

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Esbriet 267 mg твърди капсули

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка капсула съдържа 267 mg пирфенидон (pirfenidone).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърда капсула (капсула)

Капсула от две части с бяло до почти бяло непрозрачно тяло и бяло до почти бяло непрозрачно капаче с надпис „PFD 267 mg“ с кафяво мастило, съдържаща бял до бледожълт прах.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Esbriet е показан при възрастни за лечението на лека до умерена идиопатична белодробна фиброза (IPF).

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението с Esbriet трябва да се започне и проследява от лекари специалисти, които имат опит в диагностицирането и лечението на идиопатична белодробна фиброза.

#### Дозировка

##### Възрастни

При започване на лечение дозата трябва да се титрира до препоръчителната дневна доза от девет капсули на ден за период от 14 дни, както следва:

- дни 1 до 7: една капсула три пъти дневно (801 mg/ден)
- дни 8 до 14: две капсули три пъти дневно (1602 mg/ден)
- от ден 15 нататък: три капсули три пъти дневно (2403 mg/ден)

Препоръчителната дневна доза Esbriet за пациенти с идиопатична белодробна фиброза е три капсули от 267 mg три пъти дневно с храна, което прави общо 2403 mg/ден.

При никой пациент не се препоръчват дози над 2403 mg/ден.

Пациенти, които пропуснат 14 последователни дни от лечението с Esbriet или повече, трябва да започнат терапията отначало, като преминат през първоначалния режим на титриране в продължение на 2 седмици, докато достигнат препоръчителната дневна доза.

Ако лечението е прекъснато за по-малко от 14 последователни дни, дозата остава същата като предишната препоръчителна дневна доза без нужда от титриране.

### Коригиране на дозата и други съображения за безопасна употреба

**Стомашно-чревни нежелани реакции:** На пациентите, които развият непоносимост към терапията поради стомашно-чревни нежелани реакции, трябва да бъде припомнено да приемат лекарствения продукт с храна. Ако симптомите продължават, дозата на Esbriet може да се намали на 1-2 капсули (267 mg – 534 mg) 2-3 пъти/ден с храна с повторно повишаване на дозата до достигане на препоръчителната дневна доза, която се понася. Ако симптомите продължат, пациентите могат да бъдат инструктирани да прекъснат лечението за 1 до 2 седмици, за да отшумят симптомите.

**Реакция на фоточувствителност или обрив:** На пациентите, които получат лека до умерена реакция на фоточувствителност или обрив, трябва да се напомни да използват слънцезащитен крем ежедневно, както и да избягват излагане на слънце (вж. точка 4.4). Дозата Esbriet може да бъде намалена на 3 капсули/ден (1 капсула три пъти на ден). Ако след 7 дни обривът продължава, приемът на Esbriet трябва да бъде прекратен за 15 дни, след което да се започне отново повишаване на дозата до препоръчителната дневна доза по същия начин като при нормалния период на повишаване на дозата.

Пациентите, които получат тежка реакция на фоточувствителност или обрив, трябва да бъдат инструктирани да прекратят приема и да потърсят медицинска помощ (вж. точка 4.4). След като обривът е отшумял, приемът на Esbriet може да се започне отново и дозата да се повиши до препоръчителната дневна доза по преценка на лекаря.

**Чернодробна функция:** В случай на значително повишение на аланин и/или аспартат аминотрансферазите (АЛАТ/АСАТ) със или без повишение на билирубин, дозата Esbriet трябва да се коригира или лечението да бъде спряно съгласно насоките, изброени в точка 4.4.

### Специални популации

#### Старческа възраст

Няма нужда от корекция на дозата при пациенти на възраст 65 и повече години (вж. точка 5.2).

#### Чернодробно увреждане

Няма нужда от корекция на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (т.е. Child-Pugh клас А и В). Въпреки това, тъй като плазмените нива на пирфенидон може да се повишат при някои пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, трябва да се подхожда с повишено внимание при лечение с Esbriet на тази популация. Пациентите трябва внимателно да се наблюдават за признаци на токсичност, особено ако едновременно приемат известен инхибитор на CYP1A2 (вж. точки 4.5 и 5.2). Esbriet не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане или с терминална чернодробна недостатъчност, затова не трябва да се използва при пациенти с тези заболявания (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). Препоръчва се проследяване на чернодробната функция по време на лечението. Може да се наложат корекции на дозата в случай на повишение на показателите (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### Бъбречно увреждане

Няма нужда от корекция на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Терапията с Esbriet не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) или бъбречно заболяване в краен стадий, изискващо диализа (вж. точки 4.3 и 5.2).

#### Педиатрична популация

Няма съответна употреба на Esbriet при педиатричната популация за терапевтичното показание идиопатична белодробна фиброза.

### Начин на приложение

Esbriet е за перорална употреба. Капсулите трябва да се поглъщат цели с вода и да се приемат с храна, за да се намали вероятността от гадене и замаяване (вж. точки 4.8 и 5.2).

### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Анамнеза за ангиоедем при прием на пирфенидон (вж. точка 4.4).
- Едновременно употреба на флувоксамин (вж. точка 4.5).
- Тежко чернодробно увреждане или терминална чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.2 и 4.4).
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $<30 \text{ ml/min}$ ) или терминална бъбречна недостатъчност, изискваща диализа (вж. точки 4.2 и 4.4).

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Чернодробна функция

Съобщени са повишения на АЛАТ и АСАТ  $>3 \times$  горната граница на нормата (ГГН) при пациенти на лечение с Esbriet. Рядко те са били свързани с едновременно повишаване на нивото на общия серумен билирубин. Чернодробни функционални тестове (АЛАТ, АСАТ и билирубин) трябва да се провеждат преди започване на лечението с Esbriet, както и след това ежесечно за първите 6 месеца, след което на всеки 3 месеца (вж. точка 4.8). В случай на значително повишение на нивата на чернодробните аминотрансфери, дозата Esbriet трябва да се коригира или лечението да се прекрати съгласно насоките, изброени по-долу. Следните корекции на дозата може да са необходими при пациенти с потвърдени повишения на АЛАТ, АСАТ или билирубина по време на лечение.

#### Препоръки в случай на повишения на АЛАТ/АСАТ

Ако пациент има повишение на аминотрансферазите  $>3$  до  $\leq 5 \times$  ГГН след започване на терапията с Esbriet, трябва да се прекрати приемът на възможните повлияващи лекарствени продукти, да се изключат други причини, както и пациентът да бъде следен внимателно. Ако е подходящо от клинична гледна точка, дозата Esbriet трябва да се намали или да се прекрати приемът. Когато чернодробните функционални тестове влязат в нормални граници, дозата Esbriet може да се повишава отново до препоръчителната дневна доза, ако се понася.

Ако пациентът има повишение на аминотрансферазите  $\leq 5 \times$  ГГН, придружено от симптоми на хипербилирубинемия, приемът на Esbriet трябва да се прекрати и пациентът не трябва да започва повторно лечение.

Ако пациент има повишение на аминотрансферазите  $>5 \times$  ГГН, приемът на Esbriet трябва да се прекрати и пациентът не трябва да започва повторно лечение.

#### Чернодробно увреждане

При пациенти с умерено чернодробно увреждане (т.е. Child-Pugh клас В), експозицията на Esbriet е увеличена с 60 %. Esbriet трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със съществуващо леко до умерено чернодробно увреждане (т.е. Child-Pugh клас А и В), като се има предвид потенциала за повишена експозиция на Esbriet. Пациентите трябва внимателно да се наблюдават за признаци на токсичност, особено ако едновременно приемат известен инхибитор на CYP1A2 (вж. точки 4.5 и 5.2). Esbriet не е проучен при пациенти с тежко чернодробно увреждане, затова Esbriet не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

#### Реакция на фоточувствителност или обрив

По време на лечение с Esbriet експозицията на пряка слънчева светлина (включително кварцови лампи) трябва да се избягва или да се свежда до минимум. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да използват ежедневно слънцезащитен крем, да носят дрехи, които да ги защитават от излагане на слънце, както и да избягват други лекарствени продукти, за които се знае, че предизвикват фоточувствителност. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават симптомите на реакция на фоточувствителност или обрив на своя лекар. Тежки реакции на фоточувствителност не се срещат често. Може да са необходими корекции на дозата

или временно прекратяване на лечението при леки до тежки случаи на реакция на фоточувствителност или обрив (вж. точка 4.2).

#### Ангиоедем

В постмаркетингови условия са получени съобщения (някои от които сериозни) за ангиоедем, например оток на лицето, устните и/или езика, които могат да бъдат свързани със затруднено дишане или хрипове, във връзка с употребата на Esbriet. Поради това, пациенти, които развиват признаци или симптоми на ангиоедем след приложение на Esbriet, трябва незабавно да прекратят лечението. Пациенти с ангиоедем трябва да се лекуват в съответствие със стандартната практика. Esbriet не трябва да се използва при пациенти с анамнеза за ангиоедем, причинен от Esbriet (вж. точка 4.3).

#### Замайване

Съобщени са случаи на замайване при пациенти, приемащи Esbriet. Затова пациентите трябва да знаят как реагират на лекарствения продукт, преди да се включат в дейности, изискващи изострено внимание или координация (вж. точка 4.7). В клиничните проучвания при повечето пациенти, които са получили замайване, събитието е било еднократно и повечето събития са отшумели с медиана на продължителност 22 дни. Ако замайването не се подобри или се влоши тежко, може да се наложи корекция на дозата или дори прекратяване на приема на Esbriet.

