

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

PİRFECT 200 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet, 200 mg pirfenidon içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat.....63 mg

Kroskarmelloz sodyum.....9 mg

Sodyum stearil fumarat.....3 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Sarı renkli, yuvarlak, bombeli film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

PİRFECT tedavisi, İPF tanısı ve tedavisinde uzman hekimler tarafından yürütülmelidir.

Yetişkinler için başlangıç dozu, 6 saatte bir 200 mg'dır (800 mg/gün). İdame doz, 6 saatte bir 600 mg'a (2400 mg/gün) kademeli olarak, gözlem altında arttırılabilir. Ayrıca doz, semptomlara bağlı olarak zaman zaman uygun şekilde artırılır veya azaltılır.

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 pifrenidon 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 devam edilebilir.

Doz Ayarlaması ve Güvenli Kullanım İçin Öneriler

Gastrointestinal olaylar: Gastrointestinal yan etkilerden dolayı tedaviye intolerans gösteren hastalara, ilacı yiyeceklerle birlikte alması gerektiği hatırlatılmalıdır. Eğer semptomlar sürerse, PİRFECT 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. PİRFECT dozu günde 4 tablete azaltılabilir (günde 4 defa 1 tablet). Eğer kızarıklık 7 gün sonra da devam ederse, PİRFECT 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, PİRFECT yeniden başlanabilir ve hekimin yönlendirmesine göre önerilen günlük doza yeniden artırılabilir.

Uygulama şekli:

PİRFECT oral uygulama içindir. PİRFECT bir bardak su ile yutulmalıdır, bulantıyı önlemek için yiyeceklerle birlikte alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hepatik bozukluk

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 pifrenidonun plazma seviyesi artabileceğinden bu popülasyonda PİRFECT dikkatli kullanılmalıdır. Hastalar eğer pifrenidon ile birlikte bir CYP1A2 inhibitörü de kullanıyorlarsa, toksisite belirtilerine karşı sıklıkla monitörize edilmelidir. Pifrenidon, ağır hepatik bozukluğu olan hastalarda veya son dönem karaciğer hastalığı olan hastalarda çalışılmamıştır ve bu hastalarda kullanımı önerilmez. Tedavi sırasında karaciğer fonksiyonlarının kontrol edilmesi ve artış durumunda doz ayarlaması yapılması gerekebilir.

Renal bozukluk

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

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

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.

Hepatik bozukluk

Orta 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 alıyorsa, sıklıkla monitörize edilmelidir. Pirfenidon, şiddetli hepatik bozukluğu olan bireylerde çalışılmamıştır ve şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Fotosensitivite reaksiyonu ve ciltte kızarıklık

PİRFECT 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, PİRFECT tedavisi uygulanan hastalarda anjiyoödem belirtileri görülmesi durumunda tedavi hemen kesilmelidir. Anjiyoödemli hastalar

önem standartlarına göre idare edilmelidir. Pirfenidondan dolayı anjiyoödem geçmişi olan hastalarda PİRFECT kullanılmamalıdır.

Baş dönmesi

Pirfenidon kullanan hastalarda baş dönmesi raporlanmıştır. Bu sebeple, dikkat ve koordinasyon gerektiren aktivitelerden önce, hastalar bu tıbbi ürüne nasıl tepki vereceklerini bilmelidirler. Klinik çalışmalarda, baş dönmesi yaşayan hastaların çoğu tek bir olay tecrübe etmiş ve 22 günlük ortalama devam süresinde birçok olay da iyileşmiştir. Eğer baş dönmesi iyileşmiyorsa veya ağırlaşıyorsa, doz ayarlaması veya PİRFECT tedavisinin kesilmesi gereklidir.

Halsizlik

Pirfenidon alan hastalarda halsizlik raporlanmıştır. Bu yüzden, dikkat ve koordinasyon gerektiren aktivitelerden önce, hastalar bu tıbbi ürüne nasıl tepki vereceklerini bilmelidirler.

