KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HELEOS® 200 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir tablet, 200 mg pirfenidon içerir.

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat, spray dried…….72,00 mg
Kroskarmelloz sodyum……..3,00 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Açık kremimsi, bejimsi renkli, oblong, bikonveks film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

HELEOS®, yetişkinlerde hafif ve orta derecede İdiyopatik Pulmoner Fibrozis'in tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
HELEOS® tedavisi, İPF tanı ve tedavisinde uzman hekimler tarafından yürütülmelidir.

Yetişkinler için;

HELEOS® doz şeması	
Başlangıç dozu (800 mg/gün)	günde 4 defa; 1 adet 200 mg/tablet
İdameye geçiş dozu (1600 mg/gün)	günde 4 defa; 1 adet 400 mg/tablet veya 2 adet 200 mg/tablet
İdame doz (2400 mg/gün)	günde 4 defa; 3 adet 200 mg/tablet

HELEOS® için önerilen idame dozu, toplam doz günde 2400 mg/gün olacak şekilde yemeklerle birlikte alınan günde 4 defa 600 mg/tablettir. Ayrıca doz, semptomlara bağlı olarak uygun şekilde aaltılabilir.

Tabletler oral yolla bütün halinde, bir miktar su ile alınmalıdır. Bulantı, sersemlik gibi yan

etkilerin oluşma riskinin azaltılması için mutlaka yemeklerden sonra kullanılmalıdır.

2400 mg/gün üzerindeki dozlar hiçbir hastada kullanılmamalıdır.

14 ardışık gün veya daha fazla süreyle pirfenidon tedavisi almayan hastalar, başlangıç dozundan başlayarak, kademeli olarak ve gözlem altında, önerilen günlük doza kadar süren tedaviye yeniden başlamalıdır.

14 ardışık günden daha az bir zaman için tedavi kesilirse, titrasyon yapılmaksızın önceden önerilen günlük dozdan tedaviye devam edilebilir.

Doz ayarlaması ve güvenli kullanım için öneriler
Gastrointestinal olaylar: Gastrointestinal yan etkilerden dolayı tedaviye intolerans gösteren hastalara, ilacı yiyeceklerle birlikte alması gerektiği hatırlatılmalıdır. Eğer semptomlar sürerse, HELEOS® dozu 1-2 tablet azaltılabilir ve günde 4 defa yemeklerle birlikte tolere edilebilen önerilen günlük doza yeniden artırılabilir. Eğer semptomlar devam ederse, hasta semptomları gidermek adına tedaviye 1-2 hafta ara verme konusunda bilgilendirilmelidir.

Fotosensitivite reaksiyonu veya kızarıklık: Hafif veya orta derecede fotosensitivite reaksiyonu veya kızarıklık/döküntü yaşayan hastalara güneş koruyucu krem kullanımı önerilmeli ve güneşe maruziyeti önleme bilgisi verilmelidir. HELEOS® dozu günde 800 mg'a azaltılabilir (günde 4 defa 200 mg'lık 1 tablet). Eğer kızarıklık 7 gün sonra da devam ederse, HELEOS® 15 gün için kullanılmamalı, doz artırma periyoduyla aynı olacak şekilde önerilen günlük doza yeniden artırılmalıdır.

Ağır fotosensitivite reaksiyonu veya kızarıklık gözlenen hastalar tedaviyi kesmek ve medikal destek alma konusunda bilgilendirilmelidirler. Kızarıklık geçtiğinde, HELEOS® yeniden başlanabilir ve hekimin yönlendirmesine göre önerilen günlük doza yeniden artırılabilir.

Uygulama şekli:
HELEOS® oral uygulama içindir. HELEOS® bir bardak su ile yutulmalıdır, bulantıyı önlemek için yiyeceklerle birlikte alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Karaciğer yetmezliği:
Hafif ve orta derecede hepatik bozukluğu (Child-Pugh Sınıf A ve B) olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Bununla birlikte, hafif ve orta derecede hepatik bozukluğu olan bazı bireylerde pirfenidonun plazma seviyesi artabileceğinden bu popülasyonda HELEOS® dikkatli kullanılmalıdır. Hastalar eğer pirfenidon ile birlikte bir CYP1A2 inhibitörü de kullanıyorlarsa, toksisite belirtilerine karşı sıklıkla monitörize edilmelidir. Pirfenidon, ağır hepatik bozukluğu olan hastalarda veya son dönem karaciğer hastalığı olan hastalarda çalışılmamıştır ve bu hastalarda kullanılmamalıdır. Tedavi sırasında karaciğer fonksiyonlarının kontrol edilmesi ve artış durumunda doz ayarlaması yapılması gerekebilir.

Böbrek yetmezliği:
Hafif veya orta dereceli renal bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Pirfenidon şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda (CrCl<30 ml/dk.) veya diyaliz gerektiren son dönem renal bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyonda IPF tedavisinde pirfenidon kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:
65 yaş ve üzeri hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık
- Pirfenidon ile anjiyoödem hikayesi (bkz. Bölüm 4.4).
- Fluvoksamin ile eş zamanlı kullanımda (bkz. Bölüm 4.5),
- Şiddetli karaciğer yetmezliği veya terminal dönem karaciğer hastalığı olanlarda (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4),
- Şiddetli böbrek yetmezliği (CrCl <30 ml/dak) veya diyalizi gerektiren son evre böbrek hastalığı (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Pirfenidon kullanımının, fotogenotoksisite testlerinde ışığa maruz kalma sonucunda anormal bir kromozom yapısına neden olduğu gösterilmiştir; bu nedenle hastaya, ilacın ışığa maruz kalma üzerine ciltte kanser oluşumuna neden olabilme potansiyelinin açıklanması ve anladığının sözlü onayı alındıktan sonra uygulanması önemlidir.