#### Умора

Съобщени са случаи на умора при пациенти, приемащи Esbriet. Затова пациентите трябва да знаят как реагират на лекарствения продукт, преди да се включат в дейности, изискващи изострено внимание или координация (вж. точка 4.7).

#### Загуба на тегло

Съобщени са случаи на загуба на тегло при пациенти, лекувани с Esbriet (вж. точка 4.8). Лекарите трябва да следят теглото на пациентите и когато е подходящо да поощряват повишения прием на калории, ако се счита, че загубата на тегло има клинично значение.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Приблизително 70-80% пирфенидон се метаболизира чрез CYP1A2 с незначително участие на други CYP изоензими, включително CYP2C9, 2C19, 2D6 и 2E1.

Консумацията на сок от грейпфрут се свързва с инхибиране на CYP1A2 и трябва да се избягва по време на лечение с пирфенидон.

#### Флувоксамин и инхибитори на CYP1A2

В проучване фаза 1 едновременно прилагане на Esbriet и флувоксамин (мощен инхибитор на CYP1A2 с инхибиторен ефект върху други CYP изоензими [CYP2C9, 2C19 и 2D6]) води до 4-кратно увеличение на експозицията на пирфенидон при непущащи.

Esbriet е противопоказан при пациенти, които приемат флувоксамин (вж. точка 4.3). Приемът на флувоксамин трябва да бъде спрял преди началото на терапията с Esbriet и да се избягва по време на терапията с Esbriet поради понижения клирънс на пирфенидон. По време на лечение с пирфенидон трябва да се избягват други лекарства, които са инхибитори на CYP1A2 и на един или повече други CYP изоензими, участващи в метаболизма на пирфенидон (напр. CYP2C9, 2C19 и 2D6).

*In vitro* и *in vivo* екстраполации показват, че силни и селективни инхибитори на CYP1A2 (напр. еноксацин) имат потенциала да увеличат експозицията на пирфенидон с приблизително 2 до 4 пъти. Ако не може да се избегне едновременната употреба на Esbriet със силен и селективен инхибитор на CYP1A2, дозата на Esbriet трябва да се намали до 801 mg дневно (една капсула, три пъти на ден). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за поява на нежелани

реакции, свързани с терапията с Esbriet. Прекратете приема на Esbriet, ако е необходимо (вж. точки 4.2 и 4.4).

Едновременното приложение на Esbriet и 750 mg ципрофлоксацин (умерен инхибитор на CYP1A2) повишава експозицията на пирфенидон с 81%. Ако не може да се избегне приложение на ципрофлоксацин 750 mg два пъти дневно, дозировката на Esbriet трябва да се намали на 1602 mg дневно (две капсули три пъти дневно). Esbriet трябва да се използва с повишено внимание, когато се употребява ципрофлоксацин в дози от 250 mg или 500 mg веднъж или два пъти дневно.

Esbriet трябва да се употребява с повишено внимание при пациенти, които се лекуват с други умерени инхибитори на CYP1A2 (напр. амиодарон, пропафенон).

Трябва да се обръща особено внимание, ако се използват инхибитори на CYP1A2 едновременно с мощни инхибитори на един или повече други CYP изоензими, участващи в метаболизма на пирфенидон като CYP2C9 (напр. амиодарон, флуконазол), 2C19 (напр. хлорамфеникол) и 2D6 (напр. флуоксетин, пароксетин).

#### Тютюнопушене и индуктори на CYP1A2

Фаза 1 проучване за взаимодействията оценява ефекта на тютюнопушенето (индуктор на CYP1A2) върху фармакокинетиката на Esbriet. Експозицията на пирфенидон при пушачи е 50 % от тази, наблюдавана при непушачи. Тютюнопушенето има потенциала да индуцира производството на чернодробни ензими и по този начин да повишава клирънса на лекарствени продукти и да понижава експозицията. Едновременната употреба на мощни индуктори на CYP1A2, включително тютюнопушене, трябва да се избягва по време на лечение с Esbriet, тъй като се наблюдава връзка между тютюнопушенето и неговия потенциал да индуцира CYP1A2. Пациентите трябва да бъдат насърчавани да преустановят употребата на мощни индуктори на CYP1A2, както и да спрат тютюнопушенето преди и по време на лечението с пирфенидон.

В случая с умерени индуктори на CYP1A2 (напр. омепразол), теоретично, едновременната употреба може да доведе до намаляване на плазмените нива на пирфенидон. Едновременното приложение на лекарствени продукти, които действат като мощни индуктори на CYP1A2 и на други CYP изоензими, включени в метаболизма на пирфенидон (напр. рифампицин), може да доведе до значително намаляване на плазмените нива на пирфенидон. Тези лекарствени продукти трябва да се избягват, когато е възможно.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Няма данни от употребата на Esbriet при бременни жени.

При животни настъпва преминаване на пирфенидон и/или негови метаболити през плацентата и е налице потенциал за кумулиране на пирфенидон и/или негови метаболити в амниотичната течност.