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.

PİRFECT, laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sigara içmek, PİRFECT maruziyetini azaltarak, pirfenidonun etki profilinde değişikliğe sebep olabilir.

Bu tıbbi ürün, her tabletinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bu ilaç, ağırlıklı olarak metabolik karaciğer enzimi CYP1A2 tarafından metabolize edilmekte olup; CYP2C9, 2C19, 2D6 ve 2E1 de, bu ilacın metabolizasyonu ile bağlantılıdır. Dolayısıyla CYP1A2 inhibitörleri ve indükleyicileri ile etkileşmektedir.

Bir CYP1A2 inhibitörü olan fluvoksamin kullanan hastalar, PİRFECT kullanmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Renal Bozukluk

Renal bozukluğu olan hastalarda pirfenidon ile sınırlı deneyim mevcuttur.

Hepatik Bozukluk

Hepatik bozukluğu olan hastalarda pirfenidon ile sınırlı deneyim mevcuttur.

Pediyatrik Kullanım

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

Geriatrik Kullanım

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.

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 fetal 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 süte 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

PIRFECT baş dönmesi 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 \geq %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 (\geq 1/10), yaygın (\geq 1/100 ila $<$ 1/10), yaygın olmayan (\geq 1/1000 ila $<$ 1/100), nadiren \geq 1/10000 ila $<$ 1/1000)] advers reaksiyonlar azalan ciddiyetlerine göre sıralanmıştır.

Tablo 1	
Efeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Yaygın:	Üst solunum yolları enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Nadiren:	Agranülositoz ¹
İmmün sistem hastalıkları	
Yaygın olmayan:	Anjiyoödem ¹
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	
Çok yaygın:	Anoreksiya
Yaygın:	Kilo kaybı, iştah azalması
Psikiyatrik hastalıklar	
Yaygın:	İnsomniya
Sinir sistemi hastalıkları	
Çok yaygın:	Baş ağrısı
Yaygın:	Baş dönmesi, somnolans, disguzi, letarji
Vasküler hastalıklar	
Yaygın:	Sıcak basması
Solunumsal, torasik 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
Hepatobiliyer bozukluklar	
Yaygın:	ALT artışı, AST artışı, gama glutamil transferaz artışı
Nadiren:	ALT ve AST ¹ artışıyla 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 ve bağ doku hastalıkları	
Yaygın:	Miyalji, artralji
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Çok yaygın:	Halsizlik
Yaygın:	Asteni, kardiyak olmayan göğüs ağrısı
Yara zehirlenmesi ve prosedür komplikasyonları	
Yaygın:	Güneş yanığı

¹ pazarlama sonrası anketlerden elde edilmiştir.

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 (TUFAM)'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.

