

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik 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

ESBRIET 267 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 267 mg pirfenidon içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Her bir film kaplı tablet 6,0 mg kroscarmelloz sodyum içerir.

Yardımcı maddelerin tamamı için bkz. Bölüm 6.1.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

ESBRIET 267 mg film kaplı tabletler sarı renkli, oval, yaklaşık 1,3x0,6 cm bikonveks yapıda ve "PFD" baskılı film kaplı tabletlerdir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

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

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

#### Pozoloji:

##### Erişkinler

Tedaviye başlanması ile ESBRIET'in dozu aşağıda belirtildiği gibi 14 günlük bir sürede önerilen günlük doz olan 2.403 mg/gün dozuna titre edilmelidir:

- 1-7. gün: Günde 3 kez uygulanan 267 mg'lik bir tablet (801 mg/gün)
- 8-14. gün: Günde 3 kez uygulanan 267 mg'lik iki tablet (1602 mg/gün)

- 15. gün ve sonrası: Günde 3 kez uygulanan 801 mg'lik bir tablet (2403 mg/gün)

ESBRIET'in önerilen günlük idame dozu toplamda 2403 mg/gün olacak şekilde yemek ile birlikte günde üç kez alınan 801 mg'dir.

2403 mg/gün üzerindeki dozlar hiçbir hasta için önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.9).

Aralıksız 14 gün veya daha fazla süre ile ESBRIET 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 ESBRIET'in yemek ile birlikte alınması gerektiği hatırlatılmalıdır. Eğer semptomlar devam ederse pirfenidon dozu yemek ile birlikte günde iki veya üç kez bir veya iki adet 267 mg tablete düşürülebilir ve tolere edildiği kadarı ile önerilen günlük doza tekrar yükseltilebilir. 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 801 mg'ye düşürülebilir (günde üç kez 267 mg olacak şekilde). Döküntü 7. gün sonunda devam ediyorsa ESBRIET'e 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 ESBRIET 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:**

ESBRIET oral kullanım içindir. Bulantı ve baş dönmesi olasılığını azaltmak için ESBRIET 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. ESBRIET orta dereceli böbrek yetmezliği olan (KrKl 30-50 mL/dak) hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. ESBRIET 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 pifrenidon plazma seviyeleri artabildiğinden bu popülasyonda ESBRIET tedavisi dikkatle uygulanmalıdır. ESBRIET, 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 ESBRIET 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.
- Pifrenidon 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**

ESBRIET tedavisi alan hastalarda yaygın olarak transaminaz seviyelerinde yükselme bildirilmiştir. ESBRIET 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 ESBRIET tedavisine başladıktan sonra ilaca bağlı karaciğer hasatının 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, ESBRIET dozu azaltılmalı veya kesilmelidir. Karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlara geldiğinde ESBRIET 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 bildiren hastalarda hızlı bir şekilde klinik değerlendirme ve karaciğer fonksiyon testlerinde ölçümleme yapılmalıdır.

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

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

#### Karaciğer yetmezliği

Orta dereceli hepatik yetmezliği olan (örneğin; Child-Pugh Sınıf B) vakalarda ESBRIET maruziyeti %60 oranında artmıştır. Önceden varolan hafif ila orta karaciğer yetmezliği olan hastalarda (örneğin; Child-Pugh Sınıf A ve B), ESBRIET maruziyetinde artış potansiyeli göz önüne alındığında, ESBRIET 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). ESBRIET'in şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı ile ilgili veri mevcut değildir ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ESBRIET kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

#### Fotosensitivite reaksiyonu veya döküntü

ESBRIET 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).

#### Anjiyoödem/Anafilaksi

Pazarlama sonrasında ESBRIET kullanımına bağlı (bazıları ciddi olmak üzere), nefes almada güçlük veya hırıltılı solunum ile ilişkili yüzde, dudaklarda ve/veya dilde şişme gibi anjiyoödem bulguları raporlanmıştır. Anafilaktik reaksiyonlar da ayrıca raporlanmıştır. Bu

nedenle ESBRIET 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. ESBRIET, geçmişinde ESBRIET kullanımına bağlı anjiyoödem veya hipersensitivite öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3)

#### Baş dönmesi

ESBRIET 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 ESBRIET tedavisinin kesilmesi gerekebilir.

