

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Esbriet 267 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 267 mg pirfenidonu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka).

Dwuczęściowe kapsułki z niebieskim nieprzezroczystym trzonem i złotym nieprzezroczystym wieczkiem z brązowym nadrukiem „InterMune 267 mg” zawierające proszek o barwie białej do bladożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Esbriet jest wskazany w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci idiopatycznego włóknienia płuc (ang. Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Esbriet powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz specjalista posiadający doświadczenie w zakresie diagnostyki i leczenia idiopatycznego włóknienia płuc.

Dawkowanie

Dorośli

We wstępnym okresie leczenia dawkę należy stopniowo zwiększać do zalecanej dawki dobowej wynoszącej dziewięć kapsułek na dobę w ciągu 14 dni w następujący sposób:

- Od 1. do 7. dnia: jedna kapsułka trzy razy na dobę (801 mg/dobę)
- Od 8. do 14. dnia: dwie kapsułki trzy razy na dobę (1602 mg/dobę)
- Od 15. dnia: trzy kapsułki trzy razy na dobę (2403 mg/dobę)

Zalecana dawka dobową produktu Esbriet u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc to trzy kapsułki 267 mg trzy razy na dobę z pokarmem, łącznie 2403 mg/dobę.

Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 2403 mg/dobę.

Pacjenci, u których leczenie preparatem Esbriet zostanie przerwane na okres 14 kolejnych dni lub dłużej, powinni ponownie rozpocząć leczenie od 2-tygodniowego okresu stopniowego ustalania dawki do zalecanej dawki dobowej.

W przypadku przerwania leczenia na okres krótszy niż kolejnych 14 dni można przywrócić uprzednio stosowaną zalecaną dawkę dobową bez okresu ustalania dawki.

Dostosowanie dawki i inne ustalenia dotyczące bezpiecznego stosowania

Zdarzenia dotyczące żołądka i jelit: Pacjentom z nietolerancją leczenia z powodu niepożądanych działań ze strony układu pokarmowego należy przypomnieć, że produkt leczniczy należy przyjmować z pokarmem. Jeśli objawy nie ustąpią, dawkę produktu Esbriet można zmniejszyć do 1–2 kapsułek (267 mg – 534 mg) 2–3 razy na dobę z pokarmem z ponownym zwiększeniem do zalecanej dawki dobowej w zależności od tolerancji leczenia. Jeśli objawy utrzymują się, pacjentom można zalecić przerwanie leczenia na okres 1 do 2 tygodni, aż objawy ustąpią.

Reakcja nadwrażliwości na światło lub wysypka: Pacjentom, u których występuje nadwrażliwość na światło lub wysypka o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, należy przypomnieć o zaleceniu stosowania filtra słonecznego w ciągu dnia i unikania ekspozycji na słońce (patrz punkt 4.4). Dawkę produktu Esbriet można zmniejszyć do 3 kapsułek na dobę (1 kapsułka 3 razy na dobę). Jeśli wysypka nie ustąpi po 7 dniach, należy przerwać stosowanie produktu Esbriet na 15 dni i ponownie zwiększyć dawkę do zalecanej dawki dobowej w taki sam sposób, jak w okresie stopniowego zwiększania dawki. Pacjentom, u których wystąpią ciężkie reakcje nadwrażliwości na światło lub wysypka, należy zalecić przerwanie leczenia i konsultację z lekarzem (patrz punkt 4.4). Po ustąpieniu wysypki produkt Esbriet może być ponownie wprowadzony pod nadzorem lekarza, ze zwiększaniem dawki do zalecanej dawki dobowej.

Czynność wątroby: W przypadku istotnego zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej i (lub) asparaginowej (AlAT/AspAT), ze zwiększonym lub niezwiększonym stężeniem bilirubiny, należy dostosować dawkę produktu Esbriet lub przerwać leczenie zgodnie z wytycznymi wymienionymi w punkcie 4.4.

Szczególne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (klasa A i B w klasyfikacji Childa-Pugha). Ponieważ jednak stężenie pirfenidonu w osoczu u niektórych osób z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego może być podwyższone, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Esbriet w tej populacji. Należy prowadzić ścisłą obserwację pacjentów pod kątem objawów toksyczności, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania znanego inhibitora CYP1A2 (patrz punkty 4.5 i 5.2). Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Esbriet u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub krańcową niewydolnością wątroby i lek nie powinien być stosowany u pacjentów z tymi schorzeniami (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). Zaleca się, aby podczas leczenia monitorować czynność wątroby, a w przypadku zwiększenia aktywności może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Leczenia produktem Esbriet nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek ($Cl_{kr} < 30$ ml/min) lub krańcową niewydolnością nerek wymagającą dializoterapii (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Produkt Esbriet nie był stosowany u dzieci w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc.

Sposób podawania

Produkt Esbriet należy połykać w całości, popijając wodą i przyjmować z pokarmem, aby ograniczyć możliwość wystąpienia nudności i zawrotów głowy (patrz punkty 4.8 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- obrzęk naczynioruchowy podczas stosowania pirfenidonu w wywiadzie (patrz punkt 4.4);
- jednoczesne stosowanie fluwoksaminy (patrz punkt 4.5);
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub krańcowa niewydolność wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4);
- ciężka niewydolność nerek ($Cl_{kr} < 30$ ml/min) lub krańcowa niewydolność nerek wymagająca dializoterapii (patrz punkty 4.2 i 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Czynność wątroby

U pacjentów poddanych leczeniu za pomocą produktu Esbriet obserwowano ponad trzykrotny wzrost aktywności ALAT i AspAT powyżej górnej granicy normy (GGN). Rzadko wiązało się to z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy. Testy oceny czynności wątroby (ALAT, AspAT i stężenie bilirubiny) należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia produktem Esbriet, raz w miesiącu przez pierwszych 6 miesięcy, a następnie co 3 miesiące (patrz punkt 4.8). W przypadku znacznego podwyższenia aktywności aminotransferaz wątrobowych dawkę produktu Esbriet należy dostosować lub należy przerwać leczenie zgodnie z poniższymi zaleceniami. U pacjentów z potwierdzonym zwiększeniem aktywności ALAT, AspAT lub stężenia bilirubiny podczas leczenia konieczne może być dostosowanie dawki w przedstawiony poniżej sposób.

Zalecenia w przypadku zwiększenia aktywności ALAT/AspAT

Jeśli po włączeniu leczenia produktem Esbriet dojdzie do > 3 do ≤ 5 -krotnego zwiększenia aktywności aminotransferazy powyżej górnej granicy normy, należy odstawić inne jednocześnie stosowane produkty lecznicze, wykluczyć inne przyczyny i ściśle monitorować stan pacjenta. Jeśli jest to właściwe z klinicznego punktu widzenia, należy zmniejszyć dawkę produktu Esbriet lub przerwać stosowanie leku. Gdy wyniki testów wątrobowych powrócą do normy, można ponownie zwiększyć dawkę produktu Esbriet do zalecanej dawki dobowej, jeśli będzie tolerowana.

Jeśli dojdzie do ≤ 5 -krotnego zwiększenia aktywności aminotransferazy powyżej górnej granicy normy i wystąpią objawy hiperbilirubinemii, należy przerwać stosowanie produktu Esbriet i nie wprowadzać leku ponownie.