Karaciğer fonksiyonu
Pirfenidon tedavisine başlamadan önce karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST ve bilirubin) yapılmalıdır. Pirfenidon tedavisi boyunca ALT, AST ve bilirubin düzeylerinde değişiklik meydana gelebilir. Bu nedenle tedavinin ilk 6 aylık döneminde ayda 1 ve daha sonra her üç ayda bir karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Hepatik bozukluk
Orta derecede hepatik bozukluk olan kişilerde (örn. Child-Pugh Sınıf B), Pirfenidon maruziyeti %60 artmıştır. Önceden hafif ve orta derecede hepatik bozukluğu bulunan hastalarda (örn. Child-Pugh Sınıf A ve B) artan maruziyet ihtimaline karşı pirfenidon dikkatli kullanılmalıdır. Hastalar toksisite belirtileri için, özellikle pirfenidon ile birlikte CYP1A2 inhibitörü bir ilaç alıyorlarsa, sıklıkla monitörize edilmelidir. Pirfenidon, şiddetli hepatik bozukluğu olan bireylerde çalışılmamıştır ve şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Fotosensitivite reaksiyonu ve ciltte kızarıklık
HELEOS® tedavisi sırasında direkt gün ışığına maruziyetten (güneş lambaları dahil) kaçınılmalıdır veya en aza indirilmelidir. Hastalar, günlük güneş koruyucu kullanımı, güneşe maruziyeti engelleyecek kıyafetler giyme ve fotosensitiviteye neden olacak diğer tıbbi ürünlerin kullanımı konusunda bilgilendirilmelidir. Hastalar fotosensitivite veya ciltte kızarıklık semptomlarını hekimlerine bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Ağır fotosensitivite reaksiyonları yaygın değildir. Hafiften ağıra fotosensitivite reaksiyonu veya ciltte kızarıklık durumunda doz ayarlaması veya geçici süreyle tedaviye ara verme gerekebilir.

Anjiyoödem
Nefes almada güçlük veya hırıltılı solunum ile birlikte görülebilen yüzde, dudaklarda ve/veya dilde şişme gibi anjiyoödem raporları (bazıları ciddi) pazarlama sonrasında pirfenidon kullanımıyla birlikte görülmüştür. Bu sebeple, HELEOS® tedavisi uygulanan hastalarda anjiyoödem belirtileri görülmesi durumunda tedavi hemen kesilmelidir. Anjiyoödem geçiren hastaların tedavisi standart bakım prosedürüne göre gerçekleştirilmelidir. Pirfenidondan dolayı

anjiyoödem geçmişi olan hastalarda HELEOS® kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Sersemlik
Pirfenidon kullanan hastalarda sersemlik raporlanmıştır. Bu sebeple, dikkat ve koordinasyon gerektiren aktivitelerden önce, hastalar bu tıbbi ürünün yol açabileceği sersemlik ile ilgili bilgilendirilmelidirler. Klinik çalışmalarda, sersemlik yaşayan hastaların çoğu tek bir olay tecrübe etmiş ve 22 günlük ortalama devam süresinde birçok olay da iyileşmiştir. Eğer sersemlik iyileşmiyorsa veya ağırlaşıyorsa, doz ayarlaması veya HELEOS® tedavisinin kesilmesi gereklidir.

Halsizlik
Pirfenidon alan hastalarda halsizlik raporlanmıştır. Bu yüzden, dikkat ve koordinasyon gerektiren aktivitelerden önce, hastalar bu tıbbi ürünün yol açabileceği halsizlik ile ilgili bilgilendirilmelidirler.

Kilo kaybı
Pirfenidon alan hastalarda kilo kaybı rapor edilmiştir. Hekimler hastanın ağırlığını takip etmeli ve kilo kaybı klinik anlamlılık gösterdiğinde hastanın uygun kalori alımını sağlamalıdır.

HELEOS®, laktoz monohidrat, spray dried içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Pirfenidonun yaklaşık %70-80'i, CYP2C9, 2C19, 2D6 ve 2E1'i içeren diğer CYP izoenzimlerinin minör katkılarıyla, CYP1A2 tarafından metabolize edilmektedir.

Greyfurt suyu tüketimi CYP1A2'nin inhibisyonu ile ilişkilidir bu nedenle pirfenidon ile tedavi sırasında greyfurt suyu tüketiminden kaçınılmalıdır.

FluvoksaminveCYP1A2inhibitörleri
Faz 1 çalışmasında, pirfenidon ve fluvoksaminin [diğer CYP izoenzimleri (CYP2C9, 2C19 ve 2D6) üzerinde inhibitör etkilere sahip CYP1A2'nin güçlü bir inhibitörü] birlikte kullanılması, sigara içmeyen hastaların pirfenidon maruziyetinde 4-kat artışla sonuçlanmıştır.

Eş zamanlı fluvoksamin kullanan hastalarda pirfenidon kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Pirfenidon tedavisine başlamadan önce fluvoksamin tedavisi kesilmeli ve pirfenidon tedavisi sırasında pirfenidonun azalmış klerensi nedeniyle fluvoksamin kullanımından kaçınılmalıdır. Pirfenidon tedavisi sırasında hem CYP1A2'nin hem de pirfenidon metabolizmasında yer alan bir veya daha fazla diğer CYP izoenzimi (örn. CYP2C9, 2C19 ve 2D6)'nin inhibitörü olan diğer tedavilerden kaçınılmalıdır.

İn vitro ve in vivo ekstrapolasyonlar, CYP1A2'nin güçlü ve seçici inhibitörlerinin (örneğin, enoxacin), pirfenidona maruziyeti yaklaşık 2 ila 4 kat artırma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Eğer pirfenidonun güçlü ve seçici CYP1A2 inhibitörü ile birlikte kullanılması önlenemezse, pirfenidonun dozu günde 800 mg'a azaltılmalıdır (günde dört kez 200 mg). Pirfenidon tedavisiyle ilişkili advers reaksiyonlar açısından hastalar yakından izlenmelidir. Gerekirse pirfenidon tedavisi durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Pirfenidon ve 750 mg siprofloksasinin birlikte uygulanması (orta derecede CYP1A2 inhibitörü) pirfenidona maruz kalmayı %81 oranında artırır. Günde iki kez 750 mg dozunda siprofloksasin alımı gerekli ise, pirfenidonun dozu günde 1600 mg'a düşürülmelidir (günde dört kez 400 mg). Pirfenidon, siprofloksasin günde bir veya iki kez 250 mg veya 500 mg'lık bir dozda kullanıldığında dikkatli kullanılmalıdır.

Pirfenidon, diğer orta derecede CYP1A2 inhibitörleri (örn. amiodaron, propafenon) ile tedavi edilen hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

CYP2C9 (örn. amiodaron, flukonazol), 2C19 (örn. kloramfenikol) ve 2D6 (örn. fluoksetin paroksetin) gibi pirfenidonun metabolizmasında yer alan bir veya daha fazla CYP izoenziminin güçlü inhibitörleriyle CYP1A2 inhibitörleri eş zamanlı olarak kullanıldığında özel dikkat gösterilmelidir.

CYP1A2 indükleyicileri
Orta derecede CYP1A2 indükleyicileri (örneğin omeprazol), eşzamanlı kullanıldığında teorik olarak pirfenidon plazma seviyelerinin düşmesine neden olabilir.

