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

PARVENOS® 600 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir film kaplı tablet 600 mg pirfenidon içerir.

Yardımcı madde(ler):
Laktoz monohidrat, spray dried (inek sütü kaynaklı)…….216 mg
Kroskarmelloz sodyum……..….30 mg

Yardımcı maddelerin tamamı için bkz. Bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PARVENOS®, erişkinlerde hafif ila orta İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

PARVENOS® tedavisi, İPF'nin tanı ve tedavisi konusunda deneyimli uzman doktorlar tarafından başlatılmalı ve kontrol edilmelidir.

Pozoloji:

Erişkinler
Tedaviye başlanması ile PARVENOS®'un dozu aşağıda belirtildiği gibi 14 günlük bir sürede önerilen günlük doz olan 2400 mg/gün dozuna titre edilmelidir:

- 1-7. gün: Günde 4 kez uygulanan 200 mg'lık bir tablet (800 mg/gün)
- 8-14. gün: Günde 4 kez uygulanan 200 mg'lık iki tablet veya günde 4 kez uygulanan 400 mg'lık bir tablet (1600 mg/gün)
- 15. gün ve sonrası: Günde 4 kez uygulanan 200 mg'lık üç tablet veya günde 4 kez uygulanan 600 mg'lık bir tablet (2400 mg/gün)

PARVENOS®'un önerilen günlük idame dozu toplamda 2400 mg/gün olacak şekilde yemek ile birlikte günde dört kez alınan 600 mg'dır.

2400 mg/gün üzerindeki dozlar hiçbir hasta için önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.9).

Uygulama sıklığı ve süresi:
Aralıksız 14 gün veya daha fazla süre ile PARVENOS® tedavisini atlayan hastalar önerilen günlük doza kadar olan başlangıçtaki iki haftalık titrasyon rejimi ile tedaviyi yeniden başlatmalıdır.

Aralıksız 14 günden daha az süre ile tedavinin kesilmesi durumunda tedavi dozu titrasyona gerek kalmadan bir önceki önerilen tedavi dozunda devam ettirilebilir.

Güvenli kullanım için doz ayarlamaları ve diğer hususlar:
Gastrointestinal olaylar: Gastrointestinal istenmeyen olaylar nedeniyle tedaviye karşı intolerans görülen hastalara PARVENOS®'un yemek ile birlikte alınması gerektiği hatırlatılmalıdır. Eğer semptomlar devam ederse pirfenidon dozu yemek ile birlikte günde 4 kez bir adet 200 mg tablete düşürülebilir ve tolere edildiği kadarı ile önerilen günlük doza tekrar yükseltilebilir. Hastanın tolere ettiği en yüksek doz belirlendikten sonra hasta uyumunu arttırmak amacıyla, günde 4 defa 200 mg'lık 3 tablet yerine günde 4 defa 600 mg'lık 1 tablet kullanılabilir. Semptomların devam etmesi durumunda hastalar semptomların ortadan kalkması için 1 ila 2 hafta süre ile tedaviye ara verebilecekleri konusunda bilgilendirilmelidir.

Fotosensitivite reaksiyonu veya döküntü: Hafif ila orta derecede fotosensitivite reaksiyonu veya döküntü yaşayan hastalara günlük bir güneş kremi kullanmaları ve güneş maruziyetini önlemeleri tavsiye edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4). Pirfenidonun dozu günlük 800 mg'ye düşürülebilir (günde dört kez 200 mg bir tablet olacak şekilde). Döküntü 7. gün sonunda devam ediyorsa PARVENOS®'a 15 gün süre ile ara verilir ve doz yükseltme periyoduna göre önerilen günlük doza tekrar yükseltilebilir.

Şiddetli derecede fotosensitivite reaksiyonu veya döküntü yaşayan hastalar doza ara verebilecekleri ve tıbbi yardım alabilecekleri konusunda bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4). Döküntü ortadan kalktıktan sonra PARVENOS® tedavisi tekrar başlatılabilir ve hekim kararına göre önerilen günlük doza tekrar yükseltilebilir.

Karaciğer fonksiyonu: Bilirubin seviyesinde yükselme ile birlikte olan veya olmayan, anlamlı derecede alanin ve/veya aspartat aminotransferaz (ALT/AST) yükselmesi durumunda pirfenidon dozu ayarlanmalıdır veya Bölüm 4.4'te yer alan kılavuzlara göre tedavi kesilmelidir.

Uygulama şekli:
PARVENOS® oral kullanım içindir. Bulantı ve baş dönmesi olasılığını azaltmak için PARVENOS® tabletler yemek ile birlikte alınmalı ve su ile bütün olarak yutulmalıdır (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. PARVENOS® orta dereceli böbrek yetmezliği olan (KrKl 30-50 mL/dak) hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