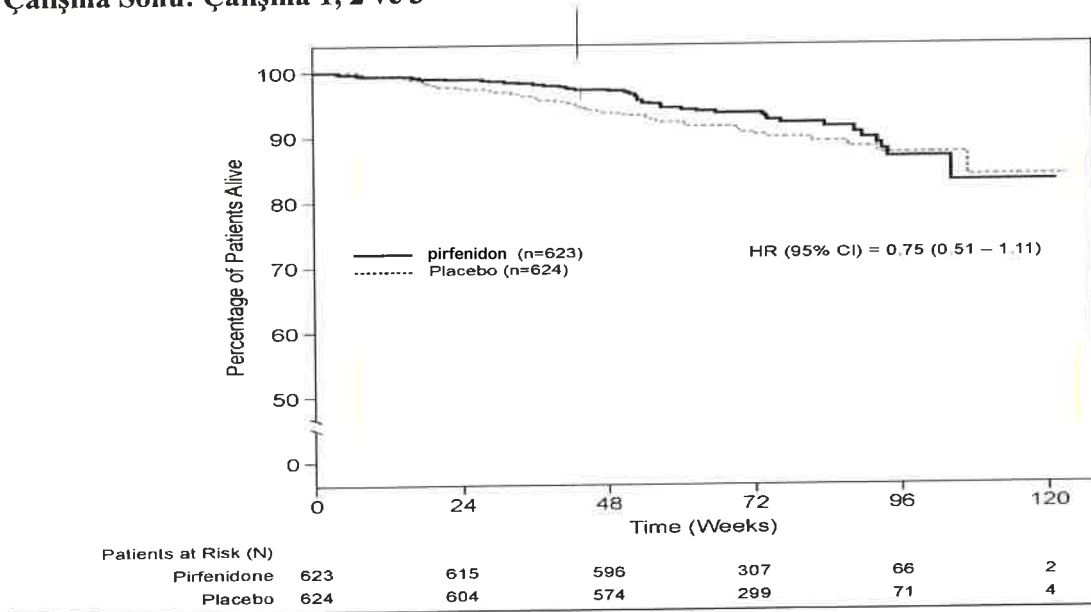
İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interlökin-1-beta (IL-1 β) dahil proenflamatuvar sitokinlerin sentezi ve salımı tarafından etkilenen bir kronik fibrotik ve enflamatuvar pulmoner hastalıktır ve pirfenidonun çeşitli uyarılara yanıt olarak inflamatuvar hücrelerin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

Sağkalım

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. İki 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 \geq %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)
\geq %10 azalma veya ölüm veya akciğer nakli	35 (%20)	60 (%35)
%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 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 \geq 50 m azalma gözlenmiştir.

PIPF-006 çalışmasında, Pirfenidon tedavisi (N=171) başlangıçtan 72. haftaya kadar, placebo 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 \geq %10 düşüş pirfenidon alan hastaların %23'ünde ve placebo 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)
\geq %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 ($p<0.001$, mevkii ANCOVA) çalışmasındaki plasebo ile kıyaslandığında belirgin bir şekilde azalmıştır. Ek olarak, rastgele bir analizde, Pirfenidon alan hastaların %33'ü, PIPF-006'da plasebo alan hastaların %47'si ile karşılaştırıldığında, 6MWT uzaklığında ≥ 50 m düşüş göstermiştir. PIPF-004 ve PIPF-006'da hayatta kalma analizi toplandığında, Pirfenidon 2403 mg/gün grubu ile mortalite oranı %9.8 plasebo ile karşılaştırıldığında, %7.8'dir.

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; $p<0.000001$, mevkii 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'ünde 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	45 (%17)	88 (%32)
%10'dan daha az azalma	169 (%61)	162 (%58)
Azalma yok (FVC değişimi > 10)	63 (%23)	27 (%10)

Başlangıçtan 52. haftaya kadar 6MWT uzaklığındaki düşüş PIPF-016 ($p<0.036$, mevkii 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 il 12 ayda tüm sebep olunan mortalite riskinde azalma gözlenmiştir (HR 0.52 [%95 CI, 0.31-0.87], $p=0.0107$, uzun-mevki test).

Japon hastalarda yürütülen çalışmada (SP3) Pirfenidon 1800 mg/gün (US'de ve PIPF-004/006'nın Avrupa popülasyonunda, kilo-standartlı bazda, 2403 mg/gün ile

karşılaştırılabilir) plasebo ile (sırasıyla N=110, N=109) karşılaştırılmıştır. Pirfenidon ile tedavi vital kapasitede (VC) ortalama düşüşü 52. Haftada (Primer varış noktası) plasebo ile kıyaslandığında belirgin bir şekilde azalmıştır (-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 vazgeçmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Pirfenidonun bulantı insidansını azaltmak amacıyla, yemek ile birlikte uygulanması önerilmektedir. Pirfenidon, başta serum albumini olmak üzere insan plazma proteinlerine bağlanır. Hepatik mikrozomlar ile *in vitro* metabolizma çalışmaları, pirfenidonun yaklaşık %48'inin CYP1A2 yoluyla metabolize olduğunu ve CYP2C9, 2C19, 2D6, ve 2E1 dahil diğer CYP izoenzimlerinin katkısının %13'den daha düşük olduğunu göstermektedir. Pirfenidonun çoğunluğu, 5-karboksi-pirfenidon metaboliti olarak atılmaktadır (geri kazanılanın >%95'i) ve %1'den daha az pirfenidon değişmeden idrarla atılır.