При високи дози ( $\geq 1000$  mg/kg/ден) плъховете показват удължаване на бременността и намаляване на жизнеспособността на плода.

Като предпазна мярка за предпочитане е да се избягва употребата на Esbriet по време на бременност.

### Кърмене

Не е ясно дали пирфенидон или неговите метаболити се екскретират в кърмата при човека. Наличните фармакокинетични данни при животни показват екскреция на пирфенидон и/или негови метаболити в млякото с потенциал за кумулиране на пирфенидон и/или негови метаболити в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се прекрати кърменето, или да се преустанови терапията с Esbriet, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с Esbriet за майката.

#### Фертилитет

Не са наблюдавани нежелани реакции по отношение на фертилитета по време на предклиничните проучвания (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Esbriet може да предизвика замайване и умора, които да повлияят на способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Безопасността на Esbriet е оценена в клинични проучвания, включващи 1650 доброволци и пациенти. Повече от 170 пациенти са изследвани в открити проучвания в продължение на повече от пет години, а някои и до 10 години.

Най-често съобщаваните нежелани реакции от опита с Esbriet с доза от 2403 mg/ден, в сравнение с плацебо по време на клиничното проучване, са съответно гадене (32,4 % спрямо 12,2 %), обрив (26,2 % спрямо 7,7 %), диария (18,8 % спрямо 14,4 %), умора (18,5 % спрямо 10,4 %), диспепсия (16,1 % спрямо 5,0 %), анорексия (11,4 % спрямо 3,5 %), главоболие (10,1 % спрямо 7,7 %) и реакция на фоточувствителност (9,3 % спрямо 1,1 %).

В клиничните проучвания са документирани сериозни нежелани реакции със сходна честота при пациенти, лекувани с 2403 mg/ден Esbriet и плацебо.

Таблица 1 показва нежеланите реакции, съобщени с честота  $\geq 2$  % при 623 пациенти, приемащи Esbriet в препоръчителната доза от 2403 mg/ден, в три основни фаза 3 проучвания. Нежеланите реакции от постмаркетинговия опит също са изброени в таблица 1. Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас (СОК) и при всяко групиране в зависимост от честотата [много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ )] нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

| Таблица 1 Нежелани реакции по СОК и честота по MedDRA                            |                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Инфекции и инфестации</b>                                                     |                                                                                                                                                                                                  |
| Чести                                                                            | Инфекция на горните дихателни пътища; инфекция на пикочните пътища                                                                                                                               |
| <b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>                                    |                                                                                                                                                                                                  |
| Редки                                                                            | Агранулоцитоза <sup>1</sup>                                                                                                                                                                      |
| <b>Нарушения на имунната система</b>                                             |                                                                                                                                                                                                  |
| Нечести                                                                          | Ангиоедем <sup>1</sup>                                                                                                                                                                           |
| <b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>                                      |                                                                                                                                                                                                  |
| Много чести                                                                      | Анорексия                                                                                                                                                                                        |
| Чести                                                                            | Намалено тегло; намален апетит                                                                                                                                                                   |
| <b>Психични нарушения</b>                                                        |                                                                                                                                                                                                  |
| Чести                                                                            | Безсъние                                                                                                                                                                                         |
| <b>Нарушения на нервната система</b>                                             |                                                                                                                                                                                                  |
| Много чести                                                                      | Главоболие                                                                                                                                                                                       |
| Чести                                                                            | Замайване; сънливост; дисгеузия; летаргия                                                                                                                                                        |
| <b>Съдови нарушения</b>                                                          |                                                                                                                                                                                                  |
| Чести                                                                            | Горещи вълни                                                                                                                                                                                     |
| <b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>                            |                                                                                                                                                                                                  |
| Чести                                                                            | Диспнея; кашлица; продуктивна кашлица                                                                                                                                                            |
| <b>Стомашно-чревни нарушения</b>                                                 |                                                                                                                                                                                                  |
| Много чести                                                                      | Диспепсия; гадене; диария                                                                                                                                                                        |
| Чести                                                                            | Гастроезофагеална рефлуксна болест; повръщане; абдоминална дистензия; дискомфорт в корема; коремни болки; болки в горната част на корема; стомашен дискомфорт; гастрит; констипация; флатуленция |
| <b>Хепатобилиарни нарушения</b>                                                  |                                                                                                                                                                                                  |
| Чести                                                                            | Повишени нива на АЛАТ; повишени нива на АСАТ; повишени нива на гама-глутамил трансфераза                                                                                                         |
| Редки                                                                            | Повишен общ серумен билирубин в комбинация с повишени нива на АЛАТ и АСАТ <sup>1</sup>                                                                                                           |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>                                    |                                                                                                                                                                                                  |
| Много чести                                                                      | Реакция на фоточувствителност; обрив                                                                                                                                                             |
| Чести                                                                            | Пруритус; еритем; суха кожа; еритематозен обрив; макуларен обрив; пруритичен обрив                                                                                                               |
| <b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>           |                                                                                                                                                                                                  |
| Чести                                                                            | Миалгия; артралгия                                                                                                                                                                               |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>                          |                                                                                                                                                                                                  |
| Много чести                                                                      | Умора                                                                                                                                                                                            |
| Чести                                                                            | Астения; болка в гърдите, която не е от сърдечен произход                                                                                                                                        |
| <b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b> |                                                                                                                                                                                                  |
| Чести                                                                            | Слънчево изгаряне                                                                                                                                                                                |