PARVENOS® tedavisi şiddetli böbrek yetmezliği olan (KrKl <30 mL/dak) veya diyaliz gerektiren terminal dönem böbrek hastalığı olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:
Hafif ila orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir (örneğin; Child-Pugh sınıfı A ve B). Bununla beraber, hafif ila orta dereceli karaciğer yetmezliği olan bazı bireylerde pirfenidon plazma seviyeleri artabildiğinden bu popülasyonda PARVENOS® tedavisi dikkatle uygulanmalıdır. PARVENOS® şiddetli karaciğer yetmezliği veya terminal dönem karaciğer hastalığı olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
İPF endikasyonu için pediyatrik popülasyonda PARVENOS® kullanımı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:
65 yaş ve üstü hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye ya da Bölüm 6.1'de yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı bulunan kişilerde
- Pirfenidon kullanımına bağlı anjiyoödem geçmişi olanlarda (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 (KrKl<30 mL/dak) veya diyaliz gerektiren terminal dönem böbrek hastalığı olanlarda (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğer fonksiyonu
Pirfenidon tedavisi alan hastalarda yaygın olarak transaminaz seviyelerinde yükselme bildirilmiştir. PARVENOS® tedavisine başlamadan önce, tedavinin ilk altı ayında ayda bir ve sonrasında her üç ayda bir karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST ve bilirubin) yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Eğer hastada PARVENOS® tedavisine başladıktan sonra ilaca bağlı karaciğer hasarının semptom ve işaretleri ve bilirubin seviyesinde artış olmadan normalin üst sınırının 3 katından fazla ila 5 katından az aminotransferaz yüksekliği oluşursa, diğer nedenler dışlanmalı ve hasta yakından takip edilmelidir. Karaciğer toksisitesi ile ilişkili diğer ilaçların kesilmesi düşünülmelidir. Eğer klinik olarak uygunsa, PARVENOS® dozu azaltılmalı veya kesilmelidir. Karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlara geldiğinde PARVENOS®, tolere edilebiliyorsa, önerilen günlük doza tekrar artırılabilir.

İlaç kaynaklı karaciğer hasarı
Yaygın olmayan bazı durumlarda AST ve ALT seviyelerindeki yükselmeler, eşlik eden bilirubin artışı ile ilişkilendirilmiştir. Pazarlama sonrasında, ölümle sonuçlanan izole vakalar da dahil olmak üzere ilaca bağlı şiddetli karaciğer hasarı raporlanmıştır (bkz Bölüm 4.8)

Önerilen karaciğer fonksiyon testlerinin düzenli takibine ilave olarak, halsizlik, anoreksi, sağ üst abdominal bölgede rahatsızlık, koyu renkli idrar veya sarılık dahil karaciğer hasarını işaret edebilen semptomları raporlayan hastalarda hızlı bir şekilde klinik değerlendirme ve karaciğer fonksiyon testlerinde ölçümleme yapılmalıdır.

Eğer hastada normalin üst sınırının 3 katından fazla ila 5 katından az aminotransferaz yüksekliği oluşursa ve bu duruma karaciğer hasarına işaret eden klinik semptomlar ve işaretler veya hiperbilirubinemi eşlik ediyorsa PARVENOS® tedavisi kalıcı olarak sonlandırılmalı ve tekrar başlatılmamalıdır.

Eğer hastada normalin üst sınırının 5 katı ve 5 katından fazla aminotransferaz yüksekliği görülürse PARVENOS® tedavisi kalıcı olarak sonlandırılmalı ve tekrar başlatılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği
Orta dereceli hepatik yetmezliği olan (örneğin; Child-Pugh Sınıf B) vakalarda Pirfenidon maruziyeti %60 oranında artmıştır. Önceden var olan hafif ila orta karaciğer yetmezliği olan hastalarda (örneğin; Child-Pugh Sınıf A ve B), PARVENOS® maruziyetinde artış potansiyeli göz önüne alındığında, PARVENOS® dikkatli kullanılmalıdır. Özellikle bilinen bir CYP1A2 inhibitörü eş zamanlı olarak kullanıyorsa hastalar toksisite belirtileri açısından yakından takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2). Pirfenidonun şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı ile ilgili veri mevcut değildir ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda PARVENOS® kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Fotosensitivite reaksiyonu veya döküntü
PARVENOS® tedavisi sırasında doğrudan güneş ışığına (ultraviyole lambalar dahil) maruziyetten kaçınılmalı veya en aza indirilmelidir. Hastalar her gün güneş kremi kullanmaları, güneşten koruyan kıyafetler giymeleri ve fotosensitiviteye yol açtığı bilinen diğer tıbbi ürünlerden kaçınmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Hastalar fotosensitivite reaksiyonu veya döküntü belirtilerini doktorlarına bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Şiddetli fotosensitivite reaksiyonları yaygın değildir. Hafiften şiddetliye kadar fotosensitivite reaksiyonu veya döküntü vakalarında doz ayarlaması veya geçici olarak tedaviye ara verilmesi gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Şiddetli deri reaksiyonları
Pazarlama sonrası pirfenidon tedavisi ile ilişkili olarak yaşamı tehdit edici veya ölümcül olabilen Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) bildirilmiştir.

Bu reaksiyonları düşündüren belirti ve semptomlar ortaya çıkarsa, PARVENOS® ile tedavi derhal kesilmelidir. Hastada PARVENOS® kullanımı ile SJS veya TEN geliştiyse, PARVENOS® tedavisi yeniden başlatılmamalı ve kalıcı olarak kesilmelidir.

