

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 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 nieprzezroczystym korpusem w kolorze białym lub białawym i nieprzezroczystym wieczkiem w kolorze białym lub białawym z brązowym nadrukiem „PFD 267 mg”, zawierające proszek o barwie białej do bładożółtej.

## 4. SZCZEGÓLWE 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 w leczeniu podtrzymującym 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 (patrz punkt 4.9).

Pacjenci, u których leczenie produktem Esbriet zostanie przerwane na okres 14 kolejnych dni lub dłużej, powinni ponownie rozpocząć leczenie od 2-tygodniowego okresu stopniowego dostosowywania 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 ustępują, dawkę pirfenidonu można zmniejszyć do 1–2 kapsułek (267 mg – 534 mg) podawanych dwa do trzech 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 od jednego do dwóch tygodni, aż objawy ustąpią.

*Reakcja nadwrażliwości na światło lub wysypka:* Pacjentom, u których występuje łagodna do umiarkowanej reakcja nadwrażliwość na światło lub wysypka, należy przypomnieć o stosowaniu filtra przeciwsłonecznego w ciągu dnia i unikaniu ekspozycji na słońce (patrz punkt 4.4). Dawkę pifrenidonu 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 pifrenidonu 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 pifrenidonu 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. Leczenia produktem Esbriet nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby lub krańcową niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

##### Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym. Esbriet należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z umiarkowanymi ( $Cl_{kr}$  30-50 ml/min) zaburzeniami czynności nerek. 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

Stosowanie produktu leczniczego Esbriet u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w idiopatycznym włóknieniu płuc.

#### Sposób podawania

Produkt Esbriet przeznaczony jest do stosowania doustnego. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą i przyjmować z pokarmem, aby zmniejszyć 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 pifrenidonu 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 5.2).

## 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  $\leq 5$ -krotnego zwiększenia aktywności aminotransferazy powyżej górnej granicy normy, należy odstawić inne jednocześnie stosowane produkty lecznicze które mogą wpływać na aktywność aminotransferaz, 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  $\leq 5$ -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 pirfenidon 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 pirfenidon. 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 wolno stosować tego produktu u tych pacjentów (patrz punkt 4.3).

### 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 przeciwsłoneczny, 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 wolno 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* oraz *in vivo* wskazują, że silne i selektywne inhibitory CYP1A2 (np. enoksacyna) mogą zwiększać ekspozycję na pirfenidon dwu-, a nawet czterokrotnie. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania produktu Esbriet i silnego, selektywnego inhibitora CYP1A2, dawkę pirfenidonu 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 pirfenidonu 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 pirfenidonu. 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 pobudzenie 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 ( $\geq 1\ 000$  mg/kg mc./dobę) u szczurów wykazano wydłużenie czasu ciąży i zmniejszenie przeżywalności płodów.

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie 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.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie produktem Esbriet, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści 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**

Produkt Esbriet może wywoływać zawroty głowy i zmęczenie, co może mieć umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, dlatego pacjenci powinni zachować ostrożność prowadząc pojazdy lub obsługując maszyny, jeśli wystąpią u nich wspomniane objawy.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas badań klinicznych, w czasie których produkt Esbriet stosowano w dawce 2 403 mg/dobę w porównaniu z placebo, były: nudności (32,4% w porównaniu z 12,2%), wysypka (26,2% w porównaniu z 7,7%), biegunka (18,8% w porównaniu z 14,4%), zmęczenie (18,5% w porównaniu z 10,4%), niestrawność (16,1% w porównaniu z 5,0%), jądłowstręt (11,4% w porównaniu z 3,5%), ból głowy (10,1% w porównaniu z 7,7%) oraz reakcja nadwrażliwości na światło (9,3% w porównaniu z 1,1%).

##### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania produktu Esbriet oceniono w badaniach klinicznych z udziałem 1 650 ochotników i pacjentów. W badaniach prowadzonych metodą otwartej próby oceniono ponad 170 pacjentów przez okres ponad pięć lat, a niektórych przez okres do 10 lat.

W tabeli 1 zestawiono zbiorczo działania niepożądane zgłaszane z częstością  $\geq 2\%$  wśród 623 pacjentów otrzymujących produkt Esbriet w zalecanej dawce 2 403 mg/dobę w trzech 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.

<b>Tabela 1 Działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów oraz klasyfikacji MedDRA dotyczące częstości występowania</b>	
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Często	Zakażenie górnych dróg oddechowych; zakażenie układu moczowego
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Rzadko	Agranulocytoza <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często	Jadłowstręt
Często	Zmniejszenie masy ciała; zmniejszenie apetytu
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Często	Bezsenna
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często	Ból głowy
Często	Zawroty głowy; senność; zaburzenia smaku, letarg
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często	Uderzenia gorąca
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Często	Duszność; kaszel; kaszel z odkrztuszaniem
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
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
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Często	Zwiększenie aktywności ALAT; zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
Rzadko	Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy w połączeniu ze zwiększeniem aktywności ALAT i AspAT <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często	Reakcja nadwrażliwości na światło; wysypka
Często	Świąd; rumień; suchość skóry; wysypka rumieniowa; wysypka plamkowa; wysypka swędząca
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Często	Bóle mięśni; bóle stawów
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	Zmęczenie
Często	Oslabienie; nie pochodzący od serca ból w klatce piersiowej
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	
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 pifrenidonu sięgające całkowitej dawki 4 806 mg/dobę w postaci sześciu kapsulek 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 pifrenidonu.

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 pifrenidonu nie został w pełni poznany. Istniejące dane sugerują jednak, że pifrenidon 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- $\alpha$ ) i interleukina 1-beta (IL-1 $\beta$ ); wykazano, że pifrenidon zmniejsza pobudzone przez różne czynniki gromadzenie komórek zapalnych.

Pifrenidon 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- $\beta$ ) i płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF).

### Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną produktu Esbriet oceniono w czterech, wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach fazy 3, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo, z udziałem pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc. Trzy z badań fazy 3 (PIPF-004, PIPF-006 i PIPF-016) były badaniami wielonarodowymi, a jedno (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 (1 197 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).

<b>Tabela 2 Przeprowadzona wg kategorii ocena zmiany odsetka należnej FVC w badaniu PIPF-004 w tygodniu 72 w porównaniu z wartością początkową</b>		
	<b>Pirfenidon 2 403 mg/dobę (N = 174)</b>	<b>Placebo (N = 174)</b>
Zmniejszenie $\geq 10\%$ lub zgon lub przeszczep płuca	35 (20%)	60 (34%)
Zmniejszenie poniżej 10%	97 (56%)	90 (52%)
Bez zmniejszenia (zmiana FVC > 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  $\geq 50$  m u 37% pacjentów leczonych produktem Esbriet w porównaniu z 47% pacjentów otrzymujących placebo w PIPF-004.

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).

<b>Tabela 3 Przeprowadzona wg kategorii ocena zmiany odsetka należnej FVC w badaniu PIPF-006 w tygodniu 72 w porównaniu z wartością początkową</b>		
	<b>Pirfenidon 2 403 mg/dobę (N = 171)</b>	<b>Placebo (N = 173)</b>
Zmniejszenie $\geq 10\%$ lub zgon lub przeszczep płuca	39 (23%)	46 (27%)
Zmniejszenie poniżej 10%	88 (52%)	89 (51%)
Bez zmniejszenia (zmiana FVC > 0%)	44 (26%)	38 (22%)

W badaniu PIPF-006 spadek wyniku testu 6MWT od stanu początkowego 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  $\geq 50$  m u 33% pacjentów otrzymujących produkt Esbriet w porównaniu z 47% pacjentów z grupy placebo w PIPF-006.

