

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

ESBRIET 267 mg Sert Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kapsül 267 mg pirfenidon içerir.

Yardımcı madde(ler):

Kroskarmeloz sodyum.....26,5 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül

Mavi opak gövdeli ve kahverengi yazı ile "PFD 267 mg" baskılı altın opak kapaklı ve beyaz-soluk sarı toz içeren iki parçalı sert kapsüller.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ESBRIET, erişkinlerde hafif ve orta İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF)'in tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

ESBRIET tedavisi, İPF'in tanı ve tedavisi konusunda deneyimli uzman doktorlar tarafından başlatılmalı ve denetlenmelidir.

Pozoloji:

Erişkinler

Tedaviye başlarken doz, önerilen günlük doz olan günde dokuz kapsüle 14 günlük bir sürede aşağıdaki gibi ayarlanmalıdır:

- 1-7. gün: günde 3 kez birer kapsül (801 mg/gün)
- 8-14. gün: günde 3 kez ikişer kapsül (1602 mg/gün)
- 15. gün ve sonrası: günde 3 kez üçer kapsül (2403 mg/gün)

İPF'li hastalarda ESBRIET'in önerilen günlük dozu yemeklerle beraber günde üç kez üçer adet 267 mg kapsül, toplamda 2403 mg/gündür.

Hiçbir hasta için 2403 mg/gün üzerindeki dozlar önerilmemektedir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

ESBRIET tedavisini üst üste 14 veya daha fazla gün kaçıran hastalar, tavsiye edilen günlük doza ulaşana kadar başlangıç 2 haftalık doz ayarlama rejimini uygulayarak tedaviye yeniden başlamalıdır.

Ardışık olarak 14 günden az tedavi kesilmesinde doz ayarlaması olmadan önceki önerilen günlük dozda devam edilebilir.

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 pifrenidon dozu yemek ile birlikte günde iki veya üç kez bir veya iki adet 267 mg kapsüle 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-orta fotosensitivite reaksiyonu veya döküntü yaşayan hastalara günlük bir güneş kremi kullanmaları ve güneş maruziyetini önlemeleri tavsiye edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4). ESBRIET'in dozu günde 3 kapsüle (günde üç kez bir kapsül) azaltılabilir. Döküntü 7 gün sonunda da devam ediyorsa, ESBRIET'e 15 gün ara verilip ardından doz yükseltilecek tavsiye edilen günlük doza tekrar çıkılır.

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 ESBRIET dozu ayarlanmalıdır veya Bölüm 4.4'de listelenmiş kılavuzlara göre tedavi kesilmelidir.

Uygulama şekli:

ESBRIET oral kullanım içindir. Bulantı ve baş dönmesi olasılığını azaltmak için ESBRIET kapsüller gıda ile 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/min) 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 ile orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir (örn. Child-Pugh sınıfı A ve B). Bununla beraber, hafif ile orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan bazı bireylerde pifrenidon plazma seviyeleri artabildiğinden, bu popülasyonda ESBRIET

dikkatli kullanılmalıdır. 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'deki 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 4.4) kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğer fonksiyonu

ESBRIET tedavisi alan hastalarda normalin üst sınırının (NÜS) 3 katından fazla ALT ve AST yüksekliği bildirilmiştir. Bu yükselmeler nadiren total serum bilirubin yükselmesi ile ilişkilidir. ESBRIET tedavisine başlamadan önce karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST ve bilirubin) yapılmalıdır ve sonrasında da ilk 6 aylık dönemde ayda bir ve daha sonra her üç ayda bir yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8). Karaciğer aminotransferaz seviyelerindeki anlamlı yükselme görülmesi durumunda ESBRIET dozu ayarlanmalıdır veya aşağıda listelenen kılavuzlara göre tedavi sonlandırılmalıdır. Tedavi sırasında doğrulanmış ALT, AST veya bilirubin yüksekliği olan hastalar için, aşağıda belirtilen doz ayarlamaları gerekli olabilir.

ALT / AST yükselmesi durumunda öneriler

Eğer hastada ESBRIET tedavisine başladıktan sonra normalin üst sınırının 3 katından fazla, 5 katı veya 5 katından az aminotransferaz yüksekliği oluşursa, karışıklık yaratabilecek diğer ilaçların kullanımı kesilmeli, diğer nedenler dışlanmalı ve hasta yakından izlenmelidir. Eğer klinik olarak uygunsuzsa, ESBRIET dozu azaltılmalı veya kesilmelidir. Karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlara geldiğinde ESBRIET tolere edilebiliyorsa önerilen günlük doza tekrar artırılabilir.