Anjiyoödem/Anafilaksi
Pazarlama sonrasında pirfenidon kullanımına bağlı (bazıları ciddi olmak üzere), nefes almada güçlük veya hırıltılı solunum ile ilişkili yüzde, dudaklarda ve/veya dilde şişme gibi anjiyoödem bulguları raporlanmıştır. Anaflaktik reaksiyonlar da ayrıca raporlanmıştır. Bu nedenle PARVENOS® kullanımını takiben anjiyoödem veya şiddetli alerjik reaksiyon belirtileri veya semptomları gelişen hastaların hemen tedaviyi sonlandırması gerekir. Anjiyoödem veya şiddetli alerjik reaksiyon gözlenen hastalar standart tedaviye göre tedavi edilmelidir. PARVENOS®, geçmişinde pirfenidon kullanımına bağlı anjiyoödem veya hipersensitivite öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3)

Baş dönmesi
Pirfenidon kullanan hastalarda baş dönmesi bildirilmiştir. Bu nedenle, zihinsel uyanıklık veya koordinasyon gerektiren faaliyetlerle meşgul olmadan önce, hastaların bu ilaca nasıl tepki vereceklerini bilmeleri gerekmektedir (bkz. Bölüm 4.7). Klinik çalışmalarda, baş dönmesi yaşayan çoğu hastanın tek atağı olmuştur ve çoğu ataklar ortalama olarak 22 günde düzelmiştir. Eğer baş dönmesi düzelmezse veya kötüleşirse doz ayarlaması veya PARVENOS® tedavisinin kesilmesi gerekebilir.

Yorgunluk
Pirfenidon kullanan hastalarda yorgunluk bildirilmiştir. Bu nedenle, zihinsel dikkat veya koordinasyon gerektiren faaliyetlerle meşgul olmadan önce, hastaların bu ilaca nasıl tepki vereceklerini bilmeleri gerekmektedir (bkz. Bölüm 4.7).

Kilo kaybı
Pirfenidon ile tedavi edilen hastalarda kilo kaybı bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hekimler, hastanın kilosunu takip etmeli ve kilo kaybının klinik olarak önemli olduğu düşünülürse gerekli durumlarda artmış kalori alımını teşvik etmelidir.

Hiponatremi
Pirfenidon ile tedavi edilen hastalarda hiponatremi bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hiponatremi semptomları zor fark edildiğinden ve duruma eşlik eden morbiditelerle maskelenebildiğinden, özellikle bulantı, baş ağrısı ve baş dönmesi gibi belirgin bulgular varsa ilgili laboratuvar parametrelerinin düzenli takibi yapılmalıdır.

Yardımcı maddeler
Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu ilaç her film kaplı tablet başına 1 mmol sodyum (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim 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 inhibisyonuna ile ilişkilendirildiğinden, pirfenidon tedavisi sırasında tüketiminden kaçınılmalıdır.

<u>Fluvoksamin ve CYP1A2 inhibitörleri</u>
Bir 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 PARVENOS® kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). PARVENOS® tedavisine başlamadan önce fluvoksamin tedavisi kesilmeli ve PARVENOS® tedavisi sırasında pirfenidonun azalmış klerensi nedeniyle fluvoksamin kullanımından kaçınılmalıdır. PARVENOS® tedavisi sırasında hem CYP1A2'nin hem de pirfenidon metabolizmasında yer alan bir veya daha fazla diğer CYP izoenziminin (örneğin; CYP2C9, 2C19 ve 2D6) inhibitörü olan diğer tedavilerden kaçınılmalıdır.

In vitro ve *in vivo* ekstrapolasyonlar, CYP1A2'nin güçlü ve seçici inhibitörlerinin (örneğin; enoksasin) pirfenidona maruziyeti yaklaşık 2 ila 4 kat arttırma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Eğer PARVENOS®'un güçlü ve seçici bir CYP1A2 inhibitörü ile eşzamanlı kullanımı zorunluysa günlük pirfenidon dozu 800 mg'ye (günde dört kez 200 mg bir tablet) düşürülmelidir. Hastalar, PARVENOS® tedavisiyle ilişkili advers reaksiyonların oluşması açısından yakından takip edilmelidir. Gerekiyorsa PARVENOS® tedavisi sonlandırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Pirfenidon ve 750 mg siprofloksasinin (orta dereceli CYP1A2 inhibitörü) eşzamanlı uygulaması, pirfenidona maruziyeti %81 arttırmıştır. Günde iki kez 750 mg dozda siprofloksasin kullanımı zorunluysa, günlük pirfenidon dozu günde 1600 mg'ye (günde dört kez 400 mg bir tablet veya 200 mg iki tablet) düşürülmelidir. Siprofloksasin günde bir veya iki kez 250 mg veya 500 mg dozda kullanıldığında PARVENOS® dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

CYP1A2'nin diğer orta dereceli inhibitörleri ile (örneğin; amiodaron, propafenon) tedavi edilen hastalarda PARVENOS® dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

CYP1A2 inhibitörlerinin CYP2C9 (örn. amiodaron, flukonazol), 2C19 (örn. kloramfenikol) ve 2D6 (örn. fluoksetin, paroksetin) gibi pirfenidon metabolizmasında yer alan bir veya daha fazla diğer CYP izoenzimlerin güçlü inhibitörleriyle eş zamanlı kullanılması durumunda özellikle dikkatli olunmalıdır.

Sigara Kullanımı ve CYP1A2 indükleyicileri
Bir Faz 1 etkileşim çalışmasında, sigara kullanımının (CYP1A2 indükleyicisi) pirfenidon farmakokinetiği üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Sigara içenlerde pirfenidon maruziyeti, sigara içmeyenlerde gözlenenin %50'si olmuştur. Sigara kullanımı karaciğer enzim üretimini indükleme ve dolayısıyla tıbbi ürünün klerensini artırma ve maruziyeti azaltma potansiyeline sahiptir. Sigara kullanımı ve bunun CYP1A2'yi indükleme potansiyeline dayalı olarak, sigara kullanımı da dahil olmak üzere, PARVENOS® tedavisi sırasında CYP1A2'nin güçlü indükleyicilerinin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Hastalar, pirfenidon tedavisi öncesi ve sırasında, CYP1A2'nin güçlü indükleyicilerinin kullanımını kesme konusunda teşvik edilmelidir.