#### Yorgunluk

ESBRIET 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

ESBRIET 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

ESBRIET ile tedavi edilen hastalarda hiponatremi bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hiponatremi semptomları zor farkedildiğinden 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

ESBRIET 267 mg film kaplı tablet her bir tablette 0,39 mg sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

### **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.

## Fluvoksamin ve CYP1A2 inhibitörleri

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

Eş zamanlı fluvoksamin kullanan hastalarda ESBRIET kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). ESBRIET tedavisine başlamadan önce fluvoksamin tedavisi kesilmeli ve ESBRIET tedavisi sırasında pirfenidonun azalmış klerensi nedeniyle fluvoksamin kullanımından kaçınılmalıdır. ESBRIET 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 artırma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Eğer ESBRIET'in güçlü ve seçici bir CYP1A2 inhibitörü ile eşzamanlı kullanımı zorunluysa, günlük pirfenidon dozu 801 mg'ye (günde üç kez 267 mg) düşürülmelidir. Hastalar, ESBRIET tedavisiyle ilişkili advers reaksiyonların oluşması açısından yakından takip edilmelidir. Gerekirse ESBRIET tedavisi sonlandırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

ESBRIET 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 1602 mg'ye (günde üç kez, 534 mg) düşürülmelidir. Siprofloksasin günde bir veya iki kez 250 mg veya 500 mg dozda kullanıldığında ESBRIET dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

CYP1A2'nin diğer orta dereceli inhibitörleri ile (örneğin; amiodaron, propafenon) tedavi edilen hastalarda ESBRIET 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, ESBRIET tedavisi sırasında CYP1A2'nin güçlü indükleyicilerinin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Hastalar, pirfenidon tedavisi öncesi ve sırasında, CYP1A2'nin güçlü indükleyicilerinin kullanımını kesme ve sigarayı bırakma konusunda teşvik edilmelidir.

CYP1A2'nin orta derece indükleyicilerinin (örneğin; omeprazol) eş zamanlı kullanılması 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**

ESBRIET'in 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 ( $\geq 1.000$  mg/kg/gün), sıçanlarda gestasyonda uzama ve fetal canlılıkta azalma görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3).

Önlem olarak, gebelik sırasında ESBRIET kullanımından kaçınılmalıdır.

ESBRIET 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 ESBRIET tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ESBRIET 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

ESBRIET 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 ESBRIET 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 %5,0), anoreksi (%11,4'e karşı %3,5), baş ağrısı (%10,1'e karşı %7,7) ve fotosensitivite reaksiyonudur (%9,3'ye karşı %1,1).

#### Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

ESBRIET'in 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 2.403 mg dozda ESBRIET kullanan 623 hastada  $\geq$ %2 sıklıkta bildirilen yan etkileri göstermektedir. Pazarlama sonrası deneyimlerde tespit edilen advers olaylar da Tablo 1'de listelenmiştir. Yan etkiler, Sistem Organ Sınıfı'na (SOC) ve MedDRA sıklığında göre listelenmiştir ve her sıklık grubunda [çok yaygın ( $\geq$ 1/10), yaygın ( $\geq$ 1/100 ila <1/10), yaygın olmayan ( $\geq$ 1/1.000 ila <1/100), seyrek ( $\geq$ 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**

<b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>	
Yaygın	Üst solunum yolu enfeksiyonu; idrar yolu enfeksiyonu
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>	
Seyrek	Agranülositoz <sup>1</sup>
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>	
Yaygın Olmayan	Anjiyoödem <sup>1</sup>
Bilinmiyor:	Anafilaksi <sup>1</sup>
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>	
Çok Yaygın	Anoreksi
Yaygın	Kilo kaybı; iştah azalması