Jeśli dojdzie do > 5 -krotnego zwiększenia aktywności aminotransferazy powyżej górnej granicy normy, należy przerwać stosowanie produktu Esbriet i nie wprowadzać leku ponownie.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym (klasa B w klasyfikacji Childa-Pugha) ekspozycja na produkt Esbriet zwiększyła się o 60%. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Esbriet u pacjentów z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (klasa A i B w klasyfikacji Childa-Pugha) z uwagi na możliwość zwiększonej ekspozycji na produkt Esbriet. Należy prowadzić ścisłą obserwację pacjentów pod kątem objawów toksyczności, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania znanego inhibitora CYP1A2 (patrz punkty 4.5 i 5.2). Ponieważ nie oceniano wpływu produktu Esbriet u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nie należy stosować tego produktu u tych pacjentów.

Reakcja nadwrażliwości na światło i wysypka

W czasie leczenia produktem Esbriet należy unikać bezpośredniej ekspozycji na światło słoneczne (także w solarium) lub maksymalnie ją ograniczyć. Pacjentów należy poinstruować, aby stosowali filtr słoneczny, nosili odzież zabezpieczającą przed ekspozycją na słońce i unikali innych produktów leczniczych wywołujących nadwrażliwość na światło. Pacjentów należy pouczyć o potrzebie zgłoszenia objawów reakcji nadwrażliwości na światło lub wysypki lekarzowi prowadzącemu. Ciężkie reakcje nadwrażliwości na światło występują niezbyt często. W przypadkach reakcji nadwrażliwości

na światło o nasileniu lekkim do ciężkiego lub wysypki konieczne może być dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2).

Obrzęk naczynioruchowy

Istnieją doniesienia o przypadkach obrzęku naczynioruchowego (niekiedy ciężkiego) z objawami takimi jak obrzęk twarzy, warg i (lub) języka, które mogą być związane z trudnościami w oddychaniu lub świszczącym oddechem, związanych ze stosowaniem produktu Esbriet w okresie po dopuszczeniu do obrotu. Dlatego pacjenci, u których wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy obrzęku naczynioruchowego po podaniu produktu Esbriet powinni natychmiast przerwać leczenie. Postępowanie u pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym powinno być zgodne z przyjętym standardem opieki. Nie należy stosować produktu Esbriet u pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym związanym z produktem Esbriet w wywiadzie (patrz punkt 4.3).

Zawroty głowy

U pacjentów leczonych produktem Esbriet zgłaszano zawroty głowy. Dlatego pacjenci powinni wiedzieć, jak reagują na ten produkt leczniczy zanim rozpoczną działania wymagające czujności lub koordynacji ruchowej (patrz punkt 4.7). W badaniach klinicznych u większości pacjentów zgłaszających zawroty głowy doszło do jednego takiego zdarzenia i większość zdarzeń ustępowała po średnio 22 dniach. Jeśli zawroty głowy nie ustępują lub nasilają się, konieczne może być dostosowanie dawki lub nawet przerwanie leczenia produktem Esbriet.

Zmęczenie

U pacjentów leczonych produktem Esbriet obserwowano zmęczenie. Dlatego pacjenci powinni wiedzieć, jak reagują na ten produkt leczniczy zanim rozpoczną działania wymagające czujności lub koordynacji ruchowej (patrz punkt 4.7).

Utrata masy ciała

U pacjentów leczonych produktem Esbriet zgłaszano utratę masy ciała (patrz punkt 4.8). Lekarze powinni kontrolować masę ciała pacjentów i – gdy jest to wskazane – zachęcić do zwiększenia spożycia kalorii w przypadkach, kiedy utrata masy ciała jest klinicznie istotna.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W przybliżeniu 70–80% pirfenidonu jest metabolizowane przez CYP1A2, a inne izoenzymy CYP, takie jak CYP2C9, 2C19, 2D6 i 2E1, uczestniczą w tym metabolizmie w mniejszym stopniu.

Spożywanie soku grejpfrutowego prowadzi do zahamowania CYP1A2, należy więc tego unikać w czasie leczenia pirfenidonem.

Fluwoksamina i inhibitory CYP1A2

W badaniu fazy 1 jednoczesne stosowanie produktu Esbriet i fluwoksaminy (silnego inhibitora CYP1A2 o hamującym wpływie na inne izoenzymy CYP [CYP2C9, 2C19 i 2D6]) doprowadziło do czterokrotnego wzrostu ekspozycji na pirfenidon u osób niepalących.

Produkt Esbriet jest przeciwwskazany u pacjentów stosujących jednocześnie fluwoksaminę (patrz punkt 4.3). Przed rozpoczęciem stosowania produktu Esbriet należy przerwać leczenie fluwoksaminą oraz unikać stosowania tego leku w czasie leczenia produktem Esbriet ze względu na zmniejszony klirens pirfenidonu. Podczas leczenia pirfenidonem należy unikać stosowania innych leków, które są inhibitorami zarówno CYP1A2, jak i jednego lub kilku innych izoenzymów CYP biorących udział w metabolizmie pirfenidonu (np. CYP2C9, 2C19, 2D6).

Ekstrapolacje wyników badań *in vitro* na warunki *in vivo* wskazują, że silne i selektywne inhibitory CYP1A2 (np. enoksacyna) mogą zwiększać ekspozycję na pirfenidon dwu-, a nawet czterokrotnie. Jeśli można uniknąć jednoczesnego stosowania produktu Esbriet i silnego, selektywnego inhibitora CYP1A2, dawkę produktu Esbriet należy zmniejszyć do 801 mg na dobę (jedna kapsułka trzy razy na

dobę). Należy prowadzić ciągłą obserwację pacjentów, czy nie występują u nich działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Esbriet. W razie konieczności należy przerwać leczenie produktem Esbriet (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie produktu Esbriet i 750 mg cyprofloksacyny (umiarkowanego inhibitora CYP1A2) spowodowało zwiększenie ekspozycji na pirfenidon o 81%. W przypadku konieczności przyjmowania cyprofloksacyny w dawce 750 mg dwa razy na dobę, dawkę produktu Esbriet należy zmniejszyć do 1602 mg na dobę (dwie kapsułki trzy razy na dobę). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Esbriet i cyprofloksacyny w dawce 250 mg lub 500 mg raz lub dwa razy na dobę.

Produkt Esbriet należy stosować ostrożnie u pacjentów leczonych innymi umiarkowanymi inhibitorami CYP1A2 (np. amiodaronem, propafenonem).

Szczególną ostrożność należy zachować również podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP1A2 z silnymi inhibitorami jednego lub kilku izoenzymów CYP biorących udział w metabolizmie pirfenidonu, takich jak CYP2C9 (np. amiodaron, flukonazol), 2C19 (np. chloramfenikol) i 2D6 (np. fluoksetyna, paroksetyna).