CYP1A2'nin orta derece indükleyicilerinin (örneğin; omeprazol) eş zamanlı kullanımı teorik olarak pirfenidonun plazma seviyelerinin düşmesiyle sonuçlanabilir.

Hem CYP1A2'nin hem de pirfenidon metabolizmasında yer alan diğer CYP izoenzimlerinin güçlü indükleyicisi olarak etki gösteren tıbbi ürünlerin (örneğin; rifampisin) eş zamanlı kullanımı pirfenidonun plazma seviyelerinde anlamlı bir azalma ile sonuçlanabilir. Bu tıbbi ürünlerden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadın hastalara tedavi sırasında etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları önerilmelidir.

Gebelik dönemi
Pirfenidonun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, pirfenidon ve/veya metabolitlerinin plasentaya geçtiği ve amniyotik sıvıda birikme potansiyeli olduğu görülmüştür.

Yüksek dozlarda (≥1.000 mg/kg/gün), sıçanlarda gestasyonda uzama ve fetal canlılıkta azalma görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3).

Önlem olarak, gebelik sırasında PARVENOS® kullanımından kaçınılmalıdır. PARVENOS® gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Pirfenidon veya metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlardan elde edilen mevcut farmakokinetik veriler, anne sütünde birikme potansiyeli ile birlikte pirfenidon ve/veya metabolitlerinin anne sütüne geçtiğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Emzirme dönemindeki bebekler üzerindeki risk göz ardı edilememelidir.

Emzirmenin ya da PARVENOS® tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken emzirmenin çocuk açısından faydası ve PARVENOS® tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Preklinik çalışmalarda fertilite üzerine herhangi bir advers etki saptanmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PARVENOS® araç ve makine kullanımını orta derecede etkileyebilecek baş dönmesi ve yorgunluğa sebep olabilmektedir. Bu nedenle, bu semptomları gösteren hastalar araç veya makine kullanırken dikkatli olmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti
Günlük 2403 mg dozunda pirfenidon ile klinik çalışma deneyimi sırasında, plasebo ile karşılaştırıldığında en yaygın bildirilen yan etkiler sırasıyla bulantı (%32,4'e karşı %12,2), döküntü (%26,2'ye karşı %7,7), ishal (%18,8'e karşı %14,4), yorgunluk (%18,5'e karşı

%10,4), dispepsi (%16,1'e karşı %5), iştah azalması (%20,7'ye karşı %8), baş ağrısı (%10,1'e karşı %7,7) ve fotosensitivite reaksiyonudur (%9,3'ye karşı %1,1).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Pirfenidonun güvenliliği 1650 gönüllü ve hastayı kapsayan klinik çalışmalarla değerlendirilmiştir. Açık çalışmalarda 170'ten fazla hasta, bazılarında 10 yıla kadar olmak üzere, 5 yılı aşkın bir süre boyunca incelenmiştir.

Tablo 1, üç toplu pivotal Faz 3 çalışmada günlük tavsiye edilen 2403 mg dozda pirfenidon alan 623 hastada ≥%2 sıklıkta bildirilen yan etkileri göstermektedir. Pazarlama sonrası deneyimlerde tespit edilen advers olaylar da Tablo 1'de listelenmiştir. Yan etkiler Sistem Organ Sınıfı (SOC) ve MedDRA sıklığına göre sıralanmış ve her sıklık gruplamasındaki [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 veriler ile tahmin edilemiyor)] yan etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

Tablo 1: SOC ve MedDRA sıklığına göre advers reaksiyonlar

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Çok Yaygın:	Üst solunum yolu enfeksiyonu
Yaygın	İdrar yolu enfeksiyonu
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Yaygın Olmayan:	Agranülositoz[1]
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Yaygın Olmayan:	Anjiyoödem[1]
Bilinmiyor:	Anafilaksi[1]
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Çok Yaygın:	Kilo kaybı; iştah azalması
Yaygın Olmayan:	Hiponatremi[1]
Psikiyatrik hastalıklar	
Çok Yaygın:	Uykusuzluk (insomnia)
Sinir sistemi hastalıkları	
Çok Yaygın:	Baş ağrısı; baş dönmesi
Yaygın:	Uyku hali; tat bozukluğu, letarji
Vasküler hastalıklar	
Yaygın:	Sıcak basması
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	
Çok Yaygın:	Dispne; öksürük
Yaygın:	Balgamlı öksürük
Gastrointestinal hastalıklar	
Çok Yaygın:	Dispepsi; mide bulantısı; ishal; gastroözofajiyal reflü hastalığı; kusma; konstipasyon
Yaygın:	Karın şişliği; abdominal rahatsızlık; karın ağrısı; üst karın ağrısı; mide rahatsızlığı, gastrit; mide gazı
Hepato-bilier hastalıklar	
Yaygın:	ALT artışı; AST artışı; gama glutamil transferaz artışı

Yaygın Olmayan:	ALT artışı; AST artışı ile birlikte total serum bilirubin artışı[1]; ilaca bağlı karaciğer hasarı[2]
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Çok Yaygın:	Döküntü
Yaygın:	Fotosensitivite reaksiyonları; kaşıntı; eritem; kuru cilt; eritematöz döküntü; maküler döküntü; kaşıntılı döküntü
Bilinmiyor:	Stevens-Johnson sendromu (SJS)[1]; toksik epidermal nekroliz (TEN)[1]
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Çok Yaygın:	Artralji
Yaygın:	Miyalji
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Çok Yaygın:	Yorgunluk
Yaygın:	Asteni; kardiyak olmayan göğüs ağrısı
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar	
Yaygın:	Güneş yanığı

[1] Pazarlama sonrası gözetim yoluyla belirlenmiştir.