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 badaniu PIPF-016 porównywano leczenie produktem Esbriet w dawce 2 403 mg/dobę z placebo. Lek podawano trzy razy na dobę przez 52 tygodnie. Głównym punktem końcowym była zmiana procentowej wartości należnej FVC od wartości początkowej do Tygodnia 52. W grupie obejmującej łącznie 555 pacjentów, mediana początkowej wartości FVC i %DL<sub>CO</sub> wynosiła odpowiednio 68% (zakres: 48–91%) i 42% (zakres: 27–170%) wartości należnej. U dwóch procent pacjentów wartość FVC wynosiła poniżej 50% wartości należnej, a u 21% pacjentów wartość DL<sub>CO</sub> wynosiła poniżej 35% wartości należnej.

W badaniu PIPF-016, procentowa wartość należna FVC u pacjentów otrzymujących Esbriet (N=278) zmniejszyła się od wartości początkowej do Tygodnia 52 leczenia w znamienne mniejszym stopniu niż u pacjentów otrzymujących placebo (N=277;  $p < 0,000001$ , test rank ANCOVA [analiza kowariancji z danymi rangowanymi]). Leczenie produktem Esbriet również znamienne ograniczyło zmniejszenie procentowej wartości należnej FVC od wartości początkowej do Tygodnia 13 ( $p < 0,000001$ ), 26 ( $p < 0,000001$ ) i 39 ( $p = 0,000002$ ). W Tygodniu 52, zmniejszenie procentowej wartości należnej FVC o  $\geq 10\%$  względem wartości początkowej lub zgon obserwowano u 17% pacjentów otrzymujących Esbriet w porównaniu z 32% otrzymujących placebo (Tabela 4).

<b>Tabela 4 Przeprowadzona wg kategorii ocena zmiany procentowej wartości należnej FVC w badaniu PIPF-016 w tygodniu 52 w porównaniu z wartością początkową</b>		
	<b>Pirfenidon 2 403 mg/dobę (N = 278)</b>	<b>Placebo (N = 277)</b>
Zmniejszenie o $\geq 10\%$ lub zgon	46 (17%)	88 (32%)
Zmniejszenie poniżej 10%	169 (61%)	162 (58%)
Bez zmniejszenia (zmiana FVC > 0%)	63 (23%)	27 (10%)

W badaniu PIPF-016, dystans pokonany w czasie testu 6-minutowego marszu (6MWT) u pacjentów otrzymujących Esbriet zmniejszył się od wartości początkowej do Tygodnia 52 w znamienne mniejszym stopniu niż u pacjentów otrzymujących placebo ( $p = 0,036$ , test rank ANCOVA [analiza kowariancji z danymi rangowanymi]); zmniejszenie dystansu w 6MWT o  $\geq 50$  m stwierdzono u 26% pacjentów otrzymujących Esbriet w porównaniu z 36% pacjentów otrzymujących placebo.

We wcześniej zaplanowanej analizie zbiorczej danych z badań PIPF-016, PIPF-004 i PIPF-006 w miesiącu 12, umieralność bez względu na przyczynę była znamienne mniejsza w grupie otrzymującej Esbriet w dawce 2403 mg/dobę (3,5%, 22 z 623 pacjentów) w porównaniu z placebo (6,7%, 42 z 624 pacjentów), co wiązało się ze zmniejszeniem umieralności bez względu na przyczynę o 48% w pierwszych 12 miesiącach (HR 0,52 [95% CI, 0,31–0,87],  $p = 0,0107$ , test logarytmiczny rang [log-rank]).

W 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 w postaci kapsulek z pokarmem prowadzi do znacznego zmniejszenia  $C_{max}$  (o 50%) i ma mniejszy wpływ na AUC w porównaniu do podania 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 po podaniu na czczo. Biorównoważność została wykazana po podaniu na czczo, gdy porównano tabletkę 801 mg z trzema kapsułkami 267 mg. W przypadku podania po posiłku, tabletkę 801 mg spełniła kryteria biorównoważności w oparciu o wartość pomiaru AUC w porównaniu z kapsułkami, podczas gdy 90% przedział ufności dla  $C_{max}$

(108,26% - 125,60%) w niewielkim stopniu przekroczył górną granicę standardowego limitu biorównoważności (90% CI: 80,00% - 125,00%). Wpływ pokarmu na AUC pirfenidonu podanego doustnie był spójny pomiędzy postacią tabletki i kapsułki. W porównaniu do podania na czczo, podawanie obu postaci z pokarmem prowadzi do zmniejszenia  $C_{max}$  pirfenidonu, lecz w przypadku produktu Esbriet w tabletkach zmniejszenie  $C_{max}$  jest nieco mniejsze (o 40%) niż dla produktu Esbriet w kapsułkach (o 50%). U osób, które spożyły posiłek, obserwowano zmniejszoną częstość występowania działań 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 bezwzględnej 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.

### Metabolizm

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. Wyniki badań *in vitro* wskazują na pewną farmakologicznie znaczącą aktywność głównego metabolitu (5-karboksy-pirfenidonu) w stężeniach przekraczających maksymalne stężenia w osoczu u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc. Może to być klinicznie znaczące u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, u których ekspozycja na 5-karboksy-pirfenidon w osoczu jest zwiększona.

### 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 1 335 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 wydalą 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. Substancja macierzysta jest w przeważającej większości metabolizowana do 5-karboksy-pirfenidonu. Średnia (SD) wartość pola pod krzywą  $AUC_{0-\infty}$  5-

karboksy-pirfenidonu była istotnie większa w grupach pacjentów z umiarkowanymi ( $p = 0,009$ ) i ciężkimi ( $p < 0,0001$ ) zaburzeniami czynności nerek niż w grupie pacjentów z prawidłową czynnością nerek, odpowiednio 100 (26,3)  $\text{mg}\cdot\text{h/l}$  i 168 (67,4)  $\text{mg}\cdot\text{h/l}$  w porównaniu do 28,7 (4,99)  $\text{mg}\cdot\text{h/l}$ .

Zaburzenie czynności nerek	Dane statystyczne	AUC <sub>0-∞</sub> (mg·h/l)	
		Pirfenidon	5-karboksy-pirfenidon
Prawidłowa czynność n = 6	Średnia (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Mediana (25–75)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Łagodne n = 6	Średnia (SD)	59,1 (21,5)	49,3 <sup>a</sup> (14,6)
	Mediana (25–75)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Umiarkowane n = 6	Średnia (SD)	63,5 (19,5)	100 (26,3)
	Mediana (25–75)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 <sup>b</sup> (75,2–123)
Ciężkie n = 6	Średnia (SD)	46,7 (10,9)	168 <sup>c</sup> (67,4)
	Mediana (25–75)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

AUC<sub>0-∞</sub> = pole powierzchni pod krzywą stężenia leku w czasie od czasu zero do nieskończoności.

<sup>a</sup>wartość p w porównaniu z prawidłową czynnością nerek = 1,00 (porównanie parami wg Bonferroniego).

<sup>b</sup>wartość p w porównaniu z prawidłową czynnością nerek = 0,009 (porównanie parami wg Bonferroniego).