Yaygın Olmayan:	Hiponatremi <sup>1</sup>
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>	
Yaygın	Uykusuzluk
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	
Çok Yaygın	Baş ağrısı
Yaygın	Baş dönmesi; uyku hali; tat bozukluğu, letarji
<b>Vasküler hastalıklar</b>	
Yaygın:	Sıcak basması
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları</b>	
Yaygın:	Dispne; öksürük; balgamlı öksürük
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	
Çok Yaygın	Dispepsi; mide bulantısı; ishal
Yaygın	Gastroözofajiyal reflü hastalığı; kusma; karın şişliği; abdominal rahatsızlık; karın ağrısı; üst karın ağrısı; mide rahatsızlığı, gastrit; konstipasyon; mide gazı
<b>Hepato-bilier hastalıklar</b>	
Yaygın	ALT artışı; AST artışı; gama glutamil transferaz artışı
Yaygın olmayan:	ALT ve AST artışlarıyla birlikte total serum bilirubin artışı <sup>1</sup> ; ilaca bağlı karaciğer hasarı <sup>2</sup>
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>	
Çok Yaygın	Fotosensitivite reaksiyonları; döküntü
Yaygın	Kaşıntı; eritem; kuru cilt; eritematöz döküntü; maküler döküntü; kaşıntılı döküntü
<b>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	
Yaygın	Miyalji; artralji
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>	
Çok Yaygın	Yorgunluk
Yaygın	Asteni; kardiyak olmayan göğüs ağrısı
<b>Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar</b>	
Yaygın	Güneş yanığı

<sup>1</sup> Pazarlama sonrası gözetim yoluyla belirlenmiştir

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

#### 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. 4.806 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 varolan 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- $\alpha$ ) ve interlökin-1-beta (IL-1 $\beta$ ) gibi proenflamatuvar sitokinlerin sentezi ve salınımindan 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- $\beta$ ) ve trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) gibi sitokin büyüme faktörlerine yanıt olarak artan ekstrasellüler matriks biyosentezi ve birikimini azaltmaktadır.

#### Klinik etkililik

ESBRIET'in 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, ESBRIET 2403 mg/gün ile plasebo tedavilerini karşılaştırmıştır. PIPF-004 çalışmasında bir ara doz grubu (1197 mg/gün) bulunması gibi birkaç istisna 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, ESBRIET kullanan hastalarda (N=174) anlamlı ölçüde azalmıştır. ESBRIET 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  $\geq$ 10'luk düşüş (İPF'de mortalite riskini gösteren bir eşik) ESBRIET 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**

	<b>Pirfenidon 2403 mg/gün (N = 174)</b>	<b>Plasebo (N = 174)</b>
≥% 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 ESBRIET kullanan hastalar arasında fark olmamasına rağmen bir *ad hoc* analizinde ESBRIET kullanan hastaların %37'sinde 6MWT mesafesinde ≥50m'lik düşüş görülürken plasebo alan hastaların ise %47'sinde ≥50m'lik düşüş görülmüştür.

PIPF-006 çalışmasında, ESBRIET tedavisi (N=171), plasebo (N=173; p=0,501) ile karşılaştırıldığında, başlangıca göre 72. haftada beklenen FVC yüzdesindeki düşüşü azaltmamıştır. Buna karşın, ESBRIET 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 ESBRIET 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**

	<b>Pirfenidon 2403 mg/gün (N = 171)</b>	<b>Plasebo (N = 173)</b>
≥% 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 ESBRIET kullanan hastaların %33'ü, plasebo alanların ise %47'si 6MWT mesafesinde ≥50 m'lik düşüş göstermiştir.

PIPF-004 ve PIPF-006 çalışmalarındaki sağkalımın toplu bir analizinde, mortalite oranı ESBRIET 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 ESBRIET 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 %DL<sub>CO</sub> 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 DL<sub>CO</sub> 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, ESBRIET kullanan hastalarda (N=278) anlamlı ölçüde azalmıştır. ESBRIET 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  $\geq\%10$  düşüş veya ölüm ESBRIET 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**

	<b>Pirfenidon 2403 mg/gün (N = 278)</b>	<b>Plasebo (N = 277)</b>
$\geq\%10$ '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, ESBRIET kullanan hastalarda anlamlı ölçüde azalmıştır ( $p=0,036$ , rank ANCOVA). ESBRIET kullanan hastaların  $\%26$ 'sı 6MWT mesafesinde  $\geq 50$  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, ESBRIET 2.403 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) plasebo 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,  $-0,09\pm 0,02$  l karşısında  $-0,16\pm 0,02$  l,  $p=0,042$ ).