Palenie tytoniu i induktory CYP1A2

W badaniu fazy 1 dotyczącym interakcji oceniono wpływ palenia tytoniu (induktor CYP1A2) na farmakokinetykę produktu Esbriet. Ekspozycja na pirfenidon u palaczy wyniosła 50% ekspozycji obserwowanej u osób niepalących. Palenie tytoniu może pobudzać wytwarzanie enzymów wątrobowych, zwiększając w ten sposób klirens produktu leczniczego i zmniejszając ekspozycję. Na podstawie obserwowanego związku pomiędzy paleniem tytoniu i jego potencjalnym wpływem na pobudzanie CYP1A2 należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP1A2, w tym palenia tytoniu, podczas leczenia produktem Esbriet. Pacjentów należy zachęcać, aby przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia pirfenidonem przerwali stosowanie silnych induktorów CYP1A2 oraz zaprzestali palenia tytoniu.

Jednoczesne stosowanie umiarkowanie silnych induktorów CYP1A2 (np. omeprazol) może teoretycznie doprowadzić do zmniejszenia stężenia pirfenidonu w osoczu.

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych działających jako silne induktory zarówno CYP1A2, jak i innych izoenzymów CYP biorących udział w metabolizmie pirfenidonu (np. ryfampicyna), może doprowadzić do znacznego obniżenia stężenia pirfenidonu w osoczu. Należy unikać stosowania tych produktów leczniczych, kiedy to możliwe.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu Esbriet u kobiet w ciąży.

U zwierząt dochodzi do przenikania pirfenidonu i (lub) jego metabolitów przez łożysko z możliwością gromadzenia pirfenidonu i (lub) jego metabolitów w płynie owodniowym.

Podczas stosowania dużych dawek (≥ 1000 mg/kg/dobę) u szczurów wykazano wydłużenie czasu ciąży i zmniejszenie przeżywalności płodów.

W ramach środków ostrożności najlepiej jest unikać stosowania produktu Esbriet w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pirfenidon lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dostępne dane farmakokinetyczne u zwierząt wskazują na przenikanie pirfenidonu i (lub) jego metabolitów do mleka z możliwością gromadzenia pirfenidonu i (lub) jego metabolitów w mleku (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią.

Konieczne jest podjęcie decyzji, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie produktem Esbriet, biorąc pod uwagę korzyść wynikającą z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyść wynikającą z leczenia produktem Esbriet dla matki.

Płodność

W badaniach przedklinicznych nie obserwowano niepożądanego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt Esbriet może wywoływać zawroty głowy i zmęczenie, co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo produktu Esbriet oceniono w badaniach klinicznych z udziałem 1345 zdrowych ochotników i pacjentów.

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi podczas badań klinicznych, w czasie których produkt Esbriet stosowano w dawce 2403 mg/dobę w porównaniu z placebo, były: nudności (32,8% w porównaniu z 13,3%), wysypka (28,7% w porównaniu z 8,6%), zmęczenie (22,3% w porównaniu z 13,3%), biegunka (21,7% w porównaniu z 13,5%), niestrawność (16,8% w porównaniu z 5,5%) oraz reakcja nadwrażliwości na światło (12,2% w porównaniu z 1,7%).

Ciężkie działania niepożądane w badaniach klinicznych były zgłaszane z podobną częstością u pacjentów leczonych produktem Esbriet w dawce 2403 mg/dobę i u pacjentów otrzymujących placebo.

W tabeli 1 zestawiono działania niepożądane zgłaszane z częstością $\geq 2\%$ wśród 345 pacjentów otrzymujących produkt Esbriet w zalecanej dawce 2403 mg/dobę w dwóch badaniach podstawowych fazy 3. W tabeli 1. wymieniono również działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Działania niepożądane są zestawione wg klasyfikacji układów i narządów, i w obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania [bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)], działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów oraz klasyfikacji MedDRA dotyczącej częstości występowania	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często:	Infekcja górnych dróg oddechowych; zakażenie układu moczowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko:	Agranulocytoza ¹
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często:	Obrzęk naczynioruchowy ¹
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często:	Zmniejszenie masy ciała; jadłowstręt; zmniejszenie apetytu
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Zawroty głowy; ból głowy; senność; zaburzenia smaku
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Duszność; kaszel; kaszel z odkrztuszaniem
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Niestrawność; nudności; biegunka
Często:	Choroba refluksowa przełyku; wymioty; rozdęcie brzucha; dolegliwości brzuszne; bóle brzucha; bóle w nadbrzuszu; dolegliwości żołądkowe, zapalenie żołądka, zaparcie, wzdęcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	Zwiększenie aktywności AlAT; zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
Rzadko:	Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy w połączeniu ze

Tabela 1 Działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów oraz klasyfikacji MedDRA dotyczące częstości występowania	
	zwiększeniem aktywności ALAT i AspAT ¹
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Reakcja nadwrażliwości na światło; wysypka
Często:	Świąd; rumień; suchość skóry; wysypka rumieniowa; wysypka plamkowa; wysypka swędząca
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	Bóle mięśni; bóle stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zmęczenie
Często:	Oslabienie; nie pochodzący od serca ból w klatce piersiowej
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często:	Oparzenie słoneczne

1. Wykryte dzięki monitorowaniu bezpieczeństwa farmakoterapii po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne dotyczące przedawkowania jest ograniczone. Podawano wielokrotne dawki pirfenidonu sięgające dawki 4806 mg/dobę w postaci sześciu kapsułek 267 mg trzy razy na dobę zdrowym dorosłym ochotnikom w 12-dniowym okresie zwiększania dawki. Działania niepożądane były łagodne, przemijające i takie same jak najczęściej zgłaszane działania niepożądane pirfenidonu.

W przypadku podejrzenia przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe z monitorowaniem parametrów życiowych i ścisłą obserwacją stanu klinicznego pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX05

Mechanizm działania pirfenidonu nie został w pełni poznany. Istniejące dane sugerują jednak, że pirfenidon wywiera działanie antyfibrotyczne i przeciwzapalne w różnych układach *in vitro* i zwierzęcych modelach włóknienia płuc (włóknienie wywołane bleomycyną i przeszczepem).

Idiopatyczne włóknienie płuc to przewlekła przebiegająca z włóknieniem zapalna choroba płuc, na którą ma wpływ synteza i uwalnianie cytokin prozapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α) i interleukina 1-beta (IL-1 β); wykazano, że pirfenidon zmniejsza pobudzone przez różne czynniki gromadzenie komórek zapalnych.

Pirfenidon zmniejsza proliferację fibroblastów, wytwarzanie białek i cytokin związanych z włóknieniem oraz zwiększoną biosyntezę i gromadzenie macierzy zewnątrzkomórkowej

w odpowiedzi na cytokinowe czynniki wzrostu, takie jak transformujący czynnik wzrostu beta (TGF- β) i płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF).

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną produktu Esbriet oceniono w trzech wielośrodkowych, randomizowanych badaniach fazy 3, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo, z udziałem pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc. Dwa z badań fazy 3 (PIPF-004 i PIPF-006) były badaniami wielonarodowymi, a trzecie (SP3) zostało przeprowadzone w Japonii.

W badaniach PIPF-004 i PIPF-006 porównano leczenie produktem Esbriet w dawce 2403 mg/dobę z placebo. Badania miały prawie identyczne projekty, poza kilkoma różnicami, takim jak włączenie grupy pośredniego dawkowania (1197 mg/dobę) w badaniu PIPF-004. W obu badaniach lek podawano trzy razy na dobę przez co najmniej 72 tygodnie. Pierwszorzędownym punktem końcowym w obu badaniach była zmiana procentowa przewidywanej wartości należnej natężonej pojemności życiowej (ang. Forced Vital Capacity, FVC) od stanu początkowego do tygodnia 72.