[2] Ölümle sonuçlanan vakalar da dahil olmak üzere ilaca bağlı karaciğer hasarı vakaları pazarlama sonrası gözetim yoluyla belirlenmiştir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

İştah azalması:
Pivotal klinik araştırmalar sırasında, iştah azalması vakaları kolayca yönetilebilir olmuş ve genellikle önemli sekellerle ilişkili olmamıştır. İştah azalması vakaları, seyrek olarak önemli kilo kaybı ve gerekli tıbbi müdahale ile ilişkilendirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların 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'ne (TÜFAM) 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 ile ilgili sınırlı klinik deneyim mevcuttur. 4806 mg/gün doza kadar çoklu pirfenidon dozları 12 günlük doz artırma süresi boyunca sağlıklı erişkin gönüllülere günde üç kez altışar adet 267 mg kapsül halinde verilmiştir. Yan etkiler hafif, geçici ve pirfenidon için en sık bildirilen advers reaksiyonlar ile tutarlıdır.

Şüpheli doz aşımı durumunda, hastanın klinik durumunun yakından izlenmesi ve vital bulguların takibi gibi destekleyici tıbbi bakım sağlanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmünosupresanlar, diğer immünosupresanlar
ATC kodu: L04AX05

Pirfenidonun etki mekanizması tam olarak belirlenememiştir. Ancak var olan veriler, pirfenidonun çeşitli *in vitro* sistemlerde ve pulmoner fibrozisin hayvan modellerinde (bleomisin ve transplant ile indüklenen fibrozis) hem antifibrotik hem antienflamatuvar özellikler ortaya koyduğunu göstermektedir.

İPF, tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) ve interlökin-1-beta (IL-1β) gibi proenflamatuvar sitokinlerin sentezi ve salınımından etkilenen bir kronik fibrotik ve enflamatuvar akciğer hastalığıdır ve pirfenidonun çeşitli uyaranlara cevap olarak enflamatuvar hücrelerin birikimini azalttığı gösterilmiştir.

Pirfenidon fibroblast proliferasyonunu, fibrozis ile ilişkili proteinlerin ve sitokinlerin üretimini ve transforme edici büyüme faktörü beta (TGF-β) ve trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) gibi sitokin büyüme faktörlerine yanıt olarak artan ekstrasellüler matriks biyosentezi ve birikimini azaltmaktadır.

Klinik etkililik

Pirfenidonun klinik etkililiği, İPF'li hastalarda dört farklı çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü Faz 3 çalışmasında araştırılmıştır. Bu dört çalışmanın üçü (PIPF-004, PIPF-006 ve PIPF-016) çok ulusludur ve bir tanesi (SP3) Japonya'da yapılmıştır.

PIPF-004 ve PIPF-006 çalışmaları, pirfenidon 2403 mg/gün ile plasebo tedavilerini karşılaştırmıştır. PIPF-004 çalışmasında bir ara doz grubu (1197 mg/gün) bulunması gibi birkaç istisnalar dışında PIPF-004 ve PIPF-006 çalışmalarının tasarımı neredeyse aynıdır. Her iki çalışmada da tedavi en az 72 hafta süreyle günde üç kez uygulanmıştır. Her iki çalışmanın birincil sonlanım noktası, 72. haftada başlangıca göre beklenen Zorlu Vital Kapasite (FVC) yüzdesindeki değişimdir.

PIPF-004 çalışmasında, tedavinin 72. haftasında başlangıca göre beklenen FVC yüzdesindeki düşüş, plasebo alan hastalarla (N=174; p=0,001, rank ANCOVA) karşılaştırıldığında, pirfenidon kullanan hastalarda (N=174) anlamlı ölçüde azalmıştır. Pirfenidon tedavisi başlangıca göre beklenen FVC yüzdesindeki düşüşü aynı zamanda 24. (p=0,014), 36. (p<0,001), 48. (p<0,001) ve 60. (p<0,001) haftalarda da anlamlı ölçüde azaltmıştır. Başlangıca göre 72. haftada beklenen FVC yüzdesindeki ≥%10'luk düşüş (İPF'de mortalite riskini gösteren bir eşik) pirfenidon kullanan hastaların %20'sinde, plasebo alan hastaların ise %35'inde görülmüştür (Tablo 2).

Tablo 2: PIPF-004 çalışmasında beklenen FVC yüzdesinde başlangıca göre 72. haftadaki değişimin kategorik değerlendirilmesi

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

Önceden belirlenmiş rank ANCOVA analizine göre altı dakikalık yürüme testinde (6MWT) yürünen mesafede başlangıca göre 72. haftadaki değişiklik bakımından plasebo alan hastalar ile pirfenidon kullanan hastalar arasında fark olmamasına rağmen bir *ad hoc* analizinde pirfenidon kullanan hastaların %37'sinde 6MWT mesafesinde ≥50m'lik düşüş görülürken plasebo alan hastaların ise %47'sinde ≥50m'lik düşüş görülmüştür.