1. Идентифицирани чрез постмаркетингово наблюдение

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

## 4.9 Предозиране

Има ограничен клиничен опит при предозиране. Приложени са многократно дози пирфенидон до доза от 4806 mg/ден под формата на шест капсули от 267 mg три пъти дневно на здрави възрастни доброволци в продължение на 12-дневен период на увеличаване на дозата. Нежеланите реакции са слаби, преходни и отговарят на най-често съобщаваните нежелани реакции за пирфенидон.

В случай на подозирано предозиране трябва да се осигури поддържаща медицинска помощ, включително проследяване на жизнените показатели и внимателно наблюдаване на клиничния статус на пациента.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, други имуносупресори, АТС код: L04AX05.

Механизмът на действие на пирфенидон не е напълно установен. Съществуващите данни обаче предполагат, че пирфенидон има антифиброзни и противовъзпалителни свойства в различни *in vitro* системи и животински модели на белодробна фиброза (фиброза, индуцирана от блеомицин и трансплантация).

Идиопатичната белодробна фиброза е хронично фиброзно и възпалително белодробно заболяване, което се влияе от синтезата и освобождаването на провъзпалителни цитокини, включително тумор-некротичен фактор алфа (TNF- $\alpha$ ) и интерлевкин-1бета (IL-1 $\beta$ ), а е доказано, че пирфенидон намалява натрупването на възпалителни клетки в отговор на различни стимули.

Пирфенидон намалява пролиферацията на фибробластите, производството на свързани с фиброзата протеини и цитокини, както и повишения биосинтез и натрупване на екстрацелуларен матрикс в отговор на цитокини растежни фактори, например трансформиращия растежен фактор бета (TGF- $\beta$ ) и тромбоцитния растежен фактор (PDGF).

### Клинична ефикасност

Клиничната ефикасност на Esbriet е проучена в четири многоцентрови, рандомизирани, двойно слепи, плацебо-контролирани фаза 3 проучвания при пациенти с идиопатична белодробна фиброза. Три от фаза 3 проучванията (PIPF-004, PIPF-006 и PIPF-016) са мултинационални, а едно (SP3) е проведено в Япония.

PIPF-004 и PIPF-006 сравняват лечението с Esbriet 2403 mg/ден с плацебо. Проучванията са почти идентични по дизайн, с малки изключения, като групата с междинна доза (1197 mg/ден) при PIPF-004. В двете проучвания лекарството се прилага три пъти дневно за минимум 72 седмици. Първичната крайна точка при двете проучвания е промяната от изходната точка до седмица 72 в процентно предвидения форсиран витален капацитет (FVC).

В проучване PIPF-004 влошаването на предвидения форсиран витален капацитет, в проценти, спрямо изходно ниво на седмица 72 от лечението е значимо намалено при пациенти, приемащи Esbriet (N=174), в сравнение с пациенти, приемащи плацебо (N=174;  $p=0,001$ , ренк ANCOVA). Също така лечението с Esbriet значимо намалява влошаването на предвидения форсиран витален капацитет, в проценти, спрямо изходно ниво на седмици 24 ( $p=0,014$ ), 36 ( $p<0,001$ ), 48 ( $p<0,001$ ) и 60 ( $p<0,001$ ). На седмица 72 влошаване спрямо изходно ниво на предвидения форсиран витален капацитет, в проценти,  $\geq 10\%$  (праг, показателен за риска от смъртност при идиопатична белодробна фиброза) се наблюдава при 20 % от пациентите, приемащи Esbriet, в сравнение с 35 % от приемащите плацебо (Таблица 2).

| <b>Таблица 2. Оценка на промените от изходното ниво до седмица 72 в предвидения форсиран витален капацитет в проценти в хода на проучването PIPF-004 по категории</b> |                                           |                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                       | <b>Пирфенидон 2403 mg/ден<br/>(N=174)</b> | <b>Плацебо<br/>(N=174)</b> |
| Влошаване с $\geq 10\%$ или смърт или белодробна трансплантация                                                                                                       | 35 (20%)                                  | 60 (35%)                   |
| Влошаване с по-малко от 10%                                                                                                                                           | 97 (56%)                                  | 90 (52%)                   |
| Без влошаване (промяна на форсирания витален капацитет $>0\%$ )                                                                                                       | 42 (24%)                                  | 24 (14%)                   |

Въпреки че няма разлика между пациентите, приемащи Esbriet, в сравнение с плацебо, спрямо изходно ниво на седмица 72 по отношение на разстоянието, което се изминава по време на шестминутен тест за ходене (6MWT) с предварително зададен ранг ANCOVA, в *ad hoc* анализ 37 % от пациентите, получаващи Esbriet, показват намаляване  $\geq 50$  m в разстоянието при 6MWT в сравнение с 47 % от пациентите, приемащи плацебо в PIPF-004.