W badaniu PIPF-004 u pacjentów leczonych produktem Esbriet (N=174) doszło do istotnego zmniejszenia spadku odsetka wartości należnej FVC w okresie od wartości początkowej do tygodnia 72 leczenia w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (N=174; $p=0,001$, analiza kowariancji z danymi rangowanymi). Leczenie produktem Esbriet wywołało także istotne zmniejszenie spadku odsetka wartości należnej FVC w okresie od stanu początkowego do Tygodni: 24 ($p=0,014$), 36 ($p<0,001$), 48 ($p<0,001$), i 60 ($p<0,001$). W tygodniu 72 spadek w stosunku do stanu początkowego odsetka wartości należnej FVC równy $\geq 10\%$ (wartość progowa wskazująca na ryzyko zgonu w idiopatycznym włóknieniu płuc) obserwowano u 20% pacjentów otrzymujących produkt Esbriet w porównaniu z 35% pacjentów otrzymujących placebo (tabela 2).

Tabela 2 Przeprowadzona wg kategorii ocena zmiany odsetka należnej FVC w badaniu PIPF-004 w tygodniu 72 w porównaniu z wartością początkową		
	Pirfenidon 2403 mg/dobę (N = 174)	Placebo (N = 174)
Zmniejszenie o $\geq 10\%$ lub zgon lub przeszczep płuca	35 (20%)	60 (35%)
Zmniejszenie poniżej 10%	97 (56%)	90 (52%)
Bez zmniejszenia (zmiana FVC $\geq 0\%$)	42 (24%)	24 (14%)

Choć nie stwierdzono różnic pomiędzy pacjentami otrzymującymi produkt Esbriet w porównaniu z placebo w odniesieniu do zmiany od stanu początkowego do Tygodnia 72 w dystansie pokonywanym w czasie 6 minut (ang. six minute walk test, 6MWT) w ocenie z zastosowaniem wcześniej określonej analizy kowariancji z danymi rangowanymi, wyniki przeprowadzonej *ad hoc* analizy wskazały na zmniejszenie wyniku testu 6MWT ≥ 50 m u 37% pacjentów leczonych produktem Esbriet w porównaniu z 47% pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniu PIPF-006 leczenie produktem Esbriet (N=171) nie doprowadziło do zmniejszenia spadku odsetka wartości należnej FVC od stanu początkowego do Tygodnia 72 w porównaniu z placebo (N=173; $p=0,501$). Jednakże leczenie produktem Esbriet doprowadziło do zmniejszenia spadku odsetka wartości należnej FVC od stanu początkowego do Tygodni: 24 ($p<0,001$), 36 ($p=0,011$) i 48 ($p=0,005$). W tygodniu 72 spadek FVC równy $\geq 10\%$ stwierdzono u 23% pacjentów otrzymujących produkt Esbriet i u 27% pacjentów z grupy placebo (tabela 3).

Tabela 3 Przeprowadzona wg kategorii ocena zmiany odsetka należnej FVC w badaniu PIPF-006 w tygodniu 72 w porównaniu z wartością początkową		
	Pirfenidon 2403 mg/dobę (N = 171)	Placebo (N = 173)
Zmniejszenie o $\geq 10\%$ lub zgon lub przeszczep płuca	39 (23%)	46 (27%)
Zmniejszenie poniżej 10%	88 (52%)	89 (51%)
Bez zmniejszenia (zmiana FVC $\geq 0\%$)	44 (26%)	38 (22%)

W tym badaniu spadek wyniku testu 6MWT od stanu wyjściowego do Tygodnia 72 był istotnie mniejszy w porównaniu z placebo ($p < 0,001$, analiza kowariancji z danymi rangowanymi). Ponadto w przeprowadzonej analizie *ad hoc* wykazano spadek wyniku testu 6MWT o ≥ 50 m u 33% pacjentów otrzymujących produkt Esbriet w porównaniu z 47% pacjentów z grupy placebo.

W zbiorczej analizie przeżycia w badaniach PIPF-004 i PIPF-006 wskaźnik umieralności w grupie przyjmującej lek Esbriet w dawce 2403 mg/dobę wyniósł 7,8%, w porównaniu z 9,8% w grupie placebo (HR 0,77 [95% CI, 0,47–1,28]).

W trzecim badaniu (SP3) z udziałem Japończyków porównywano pirfenidon w dawce 1800 mg/dobę (porównywalnej z dawką 2403 mg/dobę w populacji amerykańskiej i europejskiej z badań PIPF-004/006 na podstawie znormalizowanej masy ciała) z placebo (odpowiednio N=110, N=109). Leczenie pirfenidonom doprowadziło do istotnego zmniejszenia średniego spadku pojemności życiowej (ang. vital capacity, VC) w Tygodniu 52 (pierwszorzędowy punkt końcowy) w porównaniu z placebo (odpowiednio: $-0,09 \pm 0,02$ l w porównaniu z $-0,16 \pm 0,02$ l; $p=0,042$).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Esbriet we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w idiopatycznym włóknieniu płuc (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Podanie produktu Esbriet z pokarmem prowadzi do znacznego zmniejszenia C_{max} (o 50%) i ma mniejszy wpływ na AUC w porównaniu ze stanem na czczo. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 801 mg zdrowym starszym dorosłym ochotnikom (w wieku 50–66 lat) po posiłku szybkość wchłaniania pirfenidonu zmniejszyła się, natomiast wartość AUC po posiłku wynosiła w przybliżeniu 80–85% wartości AUC obserwowanej w stanie na czczo. U osób, które spożyły posiłek, obserwowano zmniejszoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych (nudności i zawroty głowy) w porównaniu z osobami na czczo. Dlatego zaleca się podawanie produktu Esbriet z pokarmem, aby zmniejszyć częstość występowania nudności i zawrotów głowy.

Nie określono dostępności biologicznej pirfenidonu u ludzi.

Dystrybucja

Pirfenidon wiąże się z białkami osocza ludzkiego, głównie z albuminami. W stężeniach obserwowanych w badaniach klinicznych (od 1 do 100 $\mu\text{g/ml}$) całkowite średnie wiązanie wynosiło od 50% do 58%. Średnia pozorna objętość dystrybucji po podaniu doustnym w stanie stacjonarnym wynosi w przybliżeniu 70 l, co wskazuje na to, że dystrybucja pirfenidonu w tkankach jest niewielka.

Biotransformacja

W przybliżeniu 70–80% pirfenidonu jest metabolizowane przez CYP1A2, a inne izoenzymy CYP, takie jak CYP2C9, 2C19, 2D6 i 2E1, uczestniczą w tym metabolizmie w mniejszym stopniu. W badaniach *in vitro* i *in vivo* przeprowadzonych do dnia dzisiejszego nie wykryto aktywności głównego metabolitu (5-karboksy-pirfenidonu) nawet w stężeniach lub dawkach o wiele większych niż związanych z aktywnością samego pirfenidonu.