PIPF-006 çalışmasında, pirfenidon tedavisi (N=171), plasebo (N=173; p=0,501) ile karşılaştırıldığında, başlangıca göre 72. haftada beklenen FVC yüzdesindeki düşüşü azaltmamıştır. Buna karşın, pirfenidon tedavisi başlangıca göre 24. (p<0,001), 36. (p=0,011) ve 48. (p=0,005) haftalardaki beklenen FVC yüzdesindeki düşüşü azaltmıştır. 72. Haftada, FVC'de ≥%10'luk düşüş pirfenidon kullanan hastaların %23'ünde, plasebo alan hastaların ise %27'sinde görülmüştür (Tablo 3).

Tablo 3: PIPF-006 çalışmasında beklenen FVC yüzdesinde başlangıca göre 72. haftadaki değişimin kategorik değerlendirilmesi

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

6MWT mesafesindeki başlangıca göre 72. haftadaki düşüş, plasebo ile karşılaştırıldığında, PIPF-006 çalışmasında anlamlı ölçüde azalmıştır (p<0,001, rank ANCOVA). Ek olarak, bir *ad hoc* analizinde pirfenidon kullanan hastaların %33'ü, plasebo alanların ise %47'si 6MWT mesafesinde ≥50 m'lik düşüş göstermiştir.

PIPF-004 ve PIPF-006 çalışmalarındaki sağ kalımın toplu bir analizinde, mortalite oranı pirfenidon 2403 mg/gün tedavisi ile %7,8 iken bu oran plasebo ile %9,8 olarak bulunmuştur [HR 0,77 (%95 GA, 0,47-1,28)].

PIPF-016 çalışmasında, 2403 mg/gün pirfenidon tedavisi ile plasebo karşılaştırılmıştır. Tedavi, 52 hafta boyunca günde üç kez uygulanmıştır. Primer sonlanım noktası, başlangıca göre 52. haftada beklenen FVC yüzdesindeki değişim olarak belirlenmiştir. Toplam 555 hastada, medyan bazal beklenen FVC yüzdesi ve %DLCO sırasıyla %68 (aralık: %48-91) ve %42 (aralık: %27-170) olmuştur. Başlangıçta hastaların %2'sinde beklenen FVC yüzdesi %50'den düşük ve %21'inde beklenen DLCO yüzdesi %35'ten düşük olmuştur.

PIPF-016 çalışmasında, başlangıca göre tedavinin 52. haftasında beklenen FVC yüzdesindeki düşüş, plasebo alan hastalara (N=277; p<0,000001, rank ANCOVA) kıyasla, pirfenidon kullanan hastalarda (N=278) anlamlı ölçüde azalmıştır. Pirfenidon tedavisi ayrıca başlangıca göre 13. (p<0,000001), 26. (p<0,000001) ve 39. (p=0,000002) haftalarda beklenen FVC yüzdesindeki düşüşü anlamlı ölçüde azaltmıştır. 52. haftada, beklenen FVC yüzdesinde başlangıca göre ≥%10 düşüş veya ölüm pirfenidon kullanan hastaların %17'sinde ve plasebo alan hastaların ise %32'sinde görülmüştür (Tablo 4).

Tablo 4: PIPF-016 çalışmasında beklenen-FVC yüzdesinde başlangıca göre 52. haftadaki değişimin kategorik değerlendirilmesi

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

PIPF-016 çalışmasında, başlangıca göre 52. haftada 6MWT sırasında yürüme mesafesindeki düşüş, plasebo alan hastalara kıyasla, pirfenidon kullanan hastalarda anlamlı ölçüde azalmıştır (p=0,036, rank ANCOVA). Pirfenidon kullanan hastaların %26'sı 6MWT mesafesinde ≥50 m'lik düşüş gösterirken, plasebo alan hastalarda ise bu oran %36 olmuştur.

12. ayda yapılan PIPF-016, PIPF-004 ve PIPF-006 çalışmalarının önceden belirlenmiş toplu analizinde tüm nedenlere bağlı mortalite, plaseboya (%6,7, 624 hastanın 42'si) kıyasla, pirfenidon 2403 mg/gün grubunda (%3,5, 623 hastanın 22'si) anlamlı oranda daha düşük olmuştur ve bu durum ilk 12 ayda tüm nedenlere bağlı mortalite riskinde %48'lik bir azalma sağlamıştır (HR 0,52 [%95 GA, 0,31-0,87], p=0,0107, log-rank testi).

Japon hastalar üzerinde yapılan SP3 çalışması 1800 mg/gün pirfenidon tedavisi ile (vücut ağırlığı normalizasyonuna göre PIPF-004/006 çalışmalarında ABD ve Avrupa popülasyonundaki 2403 mg/gün ile benzerdir) ile plaseboyu karşılaştırılmıştır (sırasıyla N=110, N=109). Pirfenidon tedavisi, plasebo ile karşılaştırıldığında, 52. haftada vital kapasitedeki (VC) ortalama düşüşü (primer sonlanım noktası) anlamlı ölçüde azaltmıştır (sırasıyla, -0,09±0,02 l karşısında -0,16±0,02 l, p=0,042).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:
Pirfenidon kapsüller gıdalarla birlikte kullanıldığında, kandaki konsantrasyonlarının daha düşük olduğu görülmektedir. Bu nedenle, bulantı ve baş dönmesi insidansını azaltmak amacıyla, PARVENOS®'un yemekler ile birlikte kullanılması önerilmektedir. Pirfenidon primer olarak serum albümini olmak üzere insan plazma proteinlerine bağlanmaktadır. Pirfenidon büyük oranda CYP1A2 tarafından metabolize edilmektedir.