<sup>c</sup>wartość p w porównaniu z prawidłową czynnością nerek < 0,0001 (porównanie parami wg Bonferroniego)

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ekspozycja na 5-karboksy-pirfenidon zwiększa się co najmniej 3,5-krotnie. Nie można wykluczyć klinicznie znaczącego działania farmakodynamicznego u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek leczonych pirfenidonem. Pirfenidon należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek ( $\text{Cl}_{\text{kr}} < 30 \text{ ml/min}$ ) lub krańcową niewydolnością nerek, wymagających dializoterapii stosowanie pirfenidonu jest przeciwskazane (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 1 500  $\text{mg/kg/dobę}$  – dawki 37-krotnie większej od dawki stosowanej u ludzi (2 403  $\text{mg/dobę}$ ). 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 1 000 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 ( $\geq 450$  mg/kg/dobę) u szczurów dochodziło do przedłużenia cyklu rozrodczego i wysokiej częstości występowania nieregularnych cykli. W dużych dawkach ( $\geq 1\ 000$  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 fotoklastycznego w komórkach płuc chomika chińskiego.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna  
Kroskarmeloza sodowa  
Powidon  
Magnezu stearynian

#### Otoczka kapsułki:

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

7 blisterów z folii aluminiowej/PVC/PE/PCTFE zawierających po 3 kapsułki (na 1. Tydzień leczenia) zapakowanych łącznie z 7 blisterami z folii aluminiowej/PVC/PE/PCTFE zawierającymi po 6 kapsułek (na 2. Tydzień leczenia). Każde opakowanie zawiera łącznie 63 kapsułki.

#### Opakowanie na 4-tygodniowy okres leczenia podtrzymującego

14 blisterów z folii aluminiowej/PVC/PE/PCTFE zawierających po 18 kapsułek (zapas na 2 dni). Opakowanie zawiera 14 x 18 kapsułek w perforowanych blisterach z folii aluminiowej/PVC/PE/PCTFE, łącznie 252 kapsułki.

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

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Niemcy

## 8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

## 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.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 września 2015 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>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Esbriet 267 mg tabletki powlekane  
Esbriet 534 mg tabletki powlekane  
Esbriet 801 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 267 mg pirfenidonu.  
Każda tabletki powlekana zawiera 534 mg pirfenidonu.  
Każda tabletki powlekana zawiera 801 mg pirfenidonu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Esbriet 267 mg tabletki powlekane są żółte, owalne, o wymiarach w przybliżeniu 1,3 x 0,6 cm obustronnie wypukłe, z wytłoczonym napisem „PFD”.

Esbriet 534 mg tabletki powlekane są pomarańczowe, owalne, o wymiarach w przybliżeniu 1,6 x 0,8 cm obustronnie wypukłe, z wytłoczonym napisem „PFD”.

Esbriet 801 mg tabletki powlekane są brązowe, owalne, o wymiarach w przybliżeniu 2 x 0,9 cm obustronnie wypukłe, z wytłoczonym napisem „PFD”.

## 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 2403 mg na dobę w ciągu 14 dni w następujący sposób:

- Od 1. do 7. dnia: dawka 267 mg podawana trzy razy na dobę (801 mg/dobę)
- Od 8. do 14. dnia: dawka 534 mg podawana trzy razy na dobę (1602 mg/dobę)
- Od 15. dnia: dawka 801 mg podawana trzy razy na dobę (2403 mg/dobę)

Zalecana dawka dobową produktu Esbriet stosowana w leczeniu podtrzymującym to 801 mg trzy razy na dobę z pokarmem, łącznie 2403 mg/dobę.

Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 2403 mg/dobę (patrz punkt 4.9).

Pacjenci, u których leczenie produktem Esbriet zostanie przerwane na okres 14 kolejnych dni lub dłużej, powinni ponownie rozpocząć leczenie od 2-tygodniowego okresu stopniowego dostosowywania 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 pifrenidonu można zmniejszyć do 267 mg – 534 mg podawanych dwa do trzech 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 jednego do dwóch tygodni, aż objawy ustąpią.

*Reakcja nadwrażliwości na światło lub wysypka:* Pacjentom, u których występuje łagodna do umiarkowanej reakcja nadwrażliwość na światło lub wysypka, należy przypomnieć o stosowaniu filtra przeciwsłonecznego w ciągu dnia i unikaniu ekspozycji na słońce (patrz punkt 4.4). Dawkę pifrenidonu można zmniejszyć do 801 mg na dobę (267 mg trzy 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 pifrenidonu 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 pifrenidonu 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. Leczenia produktem Esbriet nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby lub krańcową niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

##### Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym. Esbriet należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z umiarkowanymi ( $Cl_{kr}$  30-50 ml/min) zaburzeniami czynności nerek. 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

Stosowanie produktu leczniczego Esbriet u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w idiopatycznym włóknieniu płuc.

##### Sposób podawania

Produkt Esbriet przeznaczony jest do stosowania doustnego. Tabletki 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 naczyń ruchomy 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 5.2).

### 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  $\leq 5$ -krotnego zwiększenia aktywności aminotransferazy powyżej górnej granicy normy, należy odstawić inne jednocześnie stosowane produkty lecznicze, które mogą wpływać na aktywność aminotransferaz, 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  $\leq 5$ -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 pirfenidon 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 pirfenidon. 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 wolno stosować tego produktu u tych pacjentów (patrz punkt 4.3).

#### 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 przeciwsłoneczny, 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 wolno 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* oraz *in vivo* wskazują, że silne i selektywne inhibitory CYP1A2 (np. enoksacyna) mogą zwiększać ekspozycję na pirfenidon dwu-, a nawet czterokrotnie. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania produktu Esbriet i silnego, selektywnego inhibitora CYP1A2, dawkę pirfenidonu należy zmniejszyć do 801 mg na dobę (267 mg 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 pirfenidonu należy zmniejszyć do 1602 mg na dobę (534 mg 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 pirfenidonu. 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 pobudzenie 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 ( $\geq 1\ 000$  mg/kg mc./dobę) u szczurów wykazano wydłużenie czasu ciąży i zmniejszenie przeżywalności płodów.

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie 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.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie produktem Esbriet, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści 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**

Produkt Esbriet może wywoływać zawroty głowy i zmęczenie, co może w umiarkowanym stopniu wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, dlatego pacjenci powinni zachować ostrożność prowadząc pojazdy lub obsługując maszyny, jeśli wystąpią u nich wspomniane objawy.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas badań klinicznych, w czasie których produkt Esbriet stosowano w dawce 2 403 mg/dobę w porównaniu z placebo, były: nudności (32,4% w porównaniu z 12,2%), wysypka (26,2% w porównaniu z 7,7%), biegunka (18,8% w porównaniu z 14,4%), zmęczenie (18,5% w porównaniu z 10,4%), niestrawność (16,1% w porównaniu z 5,0%), jadłowstręt (11,4% w porównaniu z 3,5%), ból głowy (10,1% w porównaniu z 7,7%) oraz reakcja nadwrażliwości na światło (9,3% w porównaniu z 1,1%).

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania produktu Esbriet oceniono w badaniach klinicznych z udziałem 1 650 ochotników i pacjentów. W badaniach prowadzonych metodą otwartej próby oceniono ponad 170 pacjentów przez okres ponad pięć lat, a niektórych przez okres do 10 lat.