В проучване PIPF-006 влошаването на предвидения форсиран витален капацитет в проценти от изходно ниво на седмица 72 от лечението не е намалено при пациенти, приемащи Esbriet (N=171), в сравнение с пациентите, приемащи плацебо (N=173;  $p=0,501$ ). Въпреки това лечението с Esbriet значително намалява влошаването на предвидения форсиран витален капацитет в проценти спрямо изходно ниво на седмици 24 ( $p<0,001$ ), 36 ( $p=0,011$ ) и 48 ( $p=0,005$ ). На седмица 72 е наблюдавано влошаване при форсиран витален капацитет от  $\geq 10$  % при 23 % от пациентите, приемащи Esbriet, и 27 % от приемащите плацебо (Таблица 3).

| <b>Таблица 3. Оценка на промените от изходното ниво до седмица 72 в предвидения форсиран витален капацитет в проценти в хода на проучването PIPF-006 по категории</b> |                                           |                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                       | <b>Пирфенидон 2403 mg/ден<br/>(N=171)</b> | <b>Плацебо<br/>(N=173)</b> |
| Влошаване с $\geq 10\%$ или смърт или белодробна трансплантация                                                                                                       | 39 (23%)                                  | 46 (27%)                   |
| Влошаване с по-малко от 10%                                                                                                                                           | 88 (52%)                                  | 89 (51%)                   |
| Без влошаване (промяна на форсирания витален капацитет $>0\%$ )                                                                                                       | 44 (26%)                                  | 38 (22%)                   |

Намаляването на изминатото разстояние при 6MWT спрямо изходно ниво на седмица 72 е значително редуцирано в сравнение с плацебо в проучване PIPF-006 ( $p<0,001$ , ранг ANCOVA). Освен това в *ad hoc* анализ 33 % от пациентите, приемащи Esbriet, показва намаляване  $\geq 50$  m в разстоянието при 6MWT, в сравнение с 47 % от пациентите, приемащи плацебо в PIPF-006.

В сборен анализ на преживяемостта при PIPF-004 и PIPF-006 смъртността при групата с Esbriet 2403 mg/ден е 7,8 % в сравнение с 9,8 % при плацебо (коефициент на риск (KR) 0,77 [95 % доверителен интервал, 0,47–1,28]).

В PIPF-016 е сравнявано лечение с Esbriet 2403 mg/ден спрямо плацебо. Лечението е прилагано три пъти дневно за 52 седмици. Основната крайна точка е била промяната в предвидения форсиран витален капацитет в проценти спрямо изходно ниво на седмица 52. При общо 555 пациенти медианата на предвидения форсиран витален капацитет в проценти и %DL<sub>CO</sub> на изходно ниво са били съответно 68% (диапазон: 48–91%) и 42% (диапазон: 27–170%). Два процента от пациентите са имали предвиден форсиран витален капацитет в проценти под 50% и 21% от пациентите са имали предвиден DL<sub>CO</sub> в проценти под 35% на изходно ниво.

В проучване PIPF-016 влошаването на предвидения форсиран витален капацитет в проценти спрямо изходно ниво на седмица 52 на лечението е значимо редуцирано при пациентите,

приемащи Esbriet (N=278), в сравнение с пациентите, приемащи плацебо (N=277;  $p<0,000001$ , ранг ANCOVA). Освен това лечението с Esbriet редуцира значимо влошаването на предвидения форсиран витален капацитет в проценти спрямо изходно ниво на седмици 13 ( $p<0,000001$ ), 26 ( $p<0,000001$ ) и 39 ( $p=0,000002$ ). В седмица 52 влошаване на предвидения форсиран витален капацитет в проценти спрямо изходно ниво с  $\geq 10\%$  или смърт се наблюдава при 17% от пациентите, приемащи Esbriet, в сравнение с 32% от приемащите плацебо (Таблица 4).

| <b>Таблица 4 Оценка на промените спрямо изходното ниво на седмица 52 в предвидения форсиран витален капацитет в проценти в хода на проучването PIPF-016 по категории</b> |                                                 |                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                                                                          | <b>Пирфенидон<br/>2403 mg/ден<br/>(N = 278)</b> | <b>Плацебо<br/>(N = 277)</b> |
| Влошаване с $\geq 10\%$ или смърт                                                                                                                                        | 46 (17%)                                        | 88 (32%)                     |
| Влошаване с по-малко от 10%                                                                                                                                              | 169 (61%)                                       | 162 (58%)                    |
| Без влошаване (промяна на форсирания витален капацитет $>0\%$ )                                                                                                          | 63 (23%)                                        | 27 (10%)                     |

