)	**Placebo (N = 277)**
Pad za ≥10% ili smrt	46 (17%)	88 (32%)
Pad manji od 10%	169 (61%)	162 (58%)
Bez pada (promena FVC >0%)	63 (23%)	27 (10%)

U studiji PIPF-016, smanjenje pređene udaljenosti tokom 6MWT testa od početnih vrednosti do onih izmerenih u 52. nedelji bilo je značajno manje kod pacijenata koji su primali pirfenidon u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo (p=0,036; rang ANCOVA); kod 26% pacijenata koji su primali pirfenidon utvrđeno je smanjenje udaljenosti pređene tokom 6MWT testa za ≥50 m u poređenju sa 36% pacijenata koji su primali placebo.

U unapred određenoj analizi objedinjenih podataka iz studija PIPF-016, PIPF-004 i PIPF-006 u 12. mesecu, stopa mortaliteta zbog bilo kog uzroka bila je značajno niža u grupi koja je primala pirfenidon u dozi od 2403 mg/dan (3,5%, 22 od 623 pacijenta) nego u onoj koja je primala placebo (6,7%, 42 od 624 pacijenata), što je rezultovalo smanjenjem rizika od mortaliteta zbog bilo kog uzorka od 48% unutar prvih 12 meseci (HR 0,52 [95% CI; 0,31–0,87], p=0,0107; log-rang test).

U studiji sprovedenoj kod japanskih pacijenata (SP3) upoređeni su pirfenidon u dozi od 1800 mg/dan (što je uporedivo sa dozom od 2403 mg/dan u američkoj [SAD] i evropskoj populaciji iz studije PIPF-004/006 s obzirom na telesnu masu ispitanika) sa placebom (N=110, odnosno N=109). Terapija pirfenidonom značajno je smanjila srednju vrednost pada vitalnog kapaciteta (engl. *vital capacity*, VC) u 52. nedelji (primarni parametar praćenja) u poređenju sa placebom (-0,09±0,02 L prema -0,16±0,02 L, p=0,042).

Pacijenti sa IPF sa uznapredovalim oštećenjem funkcije pluća
U *post-hoc* analizama objedinjenih podataka iz studija PIPF-004, PIPF-006 i PIPF-016, u populaciji pacijenata sa uznapredovalim IPF (n = 170) koji su na početku ispitivanja imali FVC < 50% i/ili DL_{CO} < 35%, godišnji pad FVC kod pacijenata lečenih pirfenidonom (n=90) iznosio je - 150,9 mL u odnosu na - 277,6 mL kod pacijenata koji su primali placebo (n=80).

U studiji MA29957, suportivnoj, 52-nedeljnoj, multicentričnoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebom kontrolisanoj kliničkoj studiji faze IIb sprovedenoj kod pacijenata sa IPF i uznapredovalim oštećenjem funkcije pluća (DL_{CO} < 40% predviđene vrednosti) koji su bili izloženi visokom riziku od plućne hipertenzije 3. stepena, kod 89 pacijenata lečenih pirfenidonom u monoterapiji zabeležen je sličan pad FVC kao i kod pacijenata lečenih pirfenidonom u *post-hoc* analizama objedinjenih podataka iz studija faze 3 PIPF-004, PIPF-006 i PIPF-016.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja pirfenidona u svim podgrupama pedijatrijske populacije u indikaciji IPF (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Uzimanje kapsula pirfenidona sa hranom dovodi do velikog smanjenja vrednosti C_{max} (za 50%) i manjeg uticaja na vrednost PIK, u poređenju sa uzimanjem natašte. Nakon oralne primene pojedinačne doze od 801 mg u stanju sitosti kod zdravih odraslih starijih dobrovoljaca (starosti 50–66 godina), brzina resorpcije pirfenidona se smanjila, a vrednost PIK je kod pacijenata u stanju sitosti iznosila približno 80–85% vrednosti PIK primećene kod pacijenata koji su lek uzeli natašte. Bioekvivalentnost je dokazana između tablete od 801 mg i tri kapsule od 267 mg, nakon uzimanja natašte. Nakon primene u stanju sitosti, tableta od 801 mg ispunjavala je kriterijume bioekvivalentnosti na osnovu merenja PIK u poređenju sa kapsulama, 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%). Dejstvo hrane na PIK pirfenidona nakon oralne primene bilo je podudarno kod primene formulacija tableta i kapsula. U poređenju sa stanjem natašte, primena bilo koje formulacije sa hranom smanjila je vrednost C_{max} pirfenidona, s tim da je tableta pirfenidona smanjila vrednost C_{max} nešto manje (za 40%) nego kapsula perfenidona (za 50%). Primećena je smanjena učestalost neželjenih događaja (mučnine i vrtoglavice) kod pacijenata sa punim želucem u poređenju sa grupom koja je lek uzela natašte. Zbog toga se preporučuje da se lek Pirfenidon Zentiva uzima sa hranom zbog smanjenja učestalosti mučnine i vrtoglavice.