Eliminacja

Po podaniu doustnym klirens pirfenidonu wydaje się mało wysycony. W badaniu z dawką wielokrotną dotyczącym ustalenia zakresu dawek, przeprowadzonym z udziałem zdrowych starszych osób dorosłych, którym podawano dawki sięgające od 267 mg do 1335 mg trzy razy na dobę, średni klirens zmniejszył się o około 25% podczas stosowania dawek większych niż 801 mg trzy razy na dobę. Po podaniu dawki pojedynczej pirfenidonu zdrowym starszym dorosłym ochotnikom średni pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wyniósł w przybliżeniu 2,4 godziny. Około 80% doustnie podanej dawki pirfenidonu wydalana się z moczem w ciągu 24 godzin po podaniu. Większość pirfenidonu jest wydalana w postaci metabolitu 5-karboksy-pirfenidonu (ponad 95% odzyskanego) i mniej niż 1% pirfenidonu jest wydalana w postaci niezmienionej w moczu.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności wątroby

Właściwości farmakokinetyczne pirfenidonu i metabolitu 5-karboksy-pirfenidonu porównano u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w klasyfikacji Child-Pugh) i u osób z prawidłową czynnością wątroby. Wykazano, że u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby doszło do średniego 60% wzrostu ekspozycji na pirfenidon po podaniu dawki pojedynczej 801 mg pirfenidonu (3 x kapsułka 267 mg). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego pirfenidon należy stosować ostrożnie i należy prowadzić ścisłą obserwację pacjentów pod kątem objawów toksyczności, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania znanego inhibitora CYP1A2 (patrz punkty 4.2 i 4.4). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i krańcową niewydolnością wątroby Esbriet jest przeciwwskazany (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych pirfenidonu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do ciężkiego w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Lek macierzysty jest w przeważającej większości metabolizowany do 5-karboksy-pirfenidonu i u osób z niewydolnością nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego właściwości farmakokinetyczne tego metabolitu zmieniają się. Jednak przewidywana ilość nagromadzonego metabolitu w stanie stacjonarnym nie jest istotna farmakodynamicznie, ponieważ okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji u tych osób wynosi tylko 1–2 godziny. Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek leczonych pirfenidone. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek ($Cl_{kr} < 30$ ml/min) lub krańcową niewydolnością nerek, wymagających dializoterapii stosowanie pirfenidonu jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Analiza farmakokinetyki w populacji z 4 badań z udziałem zdrowych ochotników lub pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i jednego badania z udziałem pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc wykazała brak klinicznie istotnego wpływu wieku, płci czy masy ciała na właściwości farmakokinetyczne pirfenidonu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym obserwowano zwiększenie masy wątroby u myszy, szczurów i psów, czemu często towarzyszył centralnozrazikowy przerost wątroby. Po

przerwaniu leczenia obserwowano odwracalność zmian. W badaniach działania rakotwórczego przeprowadzonych na szczurach i myszach obserwowano zwiększoną częstość występowania guzów wątroby. Te wnioski dotyczące wątroby są konsekwencją pobudzenia mikrosomalnych enzymów wątrobowych – działania, którego nie obserwowano u pacjentów leczonych produktem Esbriet. Uważa się, że te odkrycia nie dotyczą ludzi.

U samic szczurów obserwowano statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania guzów macicy podczas podawania 1500 mg/kg/dobę – dawki 37-krotnie większej od dawki stosowanej u ludzi (2403 mg/dobę). Wyniki badań mechanistycznych wskazują, że występowanie guzów macicy jest prawdopodobnie związane z przewlekłym zaburzeniem równowagi hormonów płciowych, zależnym od dopaminy w mechanizmie endokrynologicznym charakterystycznym dla gatunku szczurów, a nie występującym u ludzi.

W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję wykazano brak działań niepożądanych na płodność samców i samic czy rozwój pourodzeniowy potomstwa u szczurów, ani nie wykazano teratogenności u szczurów (w dawce 1000 mg/kg/dobę) lub u królików (w dawce 300 mg/kg/dobę). U zwierząt dochodzi do przenikania pirfenidonu i (lub) jego metabolitów przez łożysko z możliwością gromadzenia pirfenidonu i (lub) jego metabolitów w płynie owodniowym. W dużych dawkach (≥ 450 mg/kg/dobę) u szczurów dochodziło do przedłużenia cyklu rozrodczego i wysokiej częstości występowania nieregularnych cykli. W dużych dawkach (≥ 1000 mg/kg/dobę) u szczurów dochodziło do wydłużenia czasu ciąży i zmniejszenia przeżywalności płodów. W badaniach na szczurach w okresie laktacji wykazano, że pirfenidon i (lub) jego metabolity przenikają do mleka z możliwością gromadzenia pirfenidonu i (lub) jego metabolitów w mleku.

W standardowym zestawie badań nie wykazano dowodów świadczących o mutagennym lub genotoksycznym działaniu pirfenidonu, a podczas badań ekspozycji na promieniowanie UV nie wykazano działania mutagennego. W badaniach dotyczących ekspozycji na promieniowanie UV uzyskano dodatnie wyniki testu fotoklastogennego w komórkach płuc chomika chińskiego.

Po doustnym podaniu pirfenidonu świnkom morskim narażonym na promieniowanie UVA/UVB nie obserwowano działania fototoksycznego i podrażnienia. Stosowanie filtra słonecznego prowadziło do zmniejszenia nasilenia zmian skórnych.

Ocena ryzyka dla środowiska

Pirfenidon nie stanowi zagrożenia dla wód powierzchniowych, mikroorganizmów i wód głębokich ani bezkręgowców żyjących w osadach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Powidon
Magnezu stearynian

Powłoka kapsułki: korpus

Indygotyna (E132)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelatyna

Powłoka kapsułki: wieczko

Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)
Żelatyna

Tusze drukarskie

Brązowe tusze S-1-16530 lub 03A2 zawierające:

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Glikol propylenowy
Wodorotlenek amonu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata dla blistrów.
3 lata dla butelek.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wielkości opakowań

Opakowanie na 2-tygodniowy okres leczenia wstępnego

1 blister z folii aluminiowej PVC/PE/PCTFE zawierający 21 kapsułek zapakowany łącznie z 1 blistrem z folii aluminiowej PVC/PE/PCTFE zawierającym 42 kapsułki, łącznie 63 kapsułki w opakowaniu.

Opakowanie na 1 tydzień leczenia podtrzymującego

1 blister z folii aluminiowej PVC/PE/PCTFE zawierający 63 kapsułki.

Opakowanie na 4-tygodniowy okres leczenia podtrzymującego

4 opakowania na 1 tydzień leczenia w postaci blistra z folii aluminiowej PVC/PE/PCTFE, każde zawierające 63 kapsułki, łącznie 252 kapsułki w opakowaniu zbiorczym.

Biała butelka z HDPE o pojemności 250 ml z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci zawierająca 270 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

InterMune UK Ltd.
Grove House
2nd Floor
248A Marylebone Road
London

NW1 6JZ
Wielka Brytania
Tel.: +44 (0) 203 514 0675
Faks: +44 (0) 3308 080969

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/667/001
EU/1/11/667/002
EU/1/11/667/003
EU/1/11/667/004

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 lutego 2011 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

InterMune UK Ltd.
Grove House
2nd Floor
248A Marylebone Road
London
NW1 6JZ
Wielka Brytania

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tego produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny powinien rozpocząć badanie dotyczące oceny bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu (badanie PASS) w postaci rejestru obserwacyjnego w celu zebrania danych demograficznych pacjentów, którym przepisano produkt leczniczy Esbriet, i informacji dotyczących podejrzewanych działań niepożądanych na lek. Ma to na celu dalsze określenie

profilu bezpieczeństwa długoterminowego pifrenidonu na podstawie ważnych, rozpoznanych, możliwych zagrożeń i brakujących informacji, co zostało szczegółowo określone w Planie Zarządzania Ryzykiem dotyczącym produktu leczniczego Esbriet.