Eğer hastada görülen aminotransferaz yüksekliği normalin üst sınırının 5 katı veya 5 katından az ise ve bu duruma semptomlar veya hiperbilirubinemi eşlik ediyorsa, ESBRIET kesilmeli ve tekrar başlanmamalıdır.

Eğer hastada normalin üst sınırının 5 katından fazla aminotransferaz yüksekliği görülürse, ESBRIET kesilmeli ve tekrar başlanmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Orta dereceli hepatik yetmezliği olan (örn. Child-Pugh sınıf B) vakalarda ESBRIET maruziyeti %60 oranında artmıştır. Önceden varolan hafif ile orta karaciğer yetmezliği olan hastalarda (örn. Child-Pugh sınıf A ve B), ESBRIET maruziyetinde artış potansiyeli göz önüne alındığında, ESBRIET dikkatli kullanılmalıdır. Özellikle eş zamanlı olarak bilinen bir CYP1A2 inhibitörü kullanıyorsa (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2), hastalar toksisite belirtileri açısından yakından izlenmelidir. 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) maruz kalmaktan 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. Hafiften şiddetliye kadar fotosensitivite reaksiyonu veya döküntü vakalarında doz ayarlaması veya geçici olarak tedaviye ara verilmesi gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Anjiyoödem

Pazarlama sonrasında ESBRIET kullanımına bağlı (bazıları ciddi olmak üzere), nefes almada güçlük, hırıltılı solunum ile birlikte yüzde, dudaklarda ve/veya dilde şişme gibi anjiyoödem bulguları raporlanmıştır. Bu nedenle ESBRIET kullanımı sırasında anjiyoödem belirtileri veya semptomları gelişen hastaların hemen tedaviyi sonlandırması gerekir. Anjiyoödemli hastalar standart tedaviye göre tedavi edilmelidir. ESBRIET, geçmişinde ESBRIET kullanımına bağlı anjiyoödemli olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3)

Baş dönmesi

ESBRIET alan 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 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.

Yardımcı maddeler

ESBRIET, 2403 mg'lık günlük dozunda (267 mg'lık 9 kapsül), 238,5 mg sodyum içermektedir. Bu durum, kontrollü sodyum (tuz) diyetinde olan hastalar için göz önünde 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 CYP1A2 inhibisyonu ile ilişkilendirildiğinden, pirfenidon tedavisi sırasında tüketiminden kaçınılmalıdır.

Fluvoksamin ve CYP1A2 inhibitörleri

Faz 1 çalışmasında, ESBRIET 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 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 izoenzimi (örn. CYP2C9, 2C19 ve 2D6)'nin inhibitörü olan diğer tedavilerden kaçınılmalıdır.

In vitro ve *in vivo* çıkarımlar, CYP1A2'nin güçlü ve seçici inhibitörlerinin (örn. 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, ESBRIET dozu günde 801 mg'a (günde üç kez, birer kapsül) düşürülmelidir. Hastalar, ESBRIET tedavisiyle ilişkili advers reaksiyonların oluşması açısından yakından izlenmelidir. 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, ESBRIET dozu günde 1602 mg'a (günde üç kez, ikişer kapsül) düşürülmelidir. Siprofloksasin günde bir veya iki kez 250 mg veya 500 mg dozda kullanıldığında, ESBRIET dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

CYP1A2'in diğer orta dereceli inhibitörleri (örn. siprofloksasin, amiodaron, propafenon) ile tedavi edilen hastalarda ESBRIET dikkatli 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) ESBRIET farmakokinetiği üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Sigara içenlerde pirfenidon maruziyeti, sigara içmeyenlerde gözlenenin %50'sidir. Sigara kullanımı karaciğer enzim üretimini indükleme ve dolayısıyla tıbbi ürünün klerensini artırma ve maruziyeti azaltma potansiyeline sahiptir. Sigara kullanımı ve CYP1A2 arasındaki izlenen ilişki ve bu ilişkinin CYP1A2'yi indükleme potansiyeline dayalı olarak, sigara kullanımı dahil olmak üzere CYP1A2'nin güçlü indükleyicilerinin birlikte kullanımından ESBRIET tedavisi sırasında kaçınılmalıdır. Hastalar,

pirfenidon tedavisi öncesi ve sırasında, CYP1A2'nin güçlü indükleyicilerinin kullanımını kesme ve sigarayı bırakma konusunda teşvik edilmelidir.