Hem CYP1A2 indükleyicilerinin hem de pirfenidonun metabolizmasında rol oynayan diğer CYP izoenzimlerinin güçlü indükleyicileri olarak etki gösteren tıbbi ürünlerin birlikte uygulanması, pirfenidon plazma seviyelerinin önemli ölçüde düşmesine neden olabilir. Mümkünse bu tıbbi ürünlerin kullanımından kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon
Pirfenidonun, düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerde, yeni doğan bebeklerde, emzirilen yenidoğanlarda, bebeklerde veya çocuklarda güvenliliği belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon
Yaşlı hastalarda fizyolojik fonksiyon genellikle gerilemiştir; bu nedenle pirfenidon dikkatle uygulanmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Pirfenidonun çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar ve doğum kontrolü üzerine olan etkisi bilinmemektedir. Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadın hastalara tedavi sırasında etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları önerilmelidir.

Gebelik dönemi
Hamilelerde pirfenidon kullanımına dair bir veri bulunmamaktadır.

Hayvanlarda pirfenidonun ve/veya metabolitlerinin plasentadan transferi, pirfenidonun ve/veya metabolitlerinin amniyotik sıvıda birikmesi potansiyeli ile meydana gelir.

Yüksek dozlarda (≥1000 mg/kg/gün) sıçanlarda gebelik süresinde uzama ve fötal yaşam

şansında azalma görülmüştür.

Tedbirli olmak adına, hamilelik sırasında pirfenidon kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi
Pirfenidonun veya metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlardan elde edilen farmakokinetik veriler, pirfenidonun ve/veya metabolitlerinin süte geçmesi ve beraberinde sütte birikimi potansiyelini göstermektedir. Risk göz ardı edilemez.

Emzirmenin çocuğa faydası ve pirfenidon terapisinin anneye faydası dikkate alınarak, emzirmenin kesilmesi veya pirfenidon terapisinin kesilmesi yönünde bir karar alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Klinik öncesi çalışmalarda, fertilite üzerinde advers etkiler gözlemlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

HELEOS® sersemlik ve halsizliğe sebep olabilir, bu da araç ve makine kullanımını etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Pirfenidonun güvenliliği 1650 gönüllü ve hasta ile klinik çalışma ile değerlendirilmiştir. 170'ten fazla hasta beş yıldan fazla süre ve bir kısmı da on yıla kadar, açık çalışmalarda araştırılmıştır.

Pirfenidon ile 2403 mg/gün dozda, plasebo karşılaştırmalı klinik çalışma esnasında en yaygın raporlanan advers reaksiyonlar sırasıyla aşağıdaki gibidir:

Advers Reaksiyon	**Pirfenidon 2403 mg/gün**	**Plasebo**
Bulantı	%32,4	%12,2
Ciltte kızarıklık	%26,2	%7,7
Diyare	%18,8	%14,4
Halsizlik	%18,5	%10,4
Dispepsi	%16,1	%5,0
Anoreksiya	%11,4	%3,5
Baş ağrısı	%10,1	%7,7
Fotosensitivite reaksiyonu	%9,3	%1,1

Ciddi advers reaksiyonlar 2403 mg/gün pirfenidon ile tedavi edilen hastalar ve plasebo alanlar arasında benzer sıklıklarda kaydedilmiştir.

Üç pivotal Faz 3 çalışmasında önerilen doz olan 2403 mg/gün pirfenidon kullanan 623 hastada ≥%2 sıklığında raporlanan advers reaksiyonlar Tablo 1'de gösterilmiştir. Pazarlama sonrası çalışmalardan elde edilen advers reaksiyonlar da Tablo 1'de listelenmiştir. Advers reaksiyonlar Sistem Organ Sınıfı ve sıklık gruplandırmasına göre listelenmiştir [Çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100), seyrek ≥1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (≤ 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)] advers reaksiyonlar azalan ciddiyetlerine göre sıralanmıştır.

Tablo 1	
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Yaygın:	Üst solunum yolları enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Seyrek:	Agranülositoz[1]
İmmün sistem hastalıkları	
Yaygın olmayan:	Anjiyoödem[1]
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Çok yaygın:	Anoreksiya
Yaygın:	Kilo kaybı, iştah azalması
Psikiyatrik hastalıklar	
Yaygın:	İnsomniya
Sinir sistemi hastalıkları	
Çok yaygın:	Baş ağrısı
Yaygın:	Sersemlik, somnolans, disguzi, letarji
Vasküler hastalıklar	
Yaygın:	Sıcak basması
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Yaygın:	Dispne, öksürük, balgamlı öksürük
Gastrointestinal hastalıklar	
Çok yaygın:	Dispepsi, bulantı, diyare
Yaygın:	Gastroözofagal reflü hastalığı, kusma, abdominal şişkinlik, abdominal rahatsızlık, abdominal ağrı, üst abdominal ağrı, mide rahatsızlığı, gastrit, konstipasyon, midede gaz
Hepato-biliyer hastalıkları	
Yaygın:	ALT/AST düzeylerinde değişiklik, Gama glutamil trasferaz artışı
Seyrek:	ALT ve AST[1] düzeylerinde değişiklik ile birlikte total serum bilirubin artışı
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Çok yaygın:	Fotosensitivite reaksiyonu, döküntü
Yaygın:	Kaşıntı, eritema, kuru cilt, eritematoz döküntü, maküler döküntü, kaşıntılı döküntü
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Yaygın:	Miyalji, artralji
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Çok yaygın:	Halsizlik
Yaygın:	Asteni, kardiyak olmayan göğüs ağrısı
Yaralanma ve zehirlenme	
Yaygın:	Güneş yanığı

[1] pazarlama sonrası anketlerden elde edilmiştir.

Şüpheli advers reakiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı konusunda yetersiz klinik bilgi mevcuttur. Pirfenidonun günde 4806 mg'a kadar olan çoklu dozları, günde üç defa altı adet 267 mg'lık kapsül olarak sağlıklı erişkin gönüllülere 12-günlük doz artırma periyodundan sonra uygulanmıştır. Advers reaksiyonlar hafif, geçici ve pirfenidon için en sık rapor edilen advers reaksiyonlar ile tutarlıdır.