Podmiot odpowiedzialny powinien dopilnować, aby w momencie wprowadzenia do obrotu wszyscy lekarze, którzy będą przepisywać produkt leczniczy Esbriet, byli zaopatrzeni w pakiet informacyjny zawierający:

- informację o produkcie (ChPL);
- informację dla lekarza (wykazy kontrolne dotyczące bezpieczeństwa);
- informację dla pacjenta (ulotka).

Wykazy kontrolne dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Esbriet powinny zawierać następujące główne informacje dotyczące czynności wątroby i nadwrażliwości na światło:

Czynność wątroby

- Esbriet jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i krańcową niewydolnością wątroby.
- Podczas leczenia produktem Esbriet może dojść do zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy.
- Testy oceny czynności wątroby należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia za pomocą produktu Esbriet, a następnie w regularnych odstępach.
- Każdy pacjent, u którego dojdzie do zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych podczas podawania odpowiednio dostosowanej dawki lub po przerwaniu leczenia, wymaga ścisłej obserwacji.

Nadwrażliwość na światło

- Należy poinformować pacjentów, że stosowanie produktu Esbriet może wiązać się z występowaniem reakcji nadwrażliwości na światło i że należy podjąć środki zapobiegawcze.
- Pacjentom zaleca się unikanie lub ograniczenie ekspozycji na bezpośrednie światło słoneczne (także solarium).
- Pacjenci powinni zostać pouczeni o potrzebie stosowania filtra słonecznego, noszenia odzieży zabezpieczającej przed ekspozycją na słońce i unikania innych leków wywołujących nadwrażliwość na światło.

W informacji dla lekarzy należy zachęcić lekarzy przepisujących lek do zgłaszania ciężkich działań niepożądanych i istotnych klinicznie działań niepożądanych na lek, wymagających szczególnej uwagi, takich jak:

- reakcje nadwrażliwości na światło i wysypki skórne;
- nieprawidłowe wyniki testów oceny czynności wątroby;
- jakiegokolwiek inne istotne klinicznie działania niepożądane na lek, według oceny lekarza przepisującego lek.
- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Badanie dotyczące oceny bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu (badanie PASS) produktu leczniczego Esbriet (Pirfenidone): Prospektywne badanie w postaci rejestru obserwacyjnego w celu określenia profilu bezpieczeństwa długoterminowego w warunkach codziennej praktyki klinicznej. Aktualizacje w zakresie bezpieczeństwa będą zgodne z kalendarzem składania PSUR. Termin złożenia raportu końcowego z badania PASS – 30 września 2017.	30 września 2017

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE TEKSTUROWE – BUTELKA 250 ML

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Esbriet 267 mg kapsułki twarde

pirfenidon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 267 mg pirfenidonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

270 kapsułek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

InterMune UK Ltd.
Grove House
2nd Floor
248A Marylebone Road
London
NW1 6JZ
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/667/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Esbriet

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE TEKSTUROWE – OPAKOWANIE NA 2-TYGODNIOWE LECZENIE WSTĘPNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Esbriet 267 mg kapsułki twarde

pirfenidon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 267 mg pirfenidonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

Opakowanie na leczenie wstępne

Opakowanie na 2-tygodniowe leczenie wstępne zawierające łącznie 63 kapsułki:

Tydzień 1 – 21 kapsulek

Tydzień 2 – 42 kapsułki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

INSTRUKCJA OTWIERANIA

Przycisnąć i przytrzymać 1

Pociągnąć i wysunąć blister na zewnątrz 2

Podnieść

Tutaj

Ulotka znajduje się w torebce

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

InterMune UK Ltd.
Grove House
2nd Floor
248A Marylebone Road
London
NW1 6JZ
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/667/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Esbriet

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE NA 1 TYDZIEŃ LECZENIA ZAWIERAJĄCE 63 KAPSUŁKI (ZAWIERA "BLUE BOX")****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Esbriet 267 mg kapsułki twarde

pirfenidon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 267 mg pirfenidonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułka twarda

Opakowanie na 1 tydzień leczenia zawierające 63 kapsułki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

INSTRUKCJA OTWIERANIA

Przycisnąć i przytrzymać	1
Pociągnąć i wysunąć blister na zewnątrz	2

Podnieść
Tutaj

Ulotka znajduje się w torebce

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

InterMune UK Ltd.
Grove House
2nd Floor
248A Marylebone Road
London
NW1 6JZ
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/667/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Esbriet

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**POŚREDNIE OPAKOWANIE TEKSTUROWE NA 4-TYGODNIOWE LECZENIE
PODTRZYMUJĄCE – OPAKOWANIE NA 1 TYDZIEŃ LECZENIA ZAWIERAJĄCE
63 KAPSUŁKI (NIE ZAWIERA "BLUE BOX")**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Esbriet 267 mg kapsułki twarde

pirfenidon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 267 mg pirfenidonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

Opakowanie na 1 tydzień leczenia zawierające 63 kapsułki.

Element opakowania na 4-tygodniowy okres leczenia zawierającego 4 opakowania na 1 tydzień leczenia.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

INSTRUKCJA OTWIERANIA

Przycisnąć i przytrzymać 1

Pociągnąć i wysunąć blister na zewnątrz 2

Podnieść

Tutaj

Ulotka znajduje się w torebce

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

InterMune UK Ltd.
Grove House
2nd Floor
248A Marylebone Road
London
NW1 6JZ
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/667/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Esbriet

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE - OPAKOWANIE NA 4-TYGODNIOWE
LECZENIE PODTRZYMUJĄCE ZAWIERAJĄCE 4 OPAKOWANIA NA 1 TYDZIEŃ
LECZENIA ZAWIERAJĄCE 63 KAPSUŁKI (ZAWIERA "BLUE BOX")**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Esbriet 267 mg kapsułki twarde

pirfenidon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 267 mg pirfenidonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

Opakowanie na 4 tygodnie zawierające 252 kapsułki

Zawiera 4 opakowania na 1 tydzień leczenia zawierające 63 kapsułki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

InterMune UK Ltd.
Grove House
2nd Floor
248A Marylebone Road
London
NW1 6JZ
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/667/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Esbriet

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ETYKIETA – BUTELKA 250 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Esbriet 267 mg kapsułki twarde

pirfenidon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 267 mg pirfenidonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

270 kapsułek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

InterMune
London NW1 6JZ, Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/667/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Esbriet

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER – OPAKOWANIE NA 2-TYGODNIOWY OKRES LECZENIA WSTĘPNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Esbriet 267 mg kapsułki

pirfenidon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 267 mg pirfenidonu.

3. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

InterMune UK Ltd.

4. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

5. NUMER SERII

Lot

6. INNE

Opakowanie na 2 tygodnie

TYDZIEŃ 1

TYDZIEŃ 2

Rano, W południe, Wieczorem

Dzień 1, Dzień 2, Dzień 3, Dzień 4, Dzień 5, Dzień 6, Dzień 7, Dzień 8, Dzień 9, Dzień 10, Dzień 11, Dzień 12, Dzień 13, Dzień 14

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER – OPAKOWANIE NA 1 TYDZIEŃ ZAWIERAJĄCE 63 KAPSUŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Esbriet 267 mg kapsułki

pirfenidon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 267 mg pirfenidonu.

3. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

InterMune UK Ltd.

4. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

5. NUMER SERII

Lot

6. INNE

Opakowanie na 1 tydzień

Rano, W południe, Wieczorem

Dzień 1, Dzień 2, Dzień 3, Dzień 4, Dzień 5, Dzień 6, Dzień 7

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika
Esbriet 267 mg kapsułki twarde
Pirfenidon

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Esbriet i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Esbriet
3. Jak stosować lek Esbriet
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Esbriet
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Esbriet i w jakim celu się go stosuje

Lek Esbriet zawiera substancję czynną pirfenidon i jest stosowany w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc o nasileniu łagodnym do umiarkowanego u osób dorosłych.

Idiopatyczne włóknienie płuc to choroba, w której tkanka płucna staje się obrzęknięta i z czasem bliznowacieje, w wyniku czego dochodzi do utrudnienia głębokiego oddychania. Utrudnia to właściwą pracę płuc. Lek Esbriet pomaga zmniejszyć bliznowacenie i obrzęknięcie płuc oraz pomaga lepiej oddychać.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Esbriet

Kiedy nie stosować leku Esbriet

- jeśli pacjent ma uczulenie na pirfenidon lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli uprzednio u pacjenta podczas stosowania pirfenidonu wystąpił obrzęk naczynioruchowy, obejmujący objawy takie jak obrzęk twarzy, warg i (lub) języka, i który mógł być związany z trudnościami w oddychaniu lub świszczącym oddechem
- jeśli pacjent stosuje lek o nazwie fluwoksamina (stosowany w leczeniu depresji i zaburzenia obsesyjno-kompulsywnego)
- w przypadku ciężkiej lub krańcowej choroby wątroby
- w przypadku ciężkiej lub krańcowej choroby nerek wymagającej dializoterapii.

Jeśli występuje którykolwiek z powyższych stanów, nie należy stosować leku Esbriet. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Esbriet należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą

- Podczas stosowania leku Esbriet może rozwinąć się większa wrażliwość na światło słoneczne (reakcja nadwrażliwości na światło). Podczas stosowania leku Esbriet należy unikać przebywania na słońcu (także w solarium). Należy stosować filtry słoneczne i zakrywać ramiona, nogi i głowę, aby ograniczyć ekspozycję na światło słoneczne (patrz punkt 4: Możliwe działania niepożądane).
- Nie należy stosować innych leków, takich jak antybiotyki z grupy tetracyklin (np. doksycyklina), które mogą spowodować większą wrażliwość na światło słoneczne.
- Należy powiedzieć lekarzowi o występowaniu łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby.
- Przed rozpoczęciem stosowania leku Esbriet i w czasie jego stosowania należy zaprzestać palenia tytoniu. Palenie tytoniu może zmniejszyć działanie leku Esbriet.
- Lek Esbriet może wywoływać zawroty głowy i zmęczenie. Należy zachować ostrożność podczas wykonywania czynności wymagających zachowania czujności i koordynacji.
- Lek Esbriet może wywoływać zmniejszenie masy ciała. Lekarz będzie kontrolował masę ciała podczas stosowania tego leku.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Esbriet należy wykonać badania krwi, które będą powtarzane raz w miesiącu przez pierwszych 6 miesięcy leczenia, a następnie co 3 miesiące przez cały okres stosowania leku w celu kontroli czynności wątroby. Ważne jest, aby przeprowadzać regularne testy krwi przez cały okres stosowania leku Esbriet.

Dzieci i młodzież

Leku Esbriet nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Esbriet a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Jest to szczególnie ważne w przypadku przyjmowania poniżej wymienionych leków, ponieważ mogą one zmieniać działanie leku Esbriet.

Leki, które mogą nasilać działania niepożądane leku Esbriet:

- enoksacyna (rodzaj antybiotyku)
- cyprofloksacyna (rodzaj antybiotyku)
- amiodaron (lek stosowany w leczeniu niektórych chorób serca)
- propafenon (lek stosowany w leczeniu niektórych chorób serca).

Leki, które mogą osłabiać działanie leku Esbriet:

- omeprazol (lek stosowany w leczeniu schorzeń, takich jak niestrawność, choroba refluksowa przełyku)
- ryfampicyna (rodzaj antybiotyku).

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Stosowanie leku Esbriet z jedzeniem i piciem

Lek należy przyjmować podczas posiłku lub po posiłku, aby zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych, takie jak nudności (mdłości) i zawroty głowy (patrz punkt 4: Możliwe działania niepożądane).

Podczas stosowania leku nie należy pić soku grejpfrutowego. Grejpfrut może zakłócać prawidłowe działanie leku Esbriet.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie należy stosować leku w przypadku ciąży, planowanej ciąży lub podejrzenia ciąży. Ryzyko dla nienarodzonego dziecka jest nieznane.

W przypadku karmienia piersią należy poradzić się lekarza lub farmaceuty przed rozpoczęciem stosowania leku Esbriet. Nie wiadomo, czy Esbriet przenika do mleka ludzkiego. W przypadku

karmienia piersią, gdy konieczne jest przyjmowanie leku Esbriet, lekarz omówi z pacjentką zagrożenia i korzyści wynikające ze stosowania leku w okresie karmienia piersią.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać żadnych maszyn, jeśli po przyjęciu leku Esbriet występują zawroty głowy i zmęczenie.

3. Jak stosować lek Esbriet

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek jest zazwyczaj stosowany we wzrastających dawkach w następujący sposób:

- przez pierwsze 7 dni należy przyjmować 1 kapsułkę 3 razy na dobę z pokarmem (łącznie 801 mg/dobę);
- od dnia 8 do 14 należy przyjmować 2 kapsułki 3 razy na dobę z pokarmem (łącznie 1602 mg/dobę);
- od dnia 15 należy przyjmować 3 kapsułki 3 razy na dobę z pokarmem (łącznie 2403 mg/dobę).

Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą, podczas lub po posiłku w celu zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych, takich jak nudności (mdłości) i zawroty głowy. Jeśli objawy utrzymują się, należy zwrócić się do lekarza.

Zmniejszanie dawki z powodu działań niepożądanych

Lekarz może zmniejszyć dawkę leku, jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane, takie jak problemy żołądkowe, wszelkie reakcje skórne na światło słoneczne lub solarium, lub istotne zmiany w aktywności enzymów wątrobowych.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Esbriet

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana liczby kapsułek należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub izbą przyjęć najbliższego szpitala i zabrać ze sobą lek.