Emilim:
Pirfenidon kapsüllerin gıdalarla birlikte kullanılması, açlık durumuyla karşılaştırıldığında, Cmaks değerinde belirgin bir düşüşe (%50 oranında) ve EAA (eğri altı alan) üzerinde daha az bir etkiye neden olmaktadır. 801 mg'lik tek bir dozun (50-66 yaşlarında) sağlıklı daha yaşlı yetişkin gönüllüler tarafından tok iken oral kullanımını takiben pirfenidonun emilim hızı azalmış ve tokluk durumundaki EAA değeri açlık durumundaki EAA değerinin yaklaşık %80-85'i kadar olmuştur. 801 mg'lik tablet 3 adet 267 mg'lik kapsülle karşılaştırıldığında açlık durumunda biyoeşdeğerlik gösterilmiştir. Tokluk durumunda, kapsüller ile karşılaştırıldığında, 801 mg tablet EAA ölçümlerinden elde edilen sonuçlara göre biyoeşdeğerlik kriterlerini karşılamış ve Cmaks (%108,26-125,60) için %90 güven aralığı standart biyoeşdeğerlik limitinin üst sınırını biraz aşmıştır (90% GA: %80,00-125,00). Yemeğin pirfenidonun oral EAA'sı üzerindeki etkisi tablet ve kapsül formülasyonları arasında tutarlı olmuştur. Açlık durumu ile karşılaştırıldığında, iki formülasyonun da yemek ile birlikte kullanılması pirfenidon Cmaks değerini azaltmıştır. Bu azalma, kapsül formülasyonunda %50 oranında olurken tablet formülasyonunda daha azdır (%40). Tok bireylerde görülen advers olayların (bulantı ve baş dönmesi) insidansı tok olmayan bireylerde görülenden daha düşük olmuştur. Bu nedenle, bulantı ve baş dönmesi insidansını azaltmak amacıyla, PARVENOS®'un yemekler ile birlikte kullanılması önerilmektedir.

Pirfenidonun mutlak biyoyararlanımı insanlarda belirlenmemiştir.

Dağılım:
Pirfenidon, primer olarak serum albümini olmak üzere, insan plazma proteinlerine bağlanmaktadır. Toplam ortalama bağlanma klinik çalışmalarda gözlenen konsantrasyonlarda (1 ila 100 mcg/ml) %50 ile %58 arasında değişmektedir. Dağılımın ortalama görünen oral kararlı durum hacmi yaklaşık 70 L'dir ve bu durum pirfenidonun dokulara dağılımın orta derecede olduğunu göstermektedir.

Biyotransformasyon:
Pirfenidonun yaklaşık %70-80'i, CYP2C9, 2C19, 2D6 ve 2E1'i içeren diğer CYP izoenzimlerinin minör katkılarıyla, CYP1A2 tarafından metabolize edilmektedir. *In vitro* veriler, IPF hastalarında majör metabolitin (5 karboksi-pirfenidon) zirve plazma konsantrasyonlarını aşan konsantrasyonlarda bazı farmakolojik olarak ilgili aktivitesini göstermektedir. Bu, 5 karboksi-pirfenidona plazma maruziyetinin arttığı orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda klinik olarak anlamlı olabilir.

Eliminasyon:
Pirfenidonun oral klerensi orta derecede doyurulabilir görünmektedir. Günde 3 kere 267 mg ile 1335 mg doz aralığında pirfenidon kullanan sağlıklı daha yaşlı yetişkinler üzerinde yapılan çoklu dozlu doz belirleme çalışmasında, günde üç kere 801 mg'nin üzerinde verilen dozlarda ortalama klerensin yaklaşık %25 oranında azaldığı görülmüştür. Sağlıklı daha yaşlı yetişkinlerde tek doz pirfenidon kullanımını takiben ortalama görünen terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 2,4 saat olmuştur. Oral olarak verilen pirfenidonun yaklaşık %80'i doz alımından sonraki 24 saat içinde idrarla atılmaktadır. Pirfenidonun çoğunluğu 5-karboksi-pirfenidon metaboliti olarak (bunun >%95'i geri alınır) ve %1'inden azı değişmeden idrarla atılmaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:
Pirfenidon ve 5-karboksi-pirfenidon metabolitinin farmakokinetiği orta şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf B) olan vakalarla normal karaciğer fonksiyonu olan vakalarda karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, tek doz 801 mg pirfenidon (3x267 mg kapsül) uygulamasından sonra orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda pirfenidon maruziyetinin ortalama %60 oranında arttığını göstermiştir. Hafif ile orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda pirfenidon dikkatli kullanılmalıdır ve özellikle bilinen bir CYP1A2 inhibitörü eş zamanlı olarak alıyorlarsa hastalar toksisite bulguları yönünden yakından takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.3). Şiddetli karaciğer yetmezliği veya terminal dönem karaciğer hastalığı olan bireylerde pirfenidon kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.3).