W tabeli 1 zestawiono zbiorczo działania niepożądane zgłaszane z częstością  $\geq 2\%$  wśród 623 pacjentów otrzymujących produkt Esbriet w zalecanej dawce 2 403 mg/dobę w trzech 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.

<b>Tabela 1 Działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów oraz klasyfikacji MedDRA dotyczące częstości występowania</b>	
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Często	Zakażenie górnych dróg oddechowych; zakażenie układu moczowego
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Rzadko	Agranulocytoza <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często	Jadłowstręt
Często	Zmniejszenie masy ciała; zmniejszenie apetytu
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Często	Bezsenna
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często	Ból głowy
Często	Zawroty głowy; senność; zaburzenia smaku, letarg
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często	Uderzenia gorąca
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Często	Duszność; kaszel; kaszel z odkrztuszaniem
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
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
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Często	Zwiększenie aktywności ALAT; zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
Rzadko	Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy w połączeniu ze zwiększeniem aktywności ALAT i AspAT <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często	Reakcja nadwrażliwości na światło; wysypka
Często	Świąd; rumień; suchość skóry; wysypka rumieniowa; wysypka plamkowa; wysypka swędząca
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Często	Bóle mięśni; bóle stawów
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	Zmęczenie
Często	Oslabienie; nie pochodzący od serca ból w klatce piersiowej
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	
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 pifrenidonu sięgające całkowitej dawki 4 806 mg/dobę w postaci sześciu kapsulek 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 pifrenidonu.

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 pifrenidonu nie został w pełni poznany. Istniejące dane sugerują jednak, że pifrenidon 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- $\alpha$ ) i interleukina 1-beta (IL-1 $\beta$ ); wykazano, że pifrenidon zmniejsza pobudzone przez różne czynniki gromadzenie komórek zapalnych.

Pifrenidon 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- $\beta$ ) i płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF).

### Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną produktu Esbriet oceniono w czterech, wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach fazy 3, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo, z udziałem pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc. Trzy z badań fazy 3 (PIPF-004, PIPF-006 i PIPF-016) były badaniami wielonarodowymi, a jedno (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 (1 197 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).

<b>Tabela 2 Przeprowadzona wg kategorii ocena zmiany odsetka należnej FVC w badaniu PIPF-004 w tygodniu 72 w porównaniu z wartością początkową</b>		
	<b>Pirfenidon 2 403 mg/dobę (N = 174)</b>	<b>Placebo (N = 174)</b>
Zmniejszenie $\geq 10\%$ lub zgon lub przeszczep płuca	35 (20%)	60 (34%)
Zmniejszenie poniżej 10%	97 (56%)	90 (52%)
Bez zmniejszenia (zmiana FVC > 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  $\geq 50$  m u 37% pacjentów leczonych produktem Esbriet w porównaniu z 47% pacjentów otrzymujących placebo w PIPF-004.

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).

<b>Tabela 3 Przeprowadzona wg kategorii ocena zmiany odsetka należnej FVC w badaniu PIPF-006 w tygodniu 72 w porównaniu z wartością początkową</b>		
	<b>Pirfenidon 2 403 mg/dobę (N = 171)</b>	<b>Placebo (N = 173)</b>
Zmniejszenie $\geq 10\%$ lub zgon lub przeszczep płuca	39 (23%)	46 (27%)
Zmniejszenie poniżej 10%	88 (52%)	89 (51%)
Bez zmniejszenia (zmiana FVC > 0%)	44 (26%)	38 (22%)

W badaniu PIPF-006 spadek wyniku testu 6MWT od stanu początkowego 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  $\geq 50$  m u 33% pacjentów otrzymujących produkt Esbriet w porównaniu z 47% pacjentów z grupy placebo w PIPF-006.

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 badaniu PIPF-016 porównywano leczenie produktem Esbriet w dawce 2 403 mg/dobę z placebo. Lek podawano trzy razy na dobę przez 52 tygodnie. Głównym punktem końcowym była zmiana procentowej wartości należnej FVC od wartości początkowej do Tygodnia 52. W grupie obejmującej łącznie 555 pacjentów, mediana początkowej wartości FVC i %DL<sub>CO</sub> wynosiła odpowiednio 68% (zakres: 48–91%) i 42% (zakres: 27–170%) wartości należnej. U dwóch procent pacjentów wartość FVC wynosiła poniżej 50% wartości należnej, a u 21% pacjentów wartość DL<sub>CO</sub> wynosiła poniżej 35% wartości należnej.



W badaniu PIPF-016, procentowa wartość należna FVC u pacjentów otrzymujących Esbriet (N=278) zmniejszyła się od wartości początkowej do Tygodnia 52 leczenia w znamienne mniejszym stopniu niż u pacjentów otrzymujących placebo (N=277;  $p < 0,000001$ , test rank ANCOVA [analiza kowariancji z danymi rangowanymi]). Leczenie produktem Esbriet również znamienne ograniczyło zmniejszenie procentowej wartości należnej FVC od wartości początkowej do Tygodnia 13 ( $p < 0,000001$ ), 26 ( $p < 0,000001$ ) i 39 ( $p = 0,000002$ ). W Tygodniu 52, zmniejszenie procentowej wartości należnej FVC o  $\geq 10\%$  względem wartości początkowej lub zgon obserwowano u 17% pacjentów otrzymujących Esbriet w porównaniu z 32% otrzymujących placebo (Tabela 4).

<b>Tabela 4 Przeprowadzona wg kategorii ocena zmiany procentowej wartości należnej FVC w badaniu PIPF-016 w tygodniu 52 w porównaniu z wartością początkową</b>		
	<b>Pirfenidon 2 403 mg/dobę (N = 278)</b>	<b>Placebo (N = 277)</b>
Zmniejszenie o $\geq 10\%$ lub zgon	46 (17%)	88 (32%)
Zmniejszenie poniżej 10%	169 (61%)	162 (58%)
Bez zmniejszenia (zmiana FVC > 0%)	63 (23%)	27 (10%)

W badaniu PIPF-016, dystans pokonany w czasie testu 6-minutowego marszu (6MWT) u pacjentów otrzymujących Esbriet zmniejszył się od wartości początkowej do Tygodnia 52 w znamienne mniejszym stopniu niż u pacjentów otrzymujących placebo ( $p = 0,036$ , test rank ANCOVA [analiza kowariancji z danymi rangowanymi]); zmniejszenie dystansu w 6MWT o  $\geq 50$  m stwierdzono u 26% pacjentów otrzymujących Esbriet w porównaniu z 36% pacjentów otrzymujących placebo.

We wcześniej zaplanowanej analizie zbiorczej danych z badań PIPF-016, PIPF-004 i PIPF-006 w miesiącu 12, umieralność bez względu na przyczynę była znamienne mniejsza w grupie otrzymującej Esbriet w dawce 2403 mg/dobę (3,5%, 22 z 623 pacjentów) w porównaniu z placebo (6,7%, 42 z 624 pacjentów), co wiązało się ze zmniejszeniem umieralności bez względu na przyczynę o 48% w pierwszych 12 miesiącach (HR 0,52 [95% CI, 0,31–0,87],  $p = 0,0107$ , test logarytmiczny rang [log-rank]).