CYP1A2'nin orta derece indükleyicilerinin (örn. 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 (örn. rifampisin) eş zamanlı verilmesi 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 araştırmalarda, pirfenidon ve/veya metabolitlerinin plasentaya geçtiği ve amniyotik sıvıda birikme potansiyeli olduğu görülmüştür.

Yüksek dozlarda (≥ 1000 mg/kg/gün), sıçanlarda gestasyonda uzama ve fetal canlılıkta azalma görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3).

Önlem olarak, gebelik sırasında ESBRIET kullanımından kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Pirfenidon veya metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Mevcut farmakokinetik veriler, hayvanlarda pirfenidon ve/veya metabolitlerinin anne sütünde birikme potansiyeli ile birlikte anne sütüne geçtiğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Emzirme dönemindeki bebekler üzerindeki risk göz ardı edilmemelidir.

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 olumsuz etki saptanmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımını 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 reaksiyonlar 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 2403 mg dozda ESBRIET alan 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 (SOC) ve MedDRA sıklığına göre sıralanmış ve her sıklık gruplamasındaki [Çok yaygın (\geq 1/10), Yaygın (\geq 1/100 - <1/10), Seyrek (\geq 1/10000 ila <1/1000), Çok seyrek (<1/10000), 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	
Yaygın:	Üst solunum yolu enfeksiyonu; idrar yolu enfeksiyonu
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Seyrek:	Agranülositoz ¹
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Yaygın Olmayan:	Anjiyoödem ¹
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Çok Yaygın:	Anoreksi
Yaygın:	Kilo kaybı; iştah azalması
Psikiyatrik hastalıklar	
Yaygın:	Uykusuzluk
Sinir sistemi hastalıkları	
Çok Yaygın:	Baş ağrısı
Yaygın:	Baş dönmesi; uyku hali; tat bozukluğu, letarji
Vasküler hastalıklar	
Yaygın:	Sıcak basması
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	
Yaygın:	Dispne; öksürük; balgamlı öksürük
Gastrointestinal hastalıklar	
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
Hepato-bilier hastalıklar	
Yaygın:	ALT artışı; AST artışı; gama glutamil transferaz artışı
Seyrek:	ALT ve AST artışlarıyla birlikte total serum bilirubin artışı ¹
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Çok Yaygın:	Fotosensitivite reaksiyonları; döküntü
Yaygın:	Kaşıntı; eritem; kuru cilt; eritematöz döküntü; maküler döküntü; kaşıntılı döküntü
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Yaygın:	Miyalji; artralji
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Çok Yaygın:	Yorgunluk
Yaygın:	Asteni; kardiyak olmayan göğüs ağrısı
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar	
Yaygın:	Güneş yanığı

¹Pazarlama sonrası gözetim yoluyla belirlenmiştir

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 sınırlı klinik deneyim mevcuttur. 4806 mg/gün doza kadar çoklu pirfenidon dozları 12 günlük doz artırma süresi boyunca sağlıklı erişkin gönüllülere günde üç kez 6'şar 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: İmmüno-supresanlar, diğer immüno-supresanlar
ATC kodu: L04AX05

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler

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 anti-enflamatuvar özellikler ortaya koyduğunu göstermektedir.

İPF, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interlökin-1-beta (IL-1 β) gibi pro-enflamatuvar 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

ESBRIET'in klinik etkililiği İPF'li hastalarda, dört farklı çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü Faz 3 çalışmada incelenmiştir. Faz 3 çalışmalarının üçü (PIPF-004,PIPF-006 ve PIPF-016) çok ulusludur ve bir tanesi (SP3) Japonya'da gerçekleştirilmiştir.