Böbrek yetmezliği:
Normal böbrek fonksiyonu olan kişiler ile orta şiddetli ve şiddetli böbrek yetmezliği olan kişiler karşılaştırıldığında pirfenidonun farmakokinetiğinde klinik açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir. Ana madde, ağırlıklı olarak, 5-karboksi-pirfenidona metabolize edilmektedir. 5-karboksi-pirfenidonun ortalama (SD) EAA0-∞ değeri, orta şiddetli ($p = 0,009$) ve şiddetli ($p<0,0001$) böbrek yetmezliği gruplarında normal böbrek fonksiyonlu gruba göre anlamlı derecede yüksektir; sırasıyla 28,7 (4,99) mg • h / L ile karşılaştırıldığında 100 (26,3) mg • h / L ve 168 (67,4) mg • h / L.

Böbrek yetmezliği grubu	İstatikler	$EAA_{0-\infty}$ (mg.hr/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 şiddetli n = 6	Ortalama (SD) Medyan (25 - 75)	63,5 (19,5) 66,7 (47,7-76,7)	100,0[b] (26,3) 96,3 (75,2-123,0)
Şiddetli n = 6	Ortalama (SD) Medyan (25 - 75)	46,7 (10,9) 49,4 (40,7-55,8)	168,0[c] (67,4) 150,0 (123,0-248,0)

$EAA_{0-\infty}$ = 0.zamandan sonsuzluğa kadar konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan

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

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

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

Orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda 5-karboksi-pirferidona olan maruziyet 3,5 kata kadar artmaktadır. Orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda metabolitin klinik olarak anlamlı farmakodinamik aktivitesi göz ardı edilmemelidir. Pirfenidon kullanan ve hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Pirfenidon orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği (KrKl<30 mL/dak) veya diyaliz gerektiren terminal dönem böbrek hastalığı olan bireylerde pirfenidon kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.3).

Sağlıklı veya böbrek yetmezliği olan bireyler üzerinde yapılan 4 çalışmanın ve İPF'li hastalar üzerinde yapılan bir çalışmanın popülasyon farmakokinetiği analizleri pirfenidonun farmakokinetiği üzerinde yaş, cinsiyet veya vücut büyüklüğünün klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel konvansiyonel çalışmalarına göre klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Tekrarlayan doz toksisitesi çalışmalarında fare, sıçan ve köpeklerde karaciğer ağırlığında artış görülmüştür. Bu artışa sıklıkla karaciğer sentrilobüler hipertrofisi eşlik etmiştir. Tedavinin kesilmesinden sonra reversibilite gözlenmiştir. Fare ve sıçanlarda yürütülen karsinojenisite çalışmalarında karaciğer tümörlerinin insidansında artış görülmüştür. Bu hepatik bulgular pirfenidon kullanan hastalarda görülmeyen bir etki olan hepatik mikrozomal enzimlerin indüksiyonu ile tutarlıdır. Bu bulguların insanlarla ilişkili olduğu kabul edilmemektedir.

İnsan dozu 2403 mg/gün'ün 37 katı olan 1500 mg/kg/gün dozu verilen dişi sıçanlarda rahim tümörlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Mekanistik çalışmaların sonuçları, uterus tümör oluşumunun muhtemelen insanlarda olmayan, farelerde türe spesifik endokrin mekanizması ile ilgili kronik dopamin aracılı seks hormon dengesizliğiyle bağlantılı olduğunu göstermektedir.

Üreme toksikoloji çalışmaları, sıçanlarda erkek ve dişi fertilitesi veya yavrunun doğum sonrası gelişmesinde herhangi olumsuz etki göstermemiştir ve sıçanlarda (1.000 mg/kg/gün) veya tavşanlarda (300 mg/kg/gün) hiçbir teratojenite bulgusu görülmemiştir. Hayvanlarda, pirfenidon ve/veya metabolitlerinin plasentadan geçişi pirfenidon ve/veya metabolitlerinin amniyotik sıvıda birikim potansiyeli ile birlikte meydana gelmektedir. Yüksek dozlarda (≥450 mg/kg/gün) sıçanlarda östrus siklusunun uzaması ve yüksek insidansta düzensiz siklus görülmüştür. Yüksek dozlarda (≥1.000 mg/kg/gün) sıçanlarda gestasyon uzaması ve fetal canlılıkta azalma izlenmiştir. Emziren sıçanlardaki çalışmalar pirfenidon ve/veya metabolitlerinin anne sütünde birikim potansiyeli ile birlikte pirfenidon ve/veya metabolitlerinin anne sütüne geçtiğini göstermiştir.

Standart bir dizi testte pirfenidon mutajenik veya genotoksik aktivite göstermemiştir ve UV ışınlarına maruz kalma çerçevesinde test edildiğinde mutajenik değildir. UV ışınlarına maruz kalma çerçevesinde test edildiğinde, Çin hamster akciğer hücrelerindeki bir fotoklastojenik deneyde pirfenidon pozitif olduğu gözlenmiştir.

Pirfenidonun oral kullanımından sonra ve UVA/UVB maruziyet ile kobaylarda fototoksisite ve irritasyon tespit edilmiştir. Fototoksik lezyonların ciddiyeti güneş koruyucu uygulaması ile minimize edilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat, spray dried (inek sütünden elde edilmiştir)
Povidon K30
Kroskarmelloz sodyum
Magnezyum stearat
Opadry II 85F220232 portakal (polivinil alkol-kısmi hidrolize, makrogol/peg, talk, titanyum 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 altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Şeffaf PVC/PE/PVDC/Alüminyum folyo blister
120 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"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

2026/329

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.07.2026
Ruhsat yenileme tarihi: --

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

--