Nije utvrđena apsolutna bioraspoloživost pirfenidona kod ljudi.

Distribucija

Pirfenidon se vezuje za proteine ljudske plazme, prvenstveno za serumski albumin. Ukupna srednja vrednost vezivanja za proteine u plazmi kretala se u rasponu od 50% do 58%, pri koncentracijama zabeleženim u kliničkim studijama (1 do 100 mikrograma/mL). Nakon oralne primene srednja vrednost prividnog volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi približno 70 L, što ukazuje na umerenu distribuciju pirfenidona u tkiva.

Biotransformacija

Približno 70–80% pirfenidona metaboliše se pomoću CYP1A2, uz manji doprinos drugih CYP izoenzima, uključujući CYP2C9, 2C19, 2D6 i 2E1. Podaci dobijeni *in vitro* ukazuju na određenu farmakološki relevantnu aktivnost glavnog metabolita (5-karboksi-pirfenidona) pri koncentracijama koje su iznad najvećih koncentracija u plazmi pacijenata sa IPF. To može imati klinički značaj kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega kod kojih je povećana izloženost 5-karboksi-pirfenidonu u plazmi.

Eliminacija

Klirens pirfenidona je nakon oralne primene umereno saturabilan. U ispitivanju primene višestrukih doza različitih koncentracija kod zdravih starijih odraslih ispitanika, u kome su primenjene doze od 267 mg do 1335 mg tri puta dnevno, srednja vrednost klirensa smanjila se za približno 25% kod primene doza većih od 801 mg tri puta dnevno. Nakon primene jednokratne doze pirfenidona kod zdravih starijih odraslih ispitanika, srednja vrednost prividnog terminalnog poluvremena eliminacije iznosila je približno 2,4 sata. Oko 80% oralno uzete doze pirfenidona izlučuje se urinom tokom 24 sata od primene doze. Najveći deo pirfenidona izlučuje se u obliku metabolita 5-karboksi-pirfenidona (>95% izlučene doze), dok se manje od 1% izlučuje urinom u nepromenjenom obliku.

Posebne populacije pacijenata

Oštećenje funkcije jetre
Farmakokinetika pirfenidona i metabolita 5-karboksi-pirfenidona upoređena je kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (stadijum B prema klasifikaciji *Child-Pugh*) i ispitanika sa normalnom funkcijom jetre. Rezultati su pokazali da je došlo do srednje vrednosti povećanja izloženosti pirfenidonu od 60% nakon jednokratne primene pirfenidona u dozi od 801 mg (3 x 1 kapsula od 267 mg) kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre. Pirfenidon zato treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre i takve pacijente treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave znakova toksičnosti, posebno ako istovremeno uzimaju poznate inhibitore CYP1A2 (videti odeljke 4.2 i 4.4). Pirfenidon je kontraindikovan kod teškog oštećenja funkcije jetre ili terminalne faze bolesti jetre (videti odeljke 4.2 i 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu primećene klinički relevantne razlike u farmakokinetici pirfenidona kod ispitanika sa blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega. Pirfenidon se prvenstveno metaboliše u 5-karboksi-pirfenidon. Srednja vrednost (SD) $PIK_{0-\infty}$ 5-karboksi-pirfenidona bila je značajno veća u grupi sa umerenim ($p = 0,009$) i teškim ($p < 0,0001$) oštećenjem funkcije bubrega nego u grupi sa normalnom funkcijom bubrega; 100 (26,3) mg•h/L odnosno 168 (67,4) mg•h/L, u poređenju sa 28,7 (4,99) mg•h/L.

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

$PIK_{0-\infty}$ = površina ispod krive koncentracija-vreme od nulte tačke do beskonačnosti

[a] p-vrednost prema normalnoj funkciji = 1,00 (poređenje parova uz *Bonferroni* korekciju)

[b] p-vrednost prema normalnoj funkciji = 0,009 (poređenje parova uz *Bonferroni* korekciju)

[c] p-vrednost prema normalnoj funkciji < 0,0001 (poređenje parova uz *Bonferroni* korekciju)

Izloženost 5-karboksi-pirfenidonu povećava se 3,5 ili više puta kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Klinički relevantna farmakodinamska aktivnost metabolita kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega se ne može isključiti. Za pacijente koji primaju pirfenidon, a imaju blago oštećenje bubrega, nije potrebno prilagođavanje doze. Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega pirfenidon treba primenjivati sa oprezom. Upotreba pirfenidona je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{Cr} <30 mL/min) ili u terminalnoj fazi bolesti bubrega u kojoj je neophodna dijaliza (videti odeljke 4.2 i 4.3).