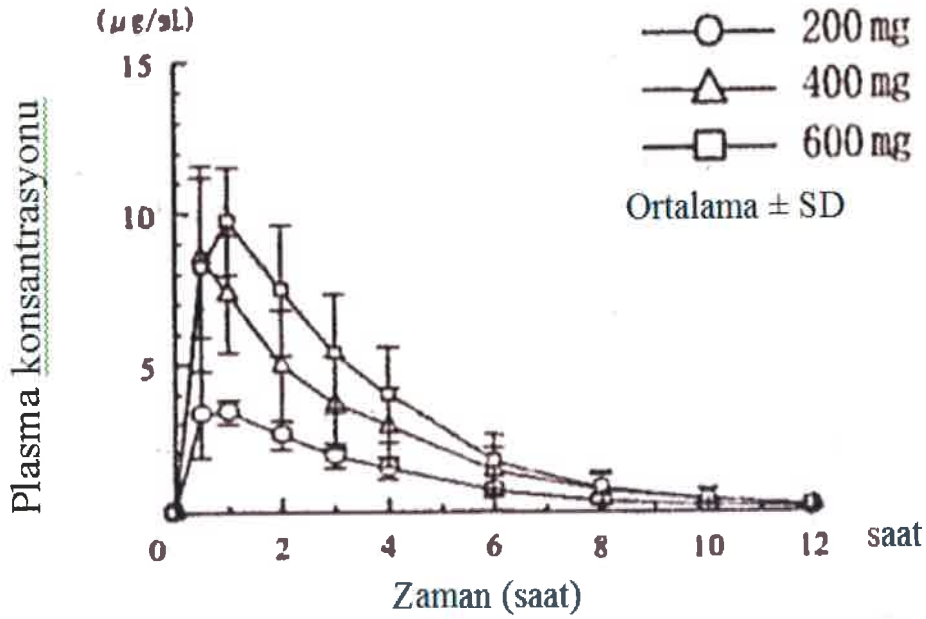
Emilim:

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.

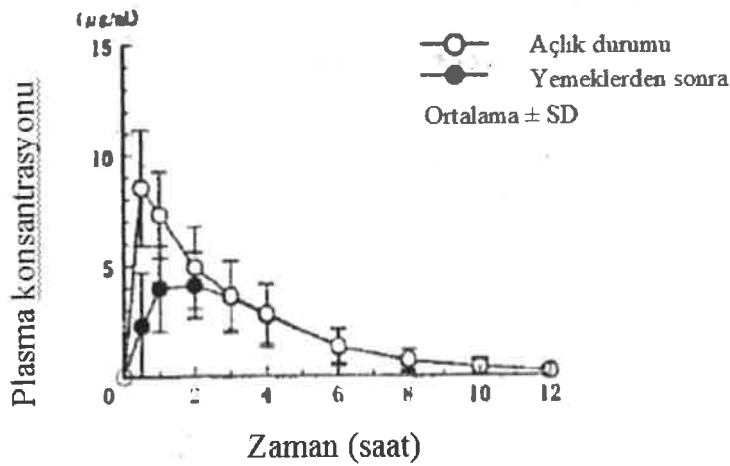
Tablo 2: Farmakokinetik parametreler (n=12)

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 karına 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, PİRFECT 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, PİRFECT 200 mg Film Tablet için EAA₀₋₂₄ 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. Sıçanlara [¹⁴C] Pirfenidon'dan 100 mg/kg, tek doz olarak oral yoldan uygulandığında, kan plazmasından yüksek radyoaktif konsantrasyon gösteren organ ve dokular; karaciğer, böbrek, pankreas ve prepusyal bezlerdi. Organ ve dokuların çoğundaki radyoaktivite konsantrasyonu ilacın alımı sonrasında 5-30 dakikada en yüksek konsantrasyon seviyesini gösterdikten sonra, 4-7 saatlik yarı ömür sonrası kaybolmuştur. Fakat prepusyal bezlerde, yarı ömür diğer dokulara kıyasla daha uzun olup, yaklaşık 15 saattir.