Намаляването на изминатото разстояние при 6MWT спрямо изходно ниво на седмица 52 е значително редуцирано при пациенти, приемащи Esbriet, в сравнение с пациенти, приемащи плацебо в проучване PIPF-016 ( $p=0,036$ , ранг ANCOVA); 26 % от пациентите, приемащи Esbriet, показват намаляване  $\geq 50$  m в разстоянието при 6MWT, в сравнение с 36 % от пациентите, приемащи плацебо.

В предварително определен сборен анализ на проучванията PIPF-016, PIPF-004 и PIPF-006 в месец 12, смъртността по всякакви причини е значително по-ниска при групата с Esbriet 2403 mg/ден (3,5%, 22 от 623 пациенти) в сравнение с плацебо (6,7%, 42 от 624 пациенти), което води до редуциране с 48% на риска от смъртност по всякакви причини в рамките на първите 12 месеца (коefficient на риск 0,52 [95% доверителен интервал, 0,31-0,87],  $p=0,0107$ , лог-ранг тест).

Проучването (SP3) при японските пациенти сравнява пирфенидон 1800 mg/ден (сравнимо с 2403 mg/ден при американската и европейската популация на PIPF-004/006 на база нормализиране на теглото) с плацебо (съответно N=110, N=109). Лечението с пирфенидон значимо намалява средното влошаване на виталния капацитет (VC) на седмица 52 (първичната крайна точка) в сравнение с плацебо (съответно  $-0,09\pm 0,02$  l спрямо  $-0,16\pm 0,02$  l,  $p=0,042$ ).

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Esbriet във всички подгрупи на педиатричната популация при идиопатична белодробна фиброза. (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Приемът на Esbriet с храна води до голямо намаление на  $C_{max}$  (с 50 %) и по-незначителен ефект върху AUC в сравнение с прием на гладно. След перорално приложение на еднократна доза от 801 mg на здрави по-възрастни доброволци (50-66 години) след хранене, скоростта на абсорбция на пирфенидон намалява, докато AUC след хранене е приблизително 80-85 % от AUC на гладно. Наблюдава се намалена честота на нежеланите реакции (гадене и замаяване) при пациенти, които са приели храна, в сравнение с групата, която не е приемала храна. Затова е препоръчително Esbriet да се приема с храна, за да се намали честотата на гадене и замаяване.

Бионаличността на пирфенидон не е определена при хора.

## Разпределение

Пирфенидон се свързва с човешките плазмени протеини, главно със серумния албумин. Общото средно свързване варира от 50 до 58% при концентрации, наблюдавани при клинични проучвания (1 до 100 µg/ml). Средният привиден стационарен обем на разпределение при перорален прием е приблизително 70 l, което показва, че разпределението на пирфенидон в тъканите е умерено.

## Биотрансформация

Приблизително 70-80% от пирфенидон се метаболизира чрез CYP1A2 с незначителен принос на други CYP изоензими, включително CYP2C9, 2C19, 2D6 и 2E1. *In vitro* и *in vivo* проучванията понастоящем не са отчетели активност на основния метаболит (5-карбокси пирфенидон) дори в концентрации или дози, които са доста над тези, свързани с активността на пирфенидон.

## Елиминиране

Клирънсът при перорален прием на пирфенидон е умерено насищаем. В проучване с многократно прилагане с вариращи дози при здрави по-възрастни доброволци, на които са прилагани дози в диапазона от 267 mg до 1335 mg три пъти дневно, средният клирънс намалява с приблизително 25 % повече над доза от 801 mg три пъти дневно. След прилагане на еднократна доза пирфенидон при здрави по-възрастни доброволци средният привиден терминален елиминационен полуживот е приблизително 2.4 часа. Приблизително 80 % от перорално прилаганата доза пирфенидон се елиминира с урината в рамките на 24 часа от прилагането. По-голямата част от пирфенидон се екскретира под формата на метаболита 5-карбокси пирфенидон (>95 % от него се възстановяват), с по-малко от 1 % пирфенидон, екскретиран непроменен в урината.

## Специални популации

### Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на пирфенидон и метаболита 5-карбокси пирфенидон е сравнена при пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B) и при пациенти с нормална чернодробна функция. Резултатите показват, че има средно повишение от 60 % на експозицията на пирфенидон след еднократна доза от 801 mg (3 x 267 mg капсула) при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Пирфенидон трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане и пациентите трябва внимателно да се проследяват за признаци на токсичност, особено ако едновременно приемат известен инхибитор на CYP1A2 (вж. точки 4.2 и 4.4). Esbriet е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане и терминална чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.2 и 4.3).