Şüphelenilen bir doz aşımı halinde, yaşamsal işaretlerin izlenmesi ve hastanın klinik durumunun yakından izlenmesi dahil destekleyici tıbbi bakım sağlanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer immünosupresanlar
ATC kodu: L04AX05

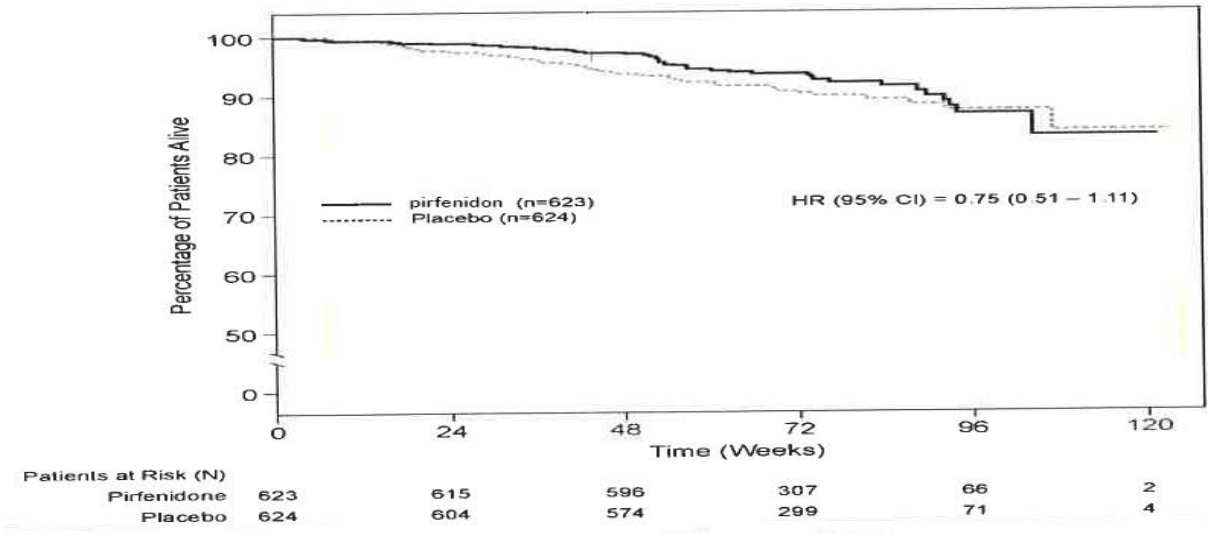
Pirfenidonun etki mekanizması tam olarak belirlenmemiştir. Bununla birlikte, çeşitli *in vitro* sistemlerde ve pulmoner fibröz hayvan modellerinde (bleomisin- ve transplant-indüklenmiş fibröz) veriler pirfenidonun hem antifibrotik hem de antiinflamatuvar özellikler ortaya koyduğunu gösterir.

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) ve interlökin-1-beta (IL-1β) dahil proenflamatuvar sitokinlerin sentezi ve salımı tarafından etkilenen bir kronik fibrotik ve enflamatuvar pulmoner hastalıktır ve pirfenidonun çeşitli uyaranlara yanıt olarak inflamatuvar hücrelerin birikmesini azalttığı gösterilmiştir.

Pirfenidon, fibroblast proliferasyonunu fibrozis ile ilişkili proteinlerin ve sitokinlerin üretimini ve dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF-β) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi sitokin büyüme faktörlerine yanıt olarak hücre-dışı matrisin biyosentezindeki ve birikmesindeki artışı azaltır.

<u>Sağkalım</u>
Pirfenidonun plaseboya kıyasla sağkalımı, Çalışma 1, 2 ve 3'te primer son noktayı desteklemek amacıyla keşifsel analiz şeklinde hesaplanmıştır. Tüm nedenlere bağlı mortalite, çalışma süresince ve mevcut takip periyodunda, ölümün sebebine ve hastanın tedaviye devam edip etmediğine bakmaksızın değerlendirilmiştir. Tüm nedenlere bağlı mortalite, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir (bkz. Grafik 1).

Grafik 1. Vital Durumda Tüm Nedenlere Bağlı Mortalite Kaplan-Meier Tahminleri – Çalışma Sonu: Çalışma 1, 2 ve 3



Klinik etkililik

Pirfenidonun klinik etkililiği İPF'li hastalarda dört Faz 3, çok merkezli, randomize, çift-kör, placebo-kontrollü çalışılmıştır. Faz 3 çalışmalarının üçü (PIPF-004, PIPF-006 ve PIPF-016) çok-uluslu, biri (SP-3) Japonya'da yürütülmüştür.

PIPF-004 ve PIPF-006, pirfenidon 2403 mg/gün tedavisi ile plasebonun karşılaştırılmasıdır. Çalışmaların tasarımı, PIPF-004'te ara doz grubunu (1197 mg/gün) içeren birkaç istisna dışında neredeyse aynıdır. Iki çalışmada da, tedavi en az 72 hafta boyunca günde üç defa uygulanmıştır. İki çalışmada da primer varış noktası, başlangıçtan 72. haftaya kadar, yüzde beklenen Zorlu Vital Kapasite (Forced Vital Capacity, FVC)'nin değişimidir.

PIPF-004 çalışmasında, pirfenidon alan hastalarda (N=174), placebo alan hastalara kıyasla (N=174, p=0,001) başlangıçtan tedavinin 72. haftasına kadar, beklenen FVC düşüşü yüzdesi belirgin bir şekilde azalmıştır. Pirfenidon tedavisi başlangıçtan 24. (p=0,014), 36. (p<0,001), 48. (p<0,001) ve 60. (p<0,001) haftalara kadar da, beklenen FVC düşüşü yüzdesini belirgin bir şekilde azaltmıştır. 72. haftada, beklenen FVC yüzdesinde başlangıçtan düşüş ≥%10 (İPF mortalite riskinin indikatör eşiği) Pirfenidon alan hastalarda %20, plasebo alan hastalarda %35 olarak gözlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2 PIPF-004 çalışmasında başlangıçtan 72. haftaya beklenen FVC yüzdesi değişiminin kategorik değerlendirmesi

	Pirfenidon 2403 mg/gün (N=174)	**Plasebo (N=174)**
≥%10 azalma veya ölüm veya akciğer nakli	35 (%20)	60 (%34)
%10'dan daha az azalma	97 (%56)	90 (%52)
Azalma yok (FVC değişimi > %0)	42 (%24)	24 (%14)

Pirfenidon alan hastalarda placebo alan hastalara kıyasla rank ANCOVA ile önceden belirlenmiş altı dakika yürüyüş testi (6MWT) sırasında başlangıçtan 72. haftaya kadar bir fark olmasa da, rastgele bir analizde Pirfenidon alan hastaların %37'sinde, PIPF-004'teki plasebo alan hastaların %47'sine kıyasla 6MWT'de ≥50 m azalma gözlenmiştir.

PIPF-006 çalışmasında, Pirfenidon tedavisi (N=171) başlangıçtan 72. haftaya kadar, plasebo ile karşılaştırıldığında (N=173; p=0,501) yüzde beklenen FVC düşüşünü azaltmamıştır. Bununla beraber, pirfenidon tedavisi başlangıçtan 24. (p<0,001), 36. (p=0,011) ve 48. (p=0,005) haftaya kadar yüzde beklenen FVC düşüşünü azaltmıştır. 72. Haftada, FVC'de ≥%10 düşüş pirfenidon alan hastaların %23'ünde ve plasebo alan hastaların %27'sinde görülmüştür (Tablo 3).