W 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 w postaci kapsułek z pokarmem prowadzi do znacznego zmniejszenia  $C_{max}$  (o 50%) i ma mniejszy wpływ na AUC, w porównaniu do podania 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 po podaniu na czczo. Biorównoważność została wykazana po podaniu na czczo, gdy porównano tabletkę 801 mg z trzema kapsułkami 267 mg. W przypadku podania po posiłku, tabletkę 801 mg spełniła kryteria biorównoważności w oparciu o wartość pomiaru AUC w porównaniu z kapsułkami, podczas gdy 90% przedział ufności dla  $C_{max}$

(108,26% - 125,60%) w niewielkim stopniu przekroczył górną granicę standardowego limitu biorów noważności (90% CI: 80,00% - 125,00%). Wpływ pokarmu na AUC pirfenidonu podanego doustnie był spójny pomiędzy postacią tabletki i kapsułki. W porównaniu do podania na czczo, podawanie obu postaci z pokarmem prowadzi do zmniejszenia  $C_{max}$  pirfenidonu, lecz w przypadku produktu Esbriet w tabletkach zmniejszenie  $C_{max}$  jest nieco mniejsze (o 40%) niż dla produktu Esbriet w kapsułkach (o 50%). U osób, które spożyły posiłek, obserwowano zmniejszoną częstość występowania działań 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 bezwzględnej 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.

### Metabolizm

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. Wyniki badań *in vitro* wskazują na pewną farmakologicznie znaczącą aktywność głównego metabolitu (5-karboksy-pirfenidonu) w stężeniach przekraczających maksymalne stężenia w osoczu u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc. Może to być klinicznie znaczące u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, u których ekspozycja na 5-karboksy-pirfenidon w osoczu jest zwiększona.

### 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 1 335 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 wydalą 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. Substancja macierzysta jest w przeważającej większości metabolizowana do 5-karboksy-pirfenidonu. Średnia (SD) wartość pola pod krzywą  $AUC_{0-\infty}$  5-

karboksy-pirfenidonu była istotnie większa w grupach pacjentów z umiarkowanymi ( $p = 0,009$ ) i ciężkimi ( $p < 0,0001$ ) zaburzeniami czynności nerek niż w grupie pacjentów z prawidłową czynnością nerek, odpowiednio 100 (26,3)  $\text{mg}\cdot\text{h/l}$  i 168 (67,4)  $\text{mg}\cdot\text{h/l}$  w porównaniu do 28,7 (4,99)  $\text{mg}\cdot\text{h/l}$ .

Zaburzenie czynności nerek	Dane statystyczne	AUC <sub>0-∞</sub> (mg·h/l)	
		Pirfenidon	5-karboksy-pirfenidon
Prawidłowa czynność n = 6	Średnia (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Mediana (25–75)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Łagodne n = 6	Średnia (SD)	59,1 (21,5)	49,3 <sup>a</sup> (14,6)
	Mediana (25–75)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Umiarkowane n = 6	Średnia (SD)	63,5 (19,5)	100 (26,3)
	Mediana (25–75)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 <sup>b</sup> (75,2–123)
Ciężkie n = 6	Średnia (SD)	46,7 (10,9)	168 <sup>c</sup> (67,4)
	Mediana (25–75)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

AUC<sub>0-∞</sub> = pole powierzchni pod krzywą stężenia leku w czasie od czasu zero do nieskończoności.

<sup>a</sup>wartość p w porównaniu z prawidłową czynnością nerek = 1,00 (porównanie parami wg Bonferroniego).

<sup>b</sup>wartość p w porównaniu z prawidłową czynnością nerek = 0,009 (porównanie parami wg Bonferroniego).

<sup>c</sup>wartość p w porównaniu z prawidłową czynnością nerek < 0,0001 (porównanie parami wg Bonferroniego)

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ekspozycja na 5-karboksy-pirfenidon zwiększa się co najmniej 3,5-krotnie. Nie można wykluczyć klinicznie znaczącego działania farmakodynamicznego u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek leczonych pirfenidonem. Pirfenidon należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek ( $\text{Cl}_{\text{kr}} < 30 \text{ ml/min}$ ) lub krańcową niewydolnością nerek, wymagających dializoterapii stosowanie pirfenidonu jest przeciw wskazane (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 centralnożyłkowy 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 1 500  $\text{mg/kg/dobę}$  – dawki 37-krotnie większej od dawki stosowanej u ludzi (2 403  $\text{mg/dobę}$ ). 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 1 000 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 ( $\geq 450$  mg/kg/dobę) u szczurów dochodziło do przedłużenia cyklu rozrodczego i wysokiej częstości występowania nieregularnych cykli. W dużych dawkach ( $\geq 1\ 000$  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 fotoklastycznego w komórkach płuc chomika chińskiego.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna  
Kroskarmeloza sodowa  
Powidon K30  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 3350  
Talk  
tabletki 267 mg  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
tabletki 534 mg  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)  
tabletki 801 mg  
Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Żelaza tlenek czarny (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci i z zabezpieczeniem z identyfikacją otwarcia.

### Wielkości opakowań

#### tabletki powlekane 267 mg

1 butelka zawierająca 21 tabletek powlekanych  
2 butelki, z których każda zawiera 21 tabletek powlekanych (łącznie 42 tabletki powlekane)  
1 butelka zawierająca 42 tabletki powlekane  
1 butelka zawierająca 90 tabletek powlekanych  
2 butelki, z których każda zawiera 90 tabletek powlekanych (łącznie 180 tabletek powlekanych)  
1 butelka zawierająca 180 tabletek powlekanych

#### tabletki powlekane 534 mg

1 butelka zawierająca 21 tabletek powlekanych  
1 butelka zawierająca 90 tabletek powlekanych

#### tabletki powlekane 801 mg

1 butelka zawierająca 90 tabletek powlekanych

Blistry z folii aluminiowej PVC/Aclar (PCTFE)

### Wielkości opakowań

#### tabletki powlekane 267 mg

1 blister zawierający 21 tabletek powlekanych (łącznie 21)  
2 blistry, z których każdy zawiera 21 tabletek powlekanych (łącznie 42)  
4 blistry, z których każdy zawiera 21 tabletek powlekanych (łącznie 84)  
8 blisterów, z których każdy zawiera 21 tabletek powlekanych (łącznie 168)

Opakowanie zbiorcze na 2-tygodniowy okres leczenia wstępnego zawiera 63 tabletki powlekane (1 opakowanie zawierające 1 blister po 21 tabletek oraz 1 opakowanie zawierające 2 blistry po 21 tabletek).

Opakowanie zbiorcze na okres leczenia podtrzymującego zawiera 252 tabletki powlekane (3 opakowania, każde zawierające 4 blistry po 21 tabletek).

#### tabletki powlekane 801 mg

4 blistry, z których każdy zawiera 21 tabletek powlekanych (łącznie 84)

Opakowanie zbiorcze na okres leczenia podtrzymującego zawiera 252 tabletki powlekane (3 opakowania, każde zawierające 4 blistry po 21 tabletek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Niemcy

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/667/005  
EU/1/11/667/006  
EU/1/11/667/007  
EU/1/11/667/008  
EU/1/11/667/009  
EU/1/11/667/010  
EU/1/11/667/011  
EU/1/11/667/012  
EU/1/11/667/013  
EU/1/11/667/014  
EU/1/11/667/015  
EU/1/11/667/016  
EU/1/11/667/017  
EU/1/11/667/018  
EU/1/11/667/019  
EU/1/11/667/020  
EU/1/11/667/021

**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.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 września 2015 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

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Niemcy

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**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych 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.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

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 lub 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 przeciwsłonecznego, 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 leku, wymagających szczególnej uwagi, takich jak:

- reakcje nadwrażliwości na światło i wysypki skórne;
- nieprawidłowe wyniki testów oceny czynności wątroby;
- jakiegokolwiek inne istotne klinicznie działania niepożądane leku, według oceny lekarza przepisującego lek.