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler:

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

### Emilim:

ESBRIET kapsüllerin gıdalarla birlikte kullanılması, açlık durumuyla karşılaştırıldığında,  $C_{maks}$  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  $C_{maks}$  (%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  $C_{maks}$  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, ESBRIET'in 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 ESBRIET 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 alınımından 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 alıyorsa hastalar toksisite bulguları yönünden yakından takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.3). Şiddetli karaciğer yetmezliği veya terminal dönem karaciğer hastalığı olan bireylerde ESBRIET 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)  $EAA_{0-\infty}$  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	İstatistikler	$EAA_{0-\infty}$ (mg•hr/L)	
		Pirfenidon	5-karboksi-pirferidon
Normal n=6	Ortalama (SD)	42.6 (17.9)	28.7 (4.99)
	Medyan (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> )	42.0 (33.1-55.6)	30.8 (24.1-32.1)
Hafif n=6	Ortalama (SD)	59.1 (21.5)	49.3 <sup>a</sup> (14.6)
	Medyan (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> )	51.6 (43.7-80.3)	43.0 (38.8-56.8)
Orta şiddetli n=6	Ortalama (SD)	63.5 (19.5)	100 <sup>b</sup> (26.3)
	Medyan (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> )	66.7 (47.7-76.7)	96.3 (75.2-123)
Şiddetli n=6	Ortalama (SD)	46.7 (10.9)	168 <sup>c</sup> (67.4)
	Medyan (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> )	49.4 (40.7-55.8)	150 (123-248)

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

<sup>a</sup>Normale karşı p değeri = 1.00 (Bonferroni ile ikili karşılaştırma)

<sup>b</sup>Normale karşı p değeri = 0.009 (Bonferroni ile ikili karşılaştırma)

<sup>c</sup>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 gözardı edilmemelidir. Pirfenidon kullanan ve hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Pirferidon orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği (K<sub>r</sub>K<sub>l</sub><30 mL/dak) veya diyaliz gerektiren terminal dönem böbrek hastalığı olan bireylerde pirfenidon kullanımını 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 reversibilitate gözlenmiştir. Fare ve sıçanlarda yürütülen karsinogenesis çalışmalarında karaciğer tümörlerinin insidansında artış görülmüştür. Bu hepatik bulgular ESBRIET 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, sıçanlarda 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, pifrenidon ve/veya metabolitlerinin plasentadan geçişi pifrenidon ve/veya metabolitlerinin amniyotik sıvıda birikim potansiyeli ile birlikte meydana gelmektedir. Yüksek dozlarda ( $\geq 450$  mg/kg/gün) sıçanlarda östrus siklusunun uzaması ve yüksek insidanda düzensiz siklus görülmüştür. Yüksek dozlarda ( $\geq 1.000$  mg/kg/gün) sıçanlarda gestasyon uzaması ve fetal canlılıkta azalma izlenmiştir. Emziren sıçanlardaki çalışmalar pifrenidon ve/veya metabolitlerinin anne sütünde birikim potansiyeli ile birlikte pifrenidon ve/veya metabolitlerinin anne sütüne geçtiğini göstermiştir.

Standart bir dizi testte pifrenidon 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 pifrenidon pozitif olduğu gözlenmiştir.

Pifrenidonun 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**

Tablet çekirdeği

Mikrokristalin selüloz  
Kroskarmelloz sodyum

Povidon K30  
Kolloidal anhidroz silika  
Magnezyum stearat

#### Film kaplama

Polivinil alkol  
Titanyum dioksit (E171)  
Makrogol 3350  
Talk  
Sarı demir oksit (E172)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Uygulanabilir değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

48 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Çocuk emniyetli ve emniyet belirteçli vidalı kapaklı yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) şişe:

- 21 film kaplı tablet içeren bir şişe
- Her biri 21 film kaplı tablet içeren iki şişe (toplam 42 film kaplı tablet)
- 90 film kaplı tablet içeren bir şişe
- Her biri 90 film kaplı tablet içeren iki şişe (toplam 180 film kaplı tablet)

### **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 Yönetmeliği’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi,  
Uniq İstanbul, Ayazağa Cad. No:4,  
D/101 Maslak 34396,  
Sarıyer/İstanbul

Tel: (0212) 366 90 00  
Faks: (0 212) 285 22 00



**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2019/2

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 08.01.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**