Tablo 3 PIPF-006 çalışmasında başlangıçtan 72. haftaya yüzde beklenen FVC değişiminin kategorik değerlendirmesi

	Pirfenidon 2403 mg/gün (N=171)	**Plasebo (N=173)**
≥%10 azalma veya ölüm veya akciğer nakli	39 (%23)	46 (%27)
%10'dan daha az azalma	88 (%52)	89 (%51)
Azalma yok (FVC değişimi > %0)	44 (%26)	38 (%22)

Başlangıçtan 72. haftaya kadar 6MWT uzaklığındaki düşüş PIPF-006 (p<0.001, rank ANCOVA) çalışmasındaki plasebo ile kıyaslandığında belirgin bir şekilde azalmıştır. Ek olarak, bir *ad hoc* analizde, pirfenidon alan hastaların %33'ü, 6MWT mesafesinde ≥50 m'lik bir düşüş gösterdi, bu da PIPF-006'da plasebo alan hastaların %47'sine karşılık gelmektedir.

PIPF-004 ve PIPF-006'dan elde edilen havuzlanmış hayatta kalma analizinde, ölüm oranı pirfenidon 2403 mg/gün grubunda %7,8 iken, plasebo alan grupta %9,8 olarak hesaplanmıştır (HR 0,77 [%95 CI, 0,47-1,28]).

PIPF-016, 2403 mg/gün Pirfenidonun plaseboya karşı karşılaştırılmalı çalışmasıdır. Tedavi günde üç defa 52 hafta boyunca uygulanmıştır. Primer varış noktası başlangıçtan 52. haftaya kadar yüzde beklenen FVC değişimidir. 555 hastanın tamamında, ortalama başlangıç yüzde beklenen FVC ve $\%DL_{CO}$ sırasıyla %68 (aralık %48-91) ve %42 (aralık %27-170)'dir. Hastaların yüzde ikisinde yüzde beklenen FVC %50'nin altındadır ve hastaların %21'inde yüzde beklenen DL_{CO} başlangıçta %35'in altındadır.

PIPF-016 çalışmasında, başlangıçtan tedavinin 52. haftasına kadar yüzde beklenen FVC düşüşü, Pirfenidon alan hastalarda (N=278), plasebo alan hastalarla (N=277; p<0,000001, rank ANCOVA) kıyaslandığında, belirgin bir şekilde azalmıştır. Pirfenidon ile tedavi başlangıçtan tedavinin 13. (p<0,000001), 26. (p<0,000001) ve 39. (p=0,000002) haftasına kadar yüzde beklenen FVC düşüşü belirgin bir şekilde azalmıştır. 52. haftada, FVC'de ≥%10 düşüş Pirfenidon alan hastaların %17'sinde ve plasebo alan hastaların %32'sinde görülmüştür (Tablo 4).

Tablo 4 PIPF-016 çalışmasında başlangıçtan 52. haftaya yüzde beklenen FVC değişiminin kategorik değerlendirmesi

	Pirfenidon 2403 mg/gün (N=278)	**Plasebo (N=277)**
≥%10 azalma veya ölüm	46 (%17)	88 (%32)
%10'dan daha az azalma	169 (%61)	162 (%58)
Azalma yok (FVC değişimi > %0)	63 (%23)	27 (%10)

Başlangıçtan 52. haftaya kadar 6MWT uzaklığındaki düşüş PIPF-016 (p<0,036, rank ANCOVA) çalışmasındaki plasebo ile kıyaslandığında belirgin bir şekilde azalmıştır; Pirfenidon alan hastaların %26'sı, plasebo alan hastaların %36'sı ile karşılaştırıldığında, 6MWT uzaklığında ≥50 m düşüş göstermiştir.

PIPF-016, PIPF-004 ve PIPF-006 çalışmalarının 12. ayda önceden belirlenmiş toplam analizinde, tüm sebep-olunmuş mortalite, Pirfenidon 2403 mg/gün grubunda (%3,5, 623 hastanın 22'si) plasebo alan hastalarla (%6,7, 624 hastanın 42'si) kıyaslandığında mortalite belirgin bir şekilde azdır, sonuçlanan %48'inde ilk 12 ayda tüm sebep olunan mortalite riskinde azalma gözlenmiştir (HR 0,52 [%95 Cl, 0,31-0,87], p=0,0107, log-rank test).

Japon hastalarda yapılan çalışmada (SP3), pirfenidon 1800 mg/gün (ABD'de ve PIPF-004/006' nın Avrupa popülasyonunda, 2403 mg / gün ile ağırlık-normalize edilmiş olarak karşılaştırılabilir) plasebo ile karşılaştırılmıştır (sırasıyla N = 110, N = 109). Pirfenidon ile tedavi, vital kapasitede (VC) ortalama düşüşü 52. Haftada (Primer varış noktası) plasebo ile kıyaslandığında belirgin bir şekilde azaltmıştır (-0,09±0,02 I karşı -0,16±0,02 I sırasıyla, p=0,042).

Pediyatrik popülasyon
Avrupa İlaç Ajansı, İPF'li pediyatrik popülasyonun tüm alt kümelerinde pirfenidon ile çalışmaların sonuçlarının yayınlanması yükümlülüğünden vazgeçmişir.

5.2. Farmakokinetik özellikler
Genel özellikler

Emilim:
Pirfenidon kapsüllerin gıda ile verilmesi, Cmax'ta büyük bir azalma (%50 oranında) ve EAA'da açlık durumuna kıyasla daha küçük bir etki ile sonuçlanır. Tokluk durumunda sağlıklı yaşlı yetişkin gönüllülere (50-66 yaş) tek bir doz 801 mg oral yoldan uygulandıktan sonra, pirfenidon emilim hızı yavaşlarken tokluk durumdaki EAA değeri açlık durumundakinin yaklaşık %80-85'i olarak hesaplanmıştır. Açlık durumunda 801 mg tabletin üç 267 mg'lık kapsül ile karşılaştırıldığı çalışmada biyoeşdeğerlik gösterilmiştir. Tokluk durumda, 801 mg tablet, kapsüllere kıyasla EAA ölçümlerine dayanan biyoeşdeğerlik kriterlerini karşılarken, Cmax için %90 güven aralığı (%108,26 - %125,60), standart biyoeşdeğerlik sınırının) üst sınırını biraz aşmıştır (%90 CI: %80,00 - %125,00). Gıdaların oral pirfenidon EAA üzerindeki etkisi, tablet ve kapsül formülasyonları arasında tutarlıydı.