**ANEKS III**  
**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO 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 kapsulek

**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**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/667/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę

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

Esbriet

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE – OPAKOWANIE NA 2-TYGODNIOWE LECZENIE WSTĘPNE  
(W KONFIGURACJI 7 X 3 KAPSUŁKI I 7 X 6 KAPSULEK)**

**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 (63 kapsułki):

Tydzień 1 – 21 kapsulek (7 blistrów po 3 kapsułki każdy)

Tydzień 2 – 42 kapsułki (7 blistrów po 6 kapsulek każdy)

**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**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Niemcy

**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

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE NA 4-TYGODNIOWE LECZENIE  
PODTRZYMUJĄCE ZAWIERAJĄCE 252 KAPSUŁKI (W KONFIGURACJI 14 X  
18 KAPSULEK)**

**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 leczenia zawierające 252 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 POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**



**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Niemcy

**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

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**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 kapsulek

**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**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/667/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY – OPAKOWANIE NA 2-TYGODNIOWY OKRES LECZENIA WSTĘPNEGO (W KONFIGURACJI 7 X 3 KAPSUŁKI I 7 X 6 KAPSULEK)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Esbriet 267 mg kapsułki twarde

Pirfenidon

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

**3. TERMIN WAZNOSCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Tydzień 1, Tydzień 2



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH**

**BLISTRY – OPAKOWANIE NA 4 TYGODNIE LECZENIA ZAWIERAJĄCE  
252 KAPSUŁKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Esbriet 267 mg kapsułki twarde

Pirfenidon

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Esbriet 267 mg tabletki powlekane

Pirfenidon

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletką zawiera 267 mg pirfenidonu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

21 tabletek

42 tabletki

90 tabletek

180 tabletek

**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

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/667/005 21 tabletek  
EU/1/11/667/006 42 tabletki (2 x 21)  
EU/1/11/667/020 42 tabletki  
EU/1/11/667/007 90 tabletek  
EU/1/11/667/008 180 tabletek (2 x 90)  
EU/1/11/667/021 180 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

esbriet 267 mg tabletki

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Esbriet 534 mg tabletki powlekane

Pirfenidon

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletkę zawiera 534 mg pirfenidonu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

21 tabletek

90 tabletek

**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

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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



**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/667/009 21 tabletek  
EU/1/11/667/010 90 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

esbriet 534 mg tabletki

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKSTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Esbriet 801 mg tabletki powlekane

Pirfenidon

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletkę zawiera 801 mg pirfenidonu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

90 tabletek

**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

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/667/011 90 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

esbriet 801 mg tabletki

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE na tabletki powlekane w blistrach****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Esbriet 267 mg tabletki powlekane

Pirfenidon

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletką zawiera 267 mg pirfenidonu.

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

Tabletka powlekana

- 1 blister zawierający 21 tabletek powlekanych (łącznie 21)
- 2 blistry, z których każdy zawiera 21 tabletek powlekanych (łącznie 42)
- 4 blistry, z których każdy zawiera 21 tabletek powlekanych (łącznie 84)
- 8 blisterów, z których każdy zawiera 21 tabletek powlekanych (łącznie 168)

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/667/012 21 tabletek  
EU/1/11/667/013 42 tabletki (2 x 21)  
EU/1/11/667/014 84 tabletki (4 x 21)  
EU/1/11/667/015 168 tabletek (8 x 21)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

esbriet 267 mg tabletki

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE na tabletki powlekane w blisterach, opakowanie zbiorcze zawierające 63 tabletki powlekane (W TYM BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Esbriet 267 mg tabletki powlekane

Pirfenidon

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki zawiera 267 mg pirfenidonu.

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

Tabletka powlekana

Opakowanie zbiorcze: 63 tabletki powlekane (1 opakowanie zawierające 1 blister po 21 oraz 1 opakowanie zawierające 2 blistry po 21)

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/667/016 63 tabletki (21 + 42)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

esbriet 267 mg tabletki

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKSTUROWE na tabletki powlekane w blisterach, opakowanie zbiorcze zawierające 252 tabletki powlekane (W TYMBLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Esbriet 267 mg tabletki powlekane

Pirfenidon

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletką zawiera 267 mg pirfenidonu.

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

Tabletka powlekana

Opakowanie zbiorcze zawierające 252 tabletki powlekane (3 opakowania, każde zawierające 4 blistry po 21)

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



**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/667/017 252 tabletki (3 x 84)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

esbriet 267 mg tabletki

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE na tabletki powlekane w blistrach****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Esbriet 801 mg tabletki powlekane

Pirfenidon

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki zawiera 801 mg pirfenidonu.

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

Tabletka powlekana

4 blistry, z których każdy zawiera 21 tabletek powlekanych (łącznie 84)

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/667/018 84 tabletki (4 x 21)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

esbriet 801 mg tabletki

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE na tabletki powlekane w blisterach, opakowanie zbiorcze zawierające 252 tabletki (W TYM BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Esbriet 801 mg tabletki powlekane

Pirfenidon

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletką zawiera 801 mg pirfenidonu.

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

Tabletka powlekana

Opakowanie zbiorcze zawierające 252 tabletki powlekane (3 opakowania, każde zawierające 4 blistry po 21)

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/667/019 252 tabletki (3 x 84)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

esbriet 801 mg tabletki

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****ETYKIETA - BEZPOŚREDNIE PUDEŁKO TEKSTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Esbriet 267 mg tabletki powlekane

Pirfenidon

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletkę zawiera 267 mg pirfenidonu.

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

Tabletka powlekana

21 tabletek powlekanych. Element opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany osobno

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/667/016 63 tabletki (21 + 42)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

esbriet 267 mg tabletki

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**ETYKIETA – BEZPOŚREDNIE PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Esbriet 267 mg tabletki powlekane

Pirfenidon

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki zawiera 267 mg pirfenidonu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

42 tabletki powlekane. Element opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany osobno

**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**

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



**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/667/016 63 tabletki (21 + 42)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

esbriet 267 mg tabletki

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****ETYKIETA – BEZPOŚREDNIE PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Esbriet 267 mg tabletki powlekane

Pirfenidon

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletką zawiera 267 mg pirfenidonu.

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

Tabletka powlekana

84 tabletki powlekane. Element opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany osobno

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/667/017 252 tabletki (3 x 84)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

esbriet 267 mg tabletki

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****ETYKIETA – BEZPOŚREDNIE PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Esbriet 801 mg tabletki powlekane

Pirfenidon

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletką zawiera 801 mg pirfenidonu.