Populacione farmakokinetičke analize iz 4 ispitivanja sprovedena kod zdravih osoba ili osoba sa oštećenjem funkcije bubrega, i iz jednog ispitivanja sprovedenog kod pacijenata sa IPF nisu pokazale klinički relevantan uticaj starosti, pola ili telesne mase na farmakokinetiku pirfenidona.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenosti.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza primećeno je povećanje mase jetre kod miševa, pacova i pasa; ovaj nalaz je često bio praćen centrilobularnom hipertrofijom jetre. Primećeno je da su promene nakon prekida primene leka reverzibilne. U ispitivanjima karcinogenosti primećena je povećana učestalost tumora jetre kod pacova i miševa. Ovi nalazi na jetri se poklapaju sa indukcijom mikrozomalnih enzima jetre, međutim ovaj efekat nije primećen kod pacijenata koji primaju pirfenidon. Ovi nalazi se ne smatraju relevantnim za ljude.

Statistički značajno povećanje tumora uterusa primećeno je kod ženki pacova kod kojih je primenjivana doza od 1500 mg/kg dnevno koja je 37 puta veća od doze za ljude od 2403 mg/dan. Rezultati ispitivanja mehanizma ukazuju na to da je pojava uterinih tumora verovatno povezana sa hronično neuravnoteženim lučenjem polnih hormona pod uticajem dopamina, koje kod pacova uključuje endokrini mehanizam specifičan za vrstu koji ne postoji kod ljudi.

Toksikološka ispitivanja uticaja na reprodukciju nisu pokazala neželjena dejstva na mušku i žensku plodnost, kao ni na postnatalni razvoj potomstva pacova, i nisu primećeni znaci teratogenosti kod pacova (1000 mg/kg dnevno) ili kunića (300 mg/kg dnevno). Kod životinja pirfenidon odnosno njegovi metaboliti prolaze kroz placentu i mogu se akumulirati u amnionskoj tečnosti. Pri visokim dozama (≥450 mg/kg/dan), kod pacova je došlo do produženja ciklusa estrusa i visoke učestalosti nepravilnih ciklusa. U visokim dozama (≥1000 mg/kg dnevno) kod pacova je primećeno produženje gestacije i smanjenje vijabilnosti fetusa. Ispitivanja sprovedena kod ženki pacova u laktaciji pokazuju da se pirfenidon i/ili njegovi metaboliti izlučuju u mleko, pri čemu može doći do akumulacije pirfenidona i/ili njegovih metabolita u mleku.

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

Fototoksičnost i iritacija su primećeni kod zamoraca nakon oralne primene pirfenidona uz istovremeno izlaganje UVA/UVB svetlu. Težina fototoksičnih lezija je smanjena primenom sredstva za zaštitu od sunca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

laktoza;
kroskarmeloza-natrijum;
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
magnezijum-stearat.

Film (omotač) tablete

titan-dioksid (E171);
makrogol (E1521);
talk (E553b)
polivinilalkohol (E1203)

Tableta 267 mg
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)

Tableta 801 mg
gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)
gvožđe(III)-oksid, crni (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

30 meseci

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Pirfenidon Zentiva, 267 mg, film tablete:
Unutrašnje pakovanje je PVC-Al blister (perforirani ili neperforirani) ili PVC/Aclar (PCTFE) – Al blister (perforirani ili neperforirani), koji sadrži 21 film tabletu.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 4 blistera (ukupno 84 film tablete) i Uputstvo za lek.
Spoljašnje pakovanje je višestruko pakovanje koje sadrži 252 film tablete i koje se sastoji od 3 intermedijerna pakovanja (kartonske kutije) sa po 84 film tablete.

Pirfenidon Zentiva, 801 mg, film tablete:
Unutrašnje pakovanje je PVC-Al blister (perforirani ili neperforirani) ili PVC/Aclar (PCTFE) – Al blister (perforirani ili neperforirani), koji sadrži 21 film tabletu.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 4 blistera (ukupno 84 film tablete) i Uputstvo za lek.
Spoljašnje pakovanje je višestruko pakovanje koje sadrži 252 film tablete i koje se sastoji od 3 intermedijerna pakovanja (kartonske kutije) sa po 84 film tablete.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ZENTIVA PHARMA D.O.O., Milentija Popovića 5v, sprat 2, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Pirfenidon Zentiva, 267 mg, film tablete, ukupno 252 kom; blister, 12 x 21 kom: 000461606 2023
Pirfenidon Zentiva, 267 mg, film tablete, ukupno 84 kom; blister, 4 x 21 kom: 000461605 2023
Pirfenidon Zentiva, 801 mg, film tablete, ukupno 252 kom; blister, 12 x 21 kom: 000461418 2023
Pirfenidon Zentiva, 801 mg, film tablete, ukupno 84 kom; blister, 4 x 21 kom: 000461417 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 14.11.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2024.