Açlık durumuna kıyasla, her iki formülasyonun da gıda ile uygulanması pirfenidon Cmax değerini azaltırken, pirfenidon tabletin Cmax değeri pirfenidon kapsüllere göre biraz daha az (%50) azaltmıştır (%40'a karşılık %50).

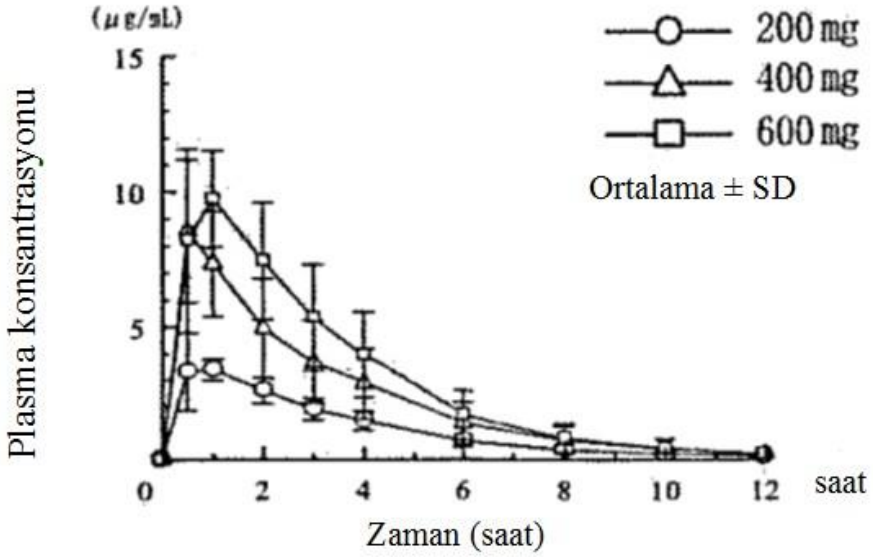
Aç karna ilaç alan gruba kıyasla, tok karna ilaç alan bireylerde, düşük yan etki insidansı (bulantı ve sersemlik) gözlenmiştir. Bu nedenle, pirfenidon'un bulantı ve sersemlik insidansını azaltmak için gıda ile birlikte uygulanması tavsiye edilir.

İnsanlarda pirfenidonun mutlak biyoyararlılığı belirlenmemiştir.

Plazma Konsantrasyonları

1. Aç karnına alınan tek doz
Altı sağlıklı erkek yetişkine, aç karnına tek bir oral uygulama ile verilen 200 mg, 400 mg ve 600 mg pirfenidonun plazma konsantrasyonları ve farmakokinetik parametreleri Şekil 1'de ve Tablo 1'de gösterilmektedir.

Hem Cmaks hem de EAA, doz ile yaklaşık olarak karşılaştırıldığında artmıştır.



Şekil 1: Aç karnına alınan tek bir dozun ardından plasma konsantrasyonları

Tablo 1: Farmakokinetik parametreler (n=6)

Doz miktarı (mg)	**C_{maks} (µg/ml)**	**T_{maks} (saat)**	**EAA_{0-48} (µg·saat/ml)**	**$T_{1/2}$ (saat)**
200	3,88 ± 0,82	0,75 ± 0,27	13,97 ± 2,71	2,10 ± 0,45
400	9,24 ± 1,74	0,58 ± 0,20	29,10 ± 11,77	1,96 ± 0,55
600	10,57 ± 1,78	0,83 ± 0,26	37,03 ± 11,97	1,76 ± 0,40

(Ölçüm yöntemi: HPLC) (Ortalama ± SD)

2. Tekrar kullanım

Benzer şekilde, 12 sağlıklı yetişkin erkekte sırasıyla 200 mg, 400 mg ve 600 mg tekrarlı dozlarının ve dozajların kademeli olarak 6 gün süreyle her öğün sonrasında sabah, öğlen ve akşam olarak günde üç defaya çıkarılmasının (ilk günde ve altıncı günde doz uygulaması, sabah ve öğleden sonra olmak üzere günde iki defadır) ardından (toplam 18 gün) elde edilen plazma konsantrasyonları Tablo 2'de bildirilmiştir.

İlk gündeki ve altıncı gündeki her doz açısından, plazma konsantrasyonları benzer bir değişim eğilimi göstermiştir. İlk gün uygulamanın ardından hem C_{maks} hem de EAA, dozaj miktarındaki orantılı artışa uygun şekilde artmıştır.

Tablo 2: Farmakokinetik parametreler (n=12)

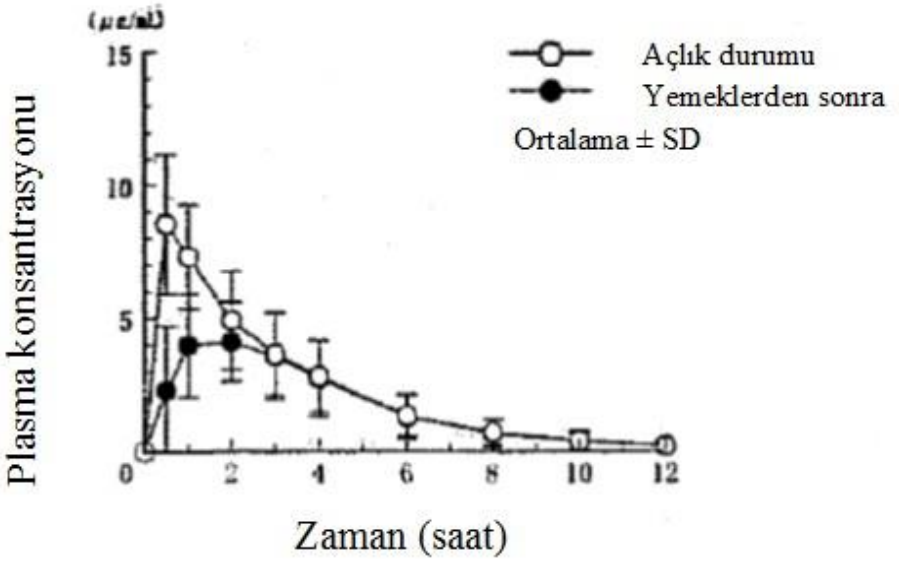
Bir defalık doz miktarı (mg)	**Doz uygulaması günleri (Toplam)**	**$C_{maks0-4}$ (µg/ml)**	**$T_{maks0-4}$ (saat)**	**$C_{maks4-24}$ (µg/ml)**	**$T_{maks4-24}$ (saat)**	**EAA_{0-24} (µg·saat/ml)**	**$T_{1/2}$ (saat)**
200	1	2,71 ± 0,91	1,08 ± 0,47	2,83 ± 1,12	6,04 ± 1,05	19,17 ± 6,46	2,17 ± 0,30
	6	3,06 ± 1,28	1,08 ± 0,82	2,70 ± 0,51	6,29 ± 0,96	22,03 ± 5,47	2,25 ± 0,29
400	1 (7)	4,94 ± 1,29	1,79 ± 0,89	6,22 ± 1,59	5,79 ± 1,36	46,13 ± 10,01	2,42 ± 0,48
	6 (12)	6,19 ± 1,89	1,17 ± 0,54	5,91 ± 2,09	6,38 ± 1,15	48,69 ± 11,21	2,36 ± 0,38