Pominięcie zastosowania leku Esbriet

W przypadku pominięcia dawki należy ją przyjąć jak najszybciej, z zachowaniem co najmniej 3-godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Esbriet

Nie należy przerywać stosowania leku Esbriet bez zalecenia lekarza. Jeśli z jakiegokolwiek przyczyny dojdzie do przerwania stosowania leku Esbriet przez okres dłuższy niż 14 kolejnych dni, lekarz na nowo rozpocznie leczenie od 1 kapsułki 3 razy na dobę, stopniowo zwiększając dawkę do 3 kapsułek 3 razy na dobę.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie przerwać stosowanie leku i poinformować lekarza

- Jeśli wystąpi ciężka reakcja alergiczna (nadwrażliwość), taka jak obrzęk twarzy, warg i (lub) języka, trudności w oddychaniu lub świszczący oddech.
- Jeśli wystąpi ciężka reakcja skórna na światło słoneczne lub solarium, taka jak pojawienie się pęcherzy na skórze i (lub) wyraźne złuszczenie się skóry. Ciężkie reakcje nadwrażliwości na światło występują niezbyt często. W czasie przyjmowania leku Esbriet należy unikać słońca

(także solarium), stosować filtr słoneczny w ciągu dnia i zakrywać ramiona, nogi i głowę, aby zmniejszyć ekspozycję na światło słoneczne i ograniczyć tę reakcję.

- Jeżeli pacjent czuje się źle i wystąpi żółte zabarwienie oczu lub skóry lub ciemny mocz, któremu może towarzyszyć świąd skóry.
- Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy zakażenia, takie jak ból gardła, gorączka, owrzodzenie w jamie ustnej lub objawy grypopodobne. Może być konieczne wykonanie u pacjenta badań krwi, aby sprawdzić, czy objawy mają związek z przyjmowanym lekiem.

Inne działania niepożądane, które mogą wystąpić

Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych poniżej objawów niepożądanych, należy niezwłocznie poinformować lekarza lub farmaceutę.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- reakcje skórne po przebywaniu na słońcu lub w solarium
- nudności
- zmęczenie
- biegunka
- niestrawność lub bóle brzucha.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 do 10 osób):

- zakażenia gardła lub dróg oddechowych prowadzących do płuc i (lub) zapalenie zatok
- zakażenia pęcherza moczowego
- utrata masy ciała
- utrata apetytu
- zaburzenia snu
- zawroty głowy, ból głowy
- uczucie senności
- zaburzenia smaku
- uderzenia gorąca
- duszność
- kaszel
- problemy żołądkowe, takie jak refluks żołądkowy, wymioty, uczucie wzdęcia, bóle brzucha i uczucie dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej, zgaga, uczucie zaparcia i gazy
- testy krwi mogą wskazywać na zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych
- problemy skórne, takie jak swędzenie skóry, zaczerwienienie skóry lub suchość skóry, wysypka skórna
- bóle mięśni, bóle stawów
- uczucie osłabienia lub uczucie braku energii
- bóle w klatce piersiowej
- oparzenie słoneczne.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- obrzęk twarzy, warg i (lub) języka, trudności w oddychaniu lub świszczący oddech.

Rzadkie działania niepożądane (mogą dotyczyć do 1 na 1000 osób):

- badania krwi mogą wykazać zmniejszenie liczby białych krwinek.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Esbriet

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie butelki, blistrze i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać leku w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Esbriet

Substancją czynną leku jest pirfenidon. Każda kapsułka zawiera 267 mg pirfenidonu.

Pozostałe składniki to:

- zawartość kapsułki: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, powidon, magnezu stearynian;
- powłoka kapsułki (korpus): żelatyna, indygotyna (E132), tytanu dwutlenek (E171);
- powłoka kapsułki (wieczko): żelatyna, żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172), tytanu dwutlenek (E171);
- brązowy tusz drukarski na kapsułce: szelak, żelaza tlenek czarny (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172), glikol propylenowy, wodorotlenek amonu.

Jak wygląda lek Esbriet i co zawiera opakowanie

Kapsułki twarde (kapsułki) Esbriet mają nieprzezroczysty niebieski korpus i złote nieprzezroczyste wieczko z brązowym nadrukiem „InterMune 267 mg”. Kapsułki zawierają proszek o barwie białej do bladożółtej.

Lek jest dostępny w opakowaniu na 2-tygodniowe leczenie wstępne, w opakowaniu na 1 tydzień leczenia, w opakowaniu na 4-tygodniowe leczenie lub w butelce.

Opakowanie na 2-tygodniowe leczenie wstępne zawiera 63 kapsułki – blister na tydzień 1 zawiera 21 kapsulek (1 kapsułka w kieszonce), a blister na tydzień 2 zawiera 42 kapsułki (2 kapsułki w kieszonce).

Opakowanie na 1 tydzień leczenia zawiera jeden blister na 1 tydzień leczenia zawierający 63 kapsułki (3 kapsułki w kieszonce).

Opakowanie na 4-tygodniowe leczenie zawiera 4 x 1 blister na 1 tydzień, po 63 kapsułki każdy (3 kapsułki na kieszonkę), łącznie 252 kapsułki.

Butelka zawiera 270 kapsulek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

InterMune UK Ltd., Grove House, 2nd Floor, 248A Marylebone Road, London, NW1 6JZ, Wielka Brytania.

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
InterMune Benelux B.V.
Tél/Tel: +32 2 8088640

България
InterMune UK Ltd.
Тел: +359-24917373

Česká republika
InterMune UK Ltd.
Tel: +420 22 888 0876

Danmark
InterMune Nordics AB
Tlf: +45 89881100

Deutschland
InterMune Deutschland GmbH
Tel: +49 30 467 240530

Eesti
InterMune UK Ltd.
Tel: +372 666 1372

Ελλάδα
InterMune UK Ltd.
Τηλ: + 30 21 1198 0654

España
InterMune Spain, S.L.
Tel: +34 91 161 01 68

France
InterMune France SAS
Tél: +33 800 909 319

Hrvatska
InterMune UK Ltd.
Tel: +385-18000109

Ireland
InterMune UK & I Ltd.
Tel: +353 76 606 0862

Ísland
InterMune Nordics AB
Sími: +354 497 1230

Italia
InterMune S.r.l.
Tel: +39 02 3673 7000

Κύπρος
InterMune UK Ltd.
Τηλ: +357-22007380

Lietuva
InterMune UK Ltd.
Tel: +370-52059111

Luxembourg/Luxemburg
InterMune Benelux B.V.
Tél/Tel: +352 208 81875

Magyarország
InterMune UK Ltd.
Tel: +44 203 514 0675

Malta
InterMune UK Ltd.
Tel: +356-27781055

Nederland
InterMune Benelux B.V.
Tel: +31 85 888 02 90

Norge
InterMune Nordics AB
Tlf: +47 21049671

Österreich
InterMune Austria GmbH
Tel: +43 7 208 80300

Polska
InterMune UK Ltd.
Tel.: +48 22 307 1895

Portugal
InterMune UK Ltd.
Tel.: +351 30880 2499

România
InterMune UK Ltd.
Tel: +44 203 514 0675

Slovenija
InterMune UK Ltd.
Tel: +386 1888 8416

Slovenská republika
InterMune UK Ltd.
Tel: +421 23341 8425

Suomi/Finland
InterMune Nordics AB
Puh/Tel: +358 753252988

Sverige
InterMune Nordics AB
Tel: +46 108 844 810

Latvija

InterMune UK Ltd.
Tel: +371-66165501

United Kingdom

InterMune UK & I Ltd.
Tel: +44 203 514 0675

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.