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

Tabletka powlekana

84 tabletki powlekane. Element opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany osobno

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/667/019 252 tabletki (3 x 84)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

esbriet 801 mg tabletki

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA – BUTELKA 70 ML**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Esbriet 267 mg tabletki powlekane

Pirfenidon

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletkę zawiera 267 mg pirfenidonu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

21 tabletek

**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

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/667/005

EU/1/11/667/006

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA – BUTELKA 70 ML**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Esbriet 267 mg tabletki powlekane

Pirfenidon

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletką zawiera 267 mg pirfenidonu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

42 tabletki

**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

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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



**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/667/020

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA – BUTELKA 200 ML**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Esbriet 267 mg tabletki powlekane

Pirfenidon

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletkę zawiera 267 mg pirfenidonu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

90 tabletek

**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

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/667/007

EU/1/11/667/008

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA – BUTELKA 200 ML**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Esbriet 267 mg tabletki powlekane

Pirfenidon

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletką zawiera 267 mg pirfenidonu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

180 tabletek

**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

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/667/021

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA – BUTELKA 70 ML**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Esbriet 534 mg tabletki powlekane

Pirfenidon

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletkę zawiera 534 mg pirfenidonu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

21 tabletek

**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

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/667/009

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA – BUTELKA 200 ML**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Esbriet 534 mg tabletki powlekane

Pirfenidon

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletką zawiera 534 mg pirfenidonu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

90 tabletek

**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

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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



**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/667/010

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA – BUTELKA 200 ML**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Esbriet 801 mg tabletki powlekane

Pirfenidon

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletkę zawiera 801 mg pirfenidonu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

90 tabletek

**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

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/667/011

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Esbriet 267 mg tabletki powlekane

Pirfenidon

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**



pn. wt. śr. czw. pt. sob. nd.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Esbriet 801 mg tabletki powlekane

Pirfenidon

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**



pn. wt. śr. czw. pt. sob. nd.

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

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

**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-kompulsyjnego)
- w przypadku ciężkiej lub schyłkowej niewydolności wątroby
- w przypadku ciężkiej lub schyłkowej niewydolności 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 przeciwsloneczne 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 zaburzeń czynności nerek.
- 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 powodować zmniejszenie masy ciała. Lekarz będzie kontrolować masę ciała pacjenta stosującego ten lek.

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)
- fluwoksamina (lek stosowany w leczeniu depresji i zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego).

Leki, które mogą osłabiać działanie leku Esbriet:

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

### **Stosowanie leku Esbriet z jedzeniem i pić**

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

### **Ciąża i karmienie piersią**

W ramach środków ostrożności lepiej jest unikać stosowania leku Esbriet, jeśli pacjentka jest w ciąży, planuje ciążę lub podejrzewa, że może być w ciąży, ponieważ możliwe ryzyko dla nienarodzonego dziecka jest nieznane.

Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku Esbriet. Nie wiadomo, czy Esbriet przenika do mleka ludzkiego, dlatego lekarz omówi z pacjentką zagrożenia i korzyści wynikające ze stosowania tego leku w okresie karmienia piersią, jeśli pacjentka zdecyduje się na karmienie piersią podczas leczenia.



### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **3. Jak stosować lek Esbriet**

Leczenie lekiem Esbriet powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. 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. (leczenie podtrzymujące) należy przyjmować 3 kapsułki 3 razy na dobę z pokarmem (łącznie 2403 mg/dobę).

Zalecana dobową dawką podtrzymującą leku Esbriet to 3 kapsułki trzy razy na dobę przyjmowane z pokarmem, co daje 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 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. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy zachować co najmniej 3-godzinny odstęp pomiędzy przyjmowanymi dawkami. W ciągu doby nie należy przyjmować więcej kapsułek niż zalecana dawka dobową.

#### **Przerwanie stosowania leku Esbriet**

W pewnych sytuacjach lekarz prowadzący może doradzić przerwanie stosowania leku Esbriet. 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 Esbriet i poinformować lekarza

- Jeśli wystąpi obrzęk twarzy, warg i (lub) języka, trudności w oddychaniu lub świszczący oddech. Są to objawy ciężkiej reakcji alergicznej zwanej obrzękiem naczynioruchowym, który występuje niezbyt często.
- Jeżeli u pacjenta wystąpi żółte zabarwienie oczu lub skóry lub ciemny mocz, któremu może towarzyszyć swędzenie skóry. Są to objawy nieprawidłowej czynności wątroby. Te objawy niepożądane występują rzadko.

#### **Inne działania niepożądane, które mogą wystąpić**

Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane.

#### **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 rozstrój żołądka
- utrata apetytu
- ból głowy.

#### **Częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- zakażenia gardła lub dróg oddechowych prowadzących do płuc i (lub) zapalenie zatok
- zakażenia pęcherza moczowego
- utrata masy ciała
- zaburzenia snu
- zawroty głowy
- uczucie senności
- zaburzenia smaku
- uderzenia gorąca
- skrócenie oddechu
- kaszel
- problemy żołądkowe, takie jak zarzucanie treści żołądkowej do przełyku, 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, suchość skóry, wysypka skórna
- bóle mięśni, bóle stawów
- uczucie osłabienia lub uczucie braku energii
- bóle w klatce piersiowej
- oparzenie słoneczne.

#### **Rzadkie działania niepożądane** (mogą wystąpić u nie więcej niż 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 farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „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: żelatyna, 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 korpus w kolorze białym lub białawym i nieprzezroczyste wieczko w kolorze białym lub białawym z brązowym nadrukiem „PFD 267 mg”. Kapsułki zawierają proszek o barwie białej do bladożółtej.

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

Opakowanie na 2-tygodniowe leczenie wstępne zawiera łącznie 63 kapsułki. Opakowanie zawiera 7 blistrów po 3 kapsułki (po 1 kapsułce w kieszonce, na 1. tydzień) oraz 7 blistrów po 6 kapsułek (po 2 kapsułki w kieszonce, na 2. tydzień).

Opakowanie na 4-tygodniowe leczenie zawiera łącznie 252 kapsułki. Opakowanie zawiera 14 blistrów po 18 kapsułek, każdy przewidziany na 2-dniowy okres leczenia (po 3 kapsułki w kieszonce).

Każdy blister z opakowania na 2-tygodniowe leczenie wstępne oraz 4-tygodniowe leczenie podtrzymujące jest oznaczony następującymi symbolami, aby przypomnieć o konieczności zażycia dawki trzy razy na dobę:

 (wschód słońca, dawka poranna)  (słońce, dawka w ciągu dnia) i  (księżyc, dawka wieczorna).

Butelka zawiera 270 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **Podmiot odpowiedzialny**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Niemcy

## **Wytwórca**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Niemcy

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

### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

### **Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99 ☐

### **Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### **Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

### **España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

### **France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

### **Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

### **Malta**

(See Ireland)

### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

### **Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

### **Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

### **Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

### **Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

### **România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**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.

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**  
**Esbriet 267 mg tabletki powlekane**  
**Esbriet 534 mg tabletki powlekane**  
**Esbriet 801 mg tabletki powlekane**  
Pirfenidon

**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-kompulsyjnego)
- w przypadku ciężkiej lub schyłkowej niewydolności wątroby
- w przypadku ciężkiej lub schyłkowej niewydolności 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 przeciw 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 zaburzeń czynności nerek.
- 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 powodować zmniejszenie masy ciała. Lekarz będzie kontrolować masę ciała pacjenta stosującego ten lek.

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 farmaceutce 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)
- fluwoksamina (lek stosowany w leczeniu depresji i zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego).