PIPF-004 ve PIPF-006 çalışmaları, ESBRIET 2403 mg/gün ile plasebo tedavilerini karşılaştırmıştır. PIPF-004'de bir ara doz grubu (1197 mg/gün) bulunması gibi birkaç istisna dışında çalışmaların tasarımı neredeyse aynıdır. Her iki çalışmada da, tedavi en az 72 hafta süreyle günde üç kez verilmiştir. Her iki çalışmada da birincil sonlanım noktası, 72. haftada başlangıca göre beklenen Zorlu Vital Kapasite yüzdesindeki (FVC) 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 alan hastalarda (N=174) anlamlı ölçüde azalmıştır. ESBRIET tedavisi aynı zamanda 24. (p=0,014), 36. (p<0,001), 48. (p<0,001) ve 60. (p<0,001) haftalarda da başlangıca göre beklenen FVC yüzdesindeki düşüşü anlamlı ölçüde azaltmıştır. Başlangıca göre 72. haftada beklenen FVC yüzdesindeki \geq %10'luk düşüş (İPF mortalite riskini gösteren bir eşik) plasebo alan hastaların %35'inde görülürken ESBRIET alan hastaların %20'sinde görülmüştür (Tablo 2).

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

	Pirfenidon 2403 mg/gün (N = 174)	Plasebo (N = 174)
\geq % 10'luk düşüş veya ölüm veya akciğer nakli	35 (%20)	60 (%35)
%10'dan daha az düşüş	97 (%56)	90 (%52)
Düşüş yok (FVC değişikliği \geq %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 ile ESBRIET alan hastalar arasında fark olmamasına rağmen, *ad hoc* analizinde; ESBRIET alan hastaların %37'sinde 6MWT mesafesinde \geq 50m'lik düşüş görülürken, plasebo alan hastaların %47'sinde \geq 50m'lik düşüş görülmüştür.

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

\geq %10'luk düşüş ESBRIET alan hastaların %23'ünde, plasebo alan hastaların ise %27'sinde görülmüştür (Tablo 3).

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

	Pirfenidon 2403 mg/gün (N = 171)	Plasebo (N = 173)
\geq % 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 \geq %0)	44 (%26)	38 (%22)

72. haftada 6MWT mesafesindeki başlangıca göre düşüş plasebo ile karşılaştırıldığında PIPF-006 çalışmasında anlamlı ölçüde azalmıştır ($p < 0,001$, rank ANCOVA). İlave olarak, *ad hoc* analizde ESBRIET alan hastaların %33'ü, plasebo alanların ise %47'si 6MWT mesafesinde ≥ 50 m'lik düşüş göstermiştir.

PIPf-004 ve PIPf-006'da sağkalımın toplu bir analizinde, mortalite oranı ESBRIET 2403 mg/gün ile %7,8 iken plasebo ile %9,8 bulunmuştur. [HR 0,77 (%95 GA, 0,47-1,28)].

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

PIPf-016 çalışmasında, başlangıca göre tedavinin 52. haftasında beklenen FVC yüzdesindeki düşüş, plasebo alan hastalara (N=277) kıyasla ESBRIET alan hastalarda (N=278) anlamlı ölçüde azalmıştır ($p < 0,000001$, rank ANCOVA). ESBRIET tedavisi ayrıca 13. ($p < 0,000001$), 26. ($p < 0,000001$) ve 39. ($p = 0,000002$)'uncu haftalarda başlangıca göre beklenen FVC yüzdesindeki düşüşü anlamlı ölçüde azaltmıştır. 52. Haftada, beklenen FVC yüzdesinde başlangıca göre \geq %10 kötüleşme veya ölüm, ESBRIET alan hastaların %17'sine karşı plasebo alan hastaların %32'sinde görülmüştür (Tablo 4).

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

	Pirfenidon 2403 mg/gün (N=278)	Plasebo (N=277)
\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'da başlangıca göre 52. haftada, 6MWT sırasında yürüme mesafesindeki düşüş, plasebo alan hastalara kıyasla ESBRIET alan hastalarda anlamlı ölçüde azalmıştır ($p = 0,036$, rank ANCOVA); ESBRIET alan hastaların %26'sı 6MWT mesafesinde ≥ 50 m'lik düşüş gösterirken, plasebo alan hastalarda 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, 42/624 hasta) kıyasla ESBRIET 2403 mg/gün grubunda (%3,5, 22/623 hasta) anlamlı oranda daha düşük olmuş, 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 plasebo (sırasıyla N=110, N=109) karşılaştırılmıştır. Pirfenidon tedavisi, plasebo ile karşılaştırıldığında, 52. haftada vital kapasitedeki (VC) ortalama düşüşü (primer sonlanım noktası) anlamlı ölçüde (sırasıyla -0,09±0,02 l karşısında -0,16±0,02l, p=0,042) azaltmıştır.

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 tespit edilmemiştir.