### Бъбречно увреждане

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на пирфенидон при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Основното вещество се метаболизира главно до 5-карбокси пирфенидон, а фармакокинетиката на този метаболит е променена при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане. Въпреки това прогнозираното кумулирано количество от метаболита в стационарно състояние не е фармакодинамично значимо, защото терминалният елиминационен полуживот при тези пациенти е само 1–2 часа. Не се изисква корекция на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане, които приемат пирфенидон. Употребата на пирфенидон е противопоказана при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30ml/min) или терминална бъбречна недостатъчност, която изисква диализа (вж. точки 4.2 и 4.3).

Популационните фармакокинетични анализи от 4 проучвания при здрави индивиди или пациенти с бъбречно увреждане и едно проучване при пациенти с идиопатична белодробна фиброза не са показали клинично значим ефект по отношение на възраст, пол или размера на тялото върху фармакокинетиката на пирфенидон.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал.

В проучванията за токсичност при многократно прилагане са наблюдавани увеличения в теглото на черния дроб при мишки, плъхове и кучета; това често се придружава от чернодробна центрилобуларна хипертрофия. Наблюдава се обратимост при прекратяване на лечението. Наблюдава се повишена честота на чернодробните тумори при проучвания за карциногенност, извършвани върху плъхове и мишки. Тези чернодробни находки отговарят на индуцирането на чернодробните микрозомални ензими, ефект, който не е наблюдаван при пациенти, приемащи Esbriet. Тези находки не се считат за значими при хора.

Наблюдавано е статистически значимо повишение на честотата на тумори на матката при женски плъхове, приемащи 1500 mg/kg/ден, 37 пъти дозата за хора от 2403 mg/ден. Резултатите от проучванията на механизма показват, че появата на тумори на матката вероятно е свързана с хроничен допамин-медиран дисбаланс на половите хормони, включващ видово специфичен ендокринен механизъм при плъховете, който не съществува при хората.

Проучванията на репродуктивната токсикология не демонстрират нежелани реакции по отношение на мъжкия и женския фертилитет, или постнаталното развитие на потомството при плъхове, и няма данни за тератогенност при плъхове (1000 mg/kg/ден) или зайци (300 mg/kg/ден). При животни настъпва преминаване на пирфенидон и/или негови метаболити през плацентата с потенциал за кумулиране на пирфенидон и/или негови метаболити в амниотичната течност. При високи дози ( $\geq 450$  mg/kg/ден) плъховете показват удължаване на естралния цикъл и висока честота на нередовни цикли. При високи дози ( $\geq 1000$  mg/kg/ден) плъховете показват удължаване на бременността и намаляване на жизнеспособността на плода. Проучванията при лактиращи плъхове показват, че пирфенидон и/или негови метаболити се екскретират в млякото с потенциал за кумулиране на пирфенидон и/или негови метаболити в млякото.

Пирфенидон не показва индикации за мутагенно или генотоксично действие в стандартна батерия от тестове и не е мутагенен при тестване с експозиция на UV. Когато е тестван с експозиция на UV, пирфенидон дава положителен резултат при фотокластогенен анализ в белодробни клетки от китайски хамстер.

Наблюдавани са фототоксичност и дразнене при морски свинчета след перорално приложение на пирфенидон и експозиция на UVA/UVB светлина. Тежестта на фототоксичните лезии се свежда до минимум при приложение на слънцезащитен продукт.

#### Оценка на риска за околната среда (ERA)

Не се счита, че пирфенидон представлява потенциален риск за повърхностните води, микроорганизмите и подпочвената вода или за безгръбначните, живеещи в утаечния слой.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Капсулно съдържимо

Целулоза, микрокристална  
Кроскармелоза натрий  
Повидон  
Магнезиев стеарат

#### Състав на капсулата:

Титанов диоксид (E171)  
Желатин

#### Печатни мастила

Кафяви мастила S-1-16530 или 03A2, съдържащи:  
Шеллак  
Железен оксид, черен (E172)  
Железен оксид, червен (E172)  
Железен оксид, жълт (E172)  
Пропилен гликол  
Амониев хидроксид

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

4 години за блистерите  
3 години за бутилките

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява при температура над 30°C.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

#### Видове опаковки

##### Опаковка за начално лечение за 2 седмици

7 блистера от PVC/PE/PCTFE алуминиево фолио, всеки от които съдържа 3 капсули (за прилагане през първата седмица), опаковани заедно със 7 блистера от PVC/PE/PCTFE алуминиево фолио, всеки от които съдържа 6 капсули (за прилагане през втората седмица). Всяка опаковка съдържа общо 63 капсули.

##### Опаковка за поддържащо лечение за 4 седмици

14 блистера от PVC/PE/PCTFE алуминиево фолио, всеки от които съдържа 18 капсули (количество за 2 дни). Всяка опаковка съдържа 14 перфорирани