Leki, które mogą osłabiać działanie leku Esbriet:

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

### **Stosowanie leku Esbriet z jedzeniem i pić**

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

### **Ciąża i karmienie piersią**

W ramach środków ostrożności lepiej jest unikać stosowania leku Esbriet, jeśli pacjentka jest w ciąży, planuje ciążę lub podejrzewa, że może być w ciąży, ponieważ możliwe ryzyko dla nienarodzonego dziecka jest nieznane.

Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku Esbriet. Nie wiadomo, czy Esbriet przenika do mleka ludzkiego, dlatego lekarz omówi z pacjentką zagrożenia i korzyści wynikające ze stosowania tego leku w okresie karmienia piersią, jeśli pacjentka zdecyduje się na karmienie piersią podczas leczenia.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **3. Jak stosować lek Esbriet**

Leczenie lekiem Esbriet powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. 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 dawkę 267 mg (1 żółtą tabletkę) 3 razy na dobę z pokarmem (łącznie 801 mg/dobę);
- od dnia 8. do 14. należy przyjmować dawkę 534 mg (2 żółte tabletki lub 1 pomarańczową tabletkę) 3 razy na dobę z pokarmem (łącznie 1602 mg/dobę);
- od dnia 15. (leczenie podtrzymujące) należy przyjmować dawkę 801 mg (3 żółte tabletki lub 1 brązową tabletkę) 3 razy na dobę z pokarmem (łącznie 2403 mg/dobę).

Zalecana dobową dawką podtrzymująca leku Esbriet wynosi 801 mg (3 żółte tabletki lub 1 brązowa tabletką) 3 razy na dobę przyjmowana z pokarmem, co daje łącznie 2403 mg/dobę.

Tabletki 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 aktywności enzymów wątrobowych.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Esbriet**

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana liczby tabletek 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. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy zachować co najmniej 3-godzinny odstęp pomiędzy przyjmowanymi dawkami. W ciągu doby nie należy przyjmować więcej tabletek niż zalecana dawka dobową.

#### **Przerwanie stosowania leku Esbriet**

W pewnych sytuacjach lekarz prowadzący może doradzić przerwanie stosowania leku Esbriet. Jeśli z jakiegokolwiek przyczyny dojdzie do przerwania stosowania leku Esbriet przez okres dłuższy niż 14 kolejnych dni, lekarz na nowo rozpocznie leczenie od dawki 267 mg 3 razy na dobę, stopniowo zwiększając dawkę do 801 mg 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 Esbriet i poinformować lekarza

- Jeśli wystąpi obrzęk twarzy, warg i (lub) języka, trudności w oddychaniu lub świszczący oddech. Są to objawy ciężkiej reakcji alergicznej zwanej obrzękiem naczynioruchowym, który występuje niezbyt często.
- Jeżeli u pacjenta wystąpi żółte zabarwienie oczu lub skóry lub ciemny moczu, któremu może towarzyszyć swędzenie skóry. Są to objawy nieprawidłowej czynności wątroby. Te objawy niepożądane występują rzadko.

#### **Inne działania niepożądane, które mogą wystąpić**

Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane.

#### **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 rozstrój żołądka
- utrata apetytu
- ból głowy.

#### **Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):**

- zakażenia gardła lub dróg oddechowych prowadzących do płuc i (lub) zapalenie zatok
- zakażenia pęcherza moczowego
- utrata masy ciała
- zaburzenia snu
- zawroty głowy
- uczucie senności
- zaburzenia smaku
- uderzenia gorąca
- skrócenie oddechu
- kaszel
- problemy żołądkowe, takie jak zarzucanie treści żołądkowej do przełyku, 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, suchość skóry, wysypka skórna
- bóle mięśni, bóle stawów
- uczucie osłabienia lub uczucie braku energii
- bóle w klatce piersiowej
- oparzenie słoneczne.

#### **Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 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 farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „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 i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

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

#### tabletki 267 mg

Substancją czynną leku jest pirfenidon. Każda tabletki powlekana zawiera 267 mg pirfenidonu. Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, kroscarmeloza sodowa, powidon K30, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian.

Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E171), makrogol 3350, talk, żelaza tlenek żółty (E172).

#### tabletki 534 mg

Substancją czynną leku jest pirfenidon. Każda tabletki powlekana zawiera 534 mg pirfenidonu. Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, kroscarmeloza sodowa, powidon K30, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian.

Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E171), makrogol 3350, talk, żelaza tlenek żółty (E172) i żelaza tlenek czerwony (E172).

#### tabletki 801 mg

Substancją czynną leku jest pirfenidon. Każda tabletki powlekana zawiera 801 mg pirfenidonu. Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, kroscarmeloza sodowa, powidon K30, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian.

Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E171), makrogol 3350, talk, żelaza tlenek czerwony (E172) i żelaza tlenek czarny (E172).

### Jak wygląda lek Esbriet i co zawiera opakowanie




#### tabletki 267 mg

Esbriet 267 mg tabletki powlekane są żółte, owalne, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym napisem „PFD”.

W opakowaniu znajduje się jedna butelka zawierająca 21 tabletek, dwie butelki zawierające po 21 tabletek (w sumie 42 tabletki), jedna butelka zawierająca 42 tabletki, jedna butelka zawierająca 90 tabletek lub dwie butelki zawierające po 90 tabletek (w sumie 180 tabletek) lub jedna butelka zawierająca 180 tabletek.

Opakowania zawierające blistry są pakowane po 21, 42, 84 lub 168 tabletek powlekanych, a opakowania zbiorcze zawierają 63 tabletki powlekane (opakowanie na 2-tygodniowy okres leczenia wstępnego, zawierające 21+42 tabletek powlekanych) lub 252 tabletki powlekane (opakowanie na okres leczenia podtrzymującego zawierające 3 opakowania po 84 tabletki powlekane).

Blistry z opakowania zawierającego 63 tabletki powlekane w dawce 267 mg są oznaczone następującymi symbolami oraz skrótami nazw dni tygodnia, aby przypomnieć o konieczności zażycia dawki trzy razy na dobę:

 (wschód słońca, dawka poranna)  (słońce, dawka w ciągu dnia) i  (księżyc, dawka wieczorna).

pn. wt. śr. czw. pt. sob. nd.

#### tabletki 534 mg

Esbriet 534 mg tabletki powlekane są pomarańczowe, owalne, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym napisem „PFD”.

W opakowaniu znajduje się jedna butelka zawierająca 21 tabletek lub jedna butelka zawierająca 90 tabletek.

#### tabletki 801 mg

Esbriet 801 mg tabletki powlekane są brązowe, owalne, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym napisem „PFD”.

W opakowaniu znajduje się jedna butelka zawierająca 90 tabletek.

Opakowania zawierające blistry są pakowane po 84 tabletki powlekane, a opakowania zbiorcze zawierają 252 tabletki powlekane (opakowanie na okres leczenia podtrzymującego zawierające 3 opakowania po 84 tabletki powlekane).

Blistry z opakowania zawierającego tabletki powlekane w dawce 801 mg są oznaczone następującymi symbolami oraz skrótami nazw dni tygodnia, aby przypomnieć o konieczności zażycia dawki trzy razy na dobę:

 (wschód słońca, dawka poranna)  (słońce, dawka w ciągu dnia) i  (księżyc, dawka wieczorna).

pn. wt. śr. czw. pt. sob. nd.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **Podmiot odpowiedzialny**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Niemcy

#### **Wytwórca**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Niemcy

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

#### **België/Belgique/Belgien**

N. V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

#### **Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

**Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99 □

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Malta**

(See Ireland)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**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.