Dağılım:

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

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 kararlı olarak 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'ın üzerinde verilen dozlarda ortalama klerensin yaklaşık %25 oranında azaldığı görülmüştür. Sağlıklı yaşlı yetişkinlerde, tek doz pirfenidon verilmesini takiben, ortalama görünen terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2,4 saattir. Oral olarak verilen pirfenidonun yaklaşık %80'i dozlamadan itibaren 24 saat içinde idrarla atılmaktadır. Pirfenidonun çoğunluğu 5-karboksi-pirfenidon metaboliti olarak (bunun >%95'i geri alınır) %1'den azı da 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 pirfenidon maruziyetinin ortalama %60 oranında arttığını göstermektedir. Hafif ile orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda pirfenidon dikkatli kullanılmalıdır ve özellikle hastalar eş zamanlı olarak bilinen bir CYP1A2 inhibitörü alıyorsa toksisite bulguları yönünden yakından izlenmelidir (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-∞} (mg•hr/L)	
		Pirfenidon	5-karboksi-pirfenidon
Normal n=6	Ortalama (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Medyan (25.-75.)	42,0 (33,1-55,6)	30,8 (24,1-32,1)
Hafif n=6	Ortalama (SD)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	Medyan (25.-75.)	51,6 (43,7-80,3)	43,0 (38,8-56,8)
Orta şiddetli n=6	Ortalama (SD)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	Medyan (25.-75.)	66,7 (47,7-76,7)	96,3 (75,2-123)
Şiddetli n=6	Ortalama (SD)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	Medyan (25.-75.)	49,4 (40,7-55,8)	150 (123-248)

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

^aNormale karşı p değeri = 1,00 (Bonferroni ile ikili karşılaştırma)

^bNormale karşı p değeri = 0,009 (Bonferroni ile ikili karşılaştırma)

^cNormale karşı p değeri < 0,0001 (Bonferroni ile ikili karşılaştırma)

Orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda 5-karboksi-pirfenidona 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 (K_rK_l<30 ml/dk) 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 1 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 çalışmalarına dayanan klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Tekrarlayan doz toksisitesi çalışmalarında, karaciğer ağırlığındaki artış fare, sıçan ve köpeklerde gözlemlenmiştir; buna genellikle karaciğer sentrilobüler hipertrofisi eşlik etmiştir. Reversibilite tedavinin kesilmesinden sonra gözlenmiştir. Farelerde ve sıçanlarda yürütülen karsinojenisite çalışmalarında karaciğer tümörlerinin artmış insidansı izlenmiştir. Bu hepatik bulgular ESBRIET alan hastalarda görülmeyen bir etki olan hepatik mikrozomal enzimlerin indüksiyonu ile uyumludur. Bu bulgular, insanlarla ilişkili kabul edilmemektedir.

İnsan dozu 2403 mg/gün'ün 37 katı olan 1500 mg/kg/gün verilen dişi farelerde 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, farelerde erkek ve dişi fertilitesi veya yavrunun doğum sonrası gelişmesinde herhangi olumsuz etki göstermemiştir ve farelerde (1000 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) farelerde östrus siklusunun uzaması ve yüksek insidansta düzensiz siklus görülmüştür. Yüksek dozlarda (≥ 1000 mg/kg/gün) farelerde 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 göstermektedir.

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, bir fotoklastojenik deneyde Çin hamster akciğer hücrelerinde pirfenidon pozitif olduğu gözlenmiştir.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği

Mikrokristal selüloz
Kroskarmelloz sodyum
Povidon
Magnezyum stearat

Kapsül kabuğu: Titanyum dioksit (E171)

Jelatin (sığır jelatini)

Baskı mürekkebi

Kahverengi S-1-16530 mürekkep içeriği:
Şellak
Siyah demir oksit (E172)
Kırmızı demir oksit (E172)
Sarı demir oksit (E172)
Propilen glikol
Amonyum hidroksit

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriği

270 kapsül içeren ocuk emniyetli kapaklı 250 ml beyaz emniyet belirteçli vidalı kapaklı yüksek yoğunluklu polietilen HDPE ŐiŐe

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

KullanılmamıŐ olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik’’lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Őirketi
Uniq İstanbul
Ayazađa Cad. No:4
D/101 Maslak 34396
Sarıyer/İstanbul
Tel: (0212) 366 90 00
Faks: (0 212) 285 22 00

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2016/606

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.08.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’N YENİLENME TARİHİ