600	1 (13)	8,20 ± 1,29	1,25 ± 0,45	9,21 ± 1,97	6,33 ± 1,15	77,22 ± 15,44	2,53 ± 0,42
	6 (18)	8,19 ± 1,54	1,71 ± 0,54	10,00 ± 1,70	6,13 ± 1,00	82,31 ± 16,50	2,55 ± 0,45

(Ölçüm yöntemi: HPLC) (Ortalama ± SD)

Besinlerin Etkisi

400 mg'lık tek bir oral dozun yemeklerden sonra ve aç karınla uygulamasının ardından 6 sağlıklı yetişkin erkekteki plazma konsantrasyonları ve farmakokinetik parametreler Şekil 2'de ve Tablo 3'de gösterilmiştir. Yemek sonrası, C_{maks} ve EAA değerleri anlamlı olarak azalmıştır ve T_{maks} anlamlı olarak gecikmiştir.



Şekil 2: Aç karnına alınan tek bir dozun ardından plazma konsantrasyonları

Tablo 3: Farmakokinetik parametreler (n=6)

Doz miktarı (mg)		**C_{maks} (µg/ml)**	**T_{maks} (saat)**	**EAA_{0-48} (µg·saat/ml)**	**$T_{1/2}$ (saat)**
400	Yemekten sonra (post-prandiyal)	4,88 ± 1,72	1,83 ± 0,75	22,13 ± 10,63	1,77 ± 0,55
	Aç karnına	9,24 ± 1,74	0,58 ± 0,2	29,10 ± 11,77	1,96 ± 0,55

(Ölçüm yöntemi: HPLC) (Ortalama ± SD)

Tok deneklerde, aç karnına olan grup ile karşılaştırıldığında, advers olayların (bulantı) insidansında bir azalma gözlemlenmiştir. Bu nedenle, bulantı insidansını azaltmak amacıyla pirfenidonun yemek ile birlikte uygulanması önerilmektedir.

48 sağlıklı gönüllüde tokluk koşullarında yapılan biyoeşdeğerlik çalışmasında, HELEOS® 200 mg Film Tablet C_{maks}'i 2157,660±607,634 ng/mL, referans olan Pirespa 200 mg Tablet C_{maks}'i ise 2122,871±743,604 ng/mL bulunmuştur. Aynı çalışmada, HELEOS® 200 mg Film Tablet için EAA_{0-24} 7912,084±2286,202 ng.sa/mL, Pirespa 200 mg Tablet için ise 7783,808±2610,796 ng.sa/mL bulunmuştur.

Dağılım:

Pirfenidon, başta serum albumini olmak üzere insan plazma proteinlerine bağlanır.

Genel ortalama bağlanma oranı klinik çalışmalarda gözlenen konsantrasyonlarda %50 ila %58 arasında değişmektedir (1 ila 100 mikrogram/ml). Ortalama oral kararlı durum dağılımı hacmi yaklaşık 70 litre olup, bu da pirfenidonun dokulara dağılımının orta derecede olduğunu göstermektedir.

Biyotransformasyon:
Pirfenidonun yaklaşık %70-80'i CYP1A2 ile daha az oranda da CYP2C9, 2C19, 2D6 ve 2E1 dahil olmak üzere diğer CYP izoenzimleri ile metabolize edilir. İn vitro veriler, IPF hastalarında tepe plazma konsantrasyonlarının üstündeki konsantrasyonlarda ana metabolitin (5-karboksi-pirfenidon) farmakolojik olarak etkili olduğunu göstermiştir. 5-karboksi-pirfenidona plazma maruziyetinin arttığı orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda bu klinik ile alakalı olabilir.

Eliminasyon:
6 sağlıklı yetişkin erkeğe 200 mg, 400 mg ve 600 mg, aç karnına tek doz oral yolla uygulandığında, her doz miktarında 48 saate kadar idrar içinde atılım oranı; değişmemiş halde %1den az, 5 -karboksi-pirfenidon olarak ise (ana metabolit) yaklaşık %90'dır.

48 sağlıklı gönüllüde tokluk koşullarında yapılan biyoeşdeğerlik çalışmasında, HELEOS® 200 mg Film Kaplı Tablet $t_{1/2}$'si 2168±0,398 saat, referans olan Pirespa 200 mg Tablet $t_{1/2}$'si ise 2096±0,447 saat olarak bulunmuştur.

Pirfenidonun oral klerensi orta derecede doyurulabilir özelliktedir. Sağlıklı yaşlı yetişkinlerde yapılan çoklu dozlu, doz-aralığı çalışmasında, günde üç kez 267 mg ila 1335 mg arasında değişen dozlar uygulandı, ortalama klerensi günde üç kez 801 mg'lık dozun üzerindeki dozlarda yaklaşık %25 azaldı. Sağlıklı yaşlı erişkinlerde tek dozlu pirfenidon uygulamasının ardından, ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2,4 saat idi. Oral olarak uygulanan pirfenidon dozunun yaklaşık %80'i, dozlamadan itibaren 24 saat içinde idrarla atılmıştır. Pirfenidonun önemli bir kısmı, 5-karboksi-pirfenidon metaboliti olarak ve %1'den az pirfenidon ise, idrarda değişmeden atılır.

Özel popülasyonlar
Karaciğer yetmezliği
Pirfenidon ve 5-karboksi-pirfenidon metabolitinin farmakokinetiği, orta derecede karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh B Sınıfı) ve normal karaciğer fonksiyonuna sahip olan kişilerde karşılaştırılmıştır. Sonuçlar orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda tek doz 801 mg pirfenidon (3 x 267 mg kapsül) sonrasında pirfenidon maruziyetinde ortalama %60'lık bir artış olduğunu gösterdi. Pirfenidon hafif ve orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalı ve özellikle de bilinen bir CYP1A2 inhibitörü kullanmaları durumunda, hastalar toksisite belirtileri açısından yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Pirfenidon, ağır hepatik bozukluğu olan hastalarda veya son dönem karaciğer hastalığı olan hastalarda çalışılmamıştır ve bu hastalarda kullanımı önerilmez.