Serum proteinlerine bağlanma oranı: Serum proteinlerine bağlanma oranı, aç karnına 600 mg'lık tek bir oral doz uygulanan sağlıklı bir yetişkinde, ultra-filtrasyon yöntemi ile ölçülmüştür. Bir saat ve 3 saat uygulamanın ardından serum proteinlerine bağlanma %54-62 idi.

Metabolizma:

Pirfenidon, insan karaciğer mikrozomlarında ağırlıklı olarak metabolik karaciğer enzimi CYP1A2 tarafından metabolize edilmekte olup, CYP2C9, 2C19, 2D6 ve 2E1 de, bu ilacın metabolizasyonu ile bağlantılıdır. (in vitro)

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 %1'den az, 5-karboksi-pirfenidon olarak ise (ana metabolit) yaklaşık %90'dır.

48 sağlıklı gönüllüde tokluk koşullarında yapılan biyoeşdeğerlik çalışmasında, PİRFACT 200 mg Film Tablet $t_{1/2}$ 'si 2.168 ± 0.398 saat, referans olan Pirespa 200 mg Tablet $t_{1/2}$ 'si ise 2.096 ± 0.447 saat olarak bulunmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler insanlar üzerinde, güvenlik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksosite ve karsinojenik potansiyelin olağan çalışmalarına göre özel bir zarar ortaya koymamıştır.

Tekrarlı doz toksisite çalışmalarında karaciğer ağırlık artışı fare, sıçan ve köpeklerde gözlenmiştir; genellikle hepatik sentrilobular hipertropi ile birlikte görülür. Tedavinin kesilmesi durumunda geridönüştürülme elde edilmiştir. 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 düşünülmektedir.

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

Tekrarlayan 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 potansiyeli ile birlikte 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 fetal yaşam şansında azalma gözlenmiştir. Emziren sıçanlardaki çalışmalar, pirfenidonun ve/veya metabolitlerinin süte atılımının, pirfenidonun ve/veya metabolitlerinin süte birikmesi potansiyeli ile birlikte 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.

Kobaylarda pirfenidon ve UVA/UVB ışığı ile oral uygulamasından sonra fototoksosite ve iritasyon gözlenmemiştir. Güneş koruyucu uygulamasıyla fototoksosite lezyonlarının şiddeti minimize edilmiştir.

Çevresel risk değerlendirmesi

Pirfenidon yüzey sularına, mikroorganizmalara ve yeraltı sularına veya derinlerde yaşayan omurgasızlara karşı potansiyel risk olarak değerlendirilmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

Kalsiyum karboksimetilselüloz

Hidroksi propil selüloz-L (HPC-L)

Kroskarmelloz sodyum

Sodyum stearil fumarat

Film kaplama materyali: Kollicoat IR Sarı ve Kollicoat IR Beyaz II

(Bileşimi: Kollicoat IR, kollidon VA 64, titanyumdioksit, kaolin, sodyum lauril sülfat ve sarı demiroksit)

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 tristar ultra PVC-PE-PVDC- Al Blister

252 film tabletlik bilister 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

NOBEL İLAÇ SANAYİİ ve TİCARET A.Ş.

Ümraniye 34768 İSTANBUL

Tel: (216) 633 60 00

Fax: (216) 633 60 01-02

8. RUHSAT NUMARASI

2016/491

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.06.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-