Böbrek yetmezliği
Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında hafif ve şiddetli böbrek yetmezliği olan kişilerde, pirfenidonun farmakokinetiğinde klinik açıdan anlamlı bir fark gözlenmedi. Pirfenidon büyük oranda 5-karboksi-pirfenidona metabolize edilir. 5-karboksi-pirfenidonun ortalama (SD) AUC0-∞ değeri, orta derecede ($p = 0,009$) ve ağır ($p<0,0001$) böbrek yetmezliği gruplarında, normal renal fonksiyona sahip gruptan anlamlı olarak daha yüksekti; 28,7 (4,99) mg•saat/L'ye karşılık sırasıyla 100 (26,3) mg•saat/L ve 168 (67,4)

mg•saat/L.

Böbrek Yetmezliği Grubu	İstatistik	$AUC_{0-\infty}$ (mg•saat/L)	
		Pirfenidon	5-karboksi-Pirfenidon
Normal n = 6	Ortalama (SD) Medyan (25–75)	42,6 (17,9) 42,0 (33,1–55,6)	28,7 (4,99) 30,8 (24,1–32,1)
Hafif n = 6	Ortalama (SD) Medyan (25–75)	59,1 (21,5) 51,6 (43,7–80,3)	49,3[a] (14,6) 43,0 (38,8–56,8)
Orta n = 6	Ortalama (SD) Medyan (25–75)	63,5 (19,5) 66,7 (47,7–76,7)	100[b] (26,3) 96,3 (75,2–123)
Şiddetli n = 6	Ortalama (SD) Medyan (25–75)	46,7 (10,9) 49,4 (40,7–55,8)	168[c] (67,4) 150 (123–248)

$AUC_{0-\infty}$ = 0 anından sonsuza kadar konsantrasyon-zaman eğrisinin altındaki alan.

[a] Normale karşı p-değeri = 1,00 (Bonferroni ile çift-karşılaştırma)

[b] Normale karşı p değeri = 0,009 (Bonferroni ile çift-karşılaştırma)

[c] Normale karşı p değeri < 0,0001 (Bonferroni ile çift-karşılaştırma)

Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda 5-karboksi-pirfenidona maruz kalma 3,5 kat veya daha fazla artar. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda metabolitin klinik olarak ilgili farmakodinamik aktivitesi göz ardı edilemez. Pirfenidon alan hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda pirfenidon dikkatli kullanılmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği (CrCl<30ml / dk) veya diyalizi gerektiren son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda pirfenidon kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.3).

Sağlıklı bireylerde veya böbrek yetmezliği olan kişilerde yapılan 4 çalışmadan elde edilen popülasyon farmakokinetik analizleri ve İPF hastalarında yapılan bir çalışmada, pirfenidonun farmakokinetiği üzerinde yaş, cinsiyet veya vücut ağırlığının klinik olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel ile ilgili konvansiyonel çalışmalara dayalı klinik dışı veriler, insanlar için özel bir tehlike olmadığını ortaya koymaktadır.

Tekrarlı doz toksisite çalışmalarında, fare, sıçan ve köpeklerde karaciğer ağırlık artışı gözlenmiştir; genellikle hepatik sentrilobular hipertropi ile birlikte görülür. Tedavinin kesilmesinden sonra geri dönüş gözlenmiştir. Sıçanlarda ve farelerde yürütülen karsinojenite çalışmalarında karaciğer tümörü insidansında artış gözlenmiştir. Bu hepatik bulgular hepatik mikrozomal enzimlerin indüksiyonu ile bağlantılıdır, bu etki Pirfenidon alan hastalarda gözlenmemiştir. Bu bulguların insanlar ile ilişki olduğu düşünülmemektedir.

İnsan 2403 mg/gün dozunun 37 katı olan 1500 mg/kg/gün doz uygulanan dişi sıçanlarda uterus tümörlerinde istatistiksel olarak belirgin artış gözlenmiştir. Hastalık gelişme mekanizması ile ilgili çalışmaların sonuçlarına göre, uterus tümörlerinin görülmesi muhtemelen sıçanlardaki türe spesifik endokrin metabolizmasını içeren kronik dopamin-aracılı seks hormon dengesizliğinden dolayıdır, bu da insanlarda bulunmamaktadır.

Reprodüktif toksikoloji çalışmalarında, dişi veya erkek sıçan fertilitesinde veya yavruların postnatal gelişimi üzerinde advers etki görülmemiştir ve sıçanlarda (1000 mg/kg/gün) veya tavşanlarda (300 mg/kg/gün) teratojenite görülmemiştir. Hayvanlarda pirfenidonun ve/veya metabolitlerinin plasental transferi, pirfenidonun ve/veya metabolitlerinin amniyotik sıvıda birikmesi ile ortaya çıkar. Yüksek dozlarda (≥450 mg/kg/gün) sıçanlarda östrus döngüsünde uzama ve düzensiz döngülerin insidansında yükselme gözlenmiştir. Yüksek dozlarda (≥1000 mg/kg/gün) sıçanlarda hamilelik süresinde uzama ve fötal yaşam şansında azalma gözlenmiştir. Emziren sıçanlardaki çalışmalar, pirfenidonun ve/veya metabolitlerinin süte atılımının, pirfenidonun ve/veya metabolitlerinin sütte birikmesi potansiyelleri olduğunu göstermiştir.

Pirfenidon standart testler grubunda mutajenik veya genotoksik aktivite göstermemiştir ve UV maruziyet altında test edildiğinde mutajenik değildir. UV maruziyet altında test edildiğinde Pirfenidon, Çin hamsterı akciğer hücresinde fotoklastojenik miktar tayininde pozitif çıkmıştır.

Oral yoldan pirfenidon verilen kobaylarda, UVA/UVB ışığına maruz bırakıldıklarında fototoksisite ve iritasyon geliştiği kaydedilmiştir. Güneş koruyucu uygulamasıyla fototoksisite lezyonlarının şiddeti minimize edilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat, spray dried
Povidon K30
Kroskarmelloz sodium
Magnezyum stearate
Etil alkol %96
Deiyonize su
Opadry II 85F220232 portakal

- Polivinil Alkol-Kısmi Hidrolizee
- Makrogol/PEG
- Talk
- Titanium dioksit
- Kırmızı demir oksit
- Sarı demir oksit

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Şeffaf PVC/PE/PVDC (250/25/90)/Alüminyum Folyo blister
252 film tabletlik blister ambalajlarda takdim edilmektedir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Santa Farma İlaç San. A.Ş.
Okmeydanı, Boruçiçeği Sok. No: 16 34382 Şişli- İSTANBUL
Tel: 0212 220 64 00
Fax: 0212 222 57 59

8. RUHSAT NUMARASI

--

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: --
Ruhsat yenileme tarihi: --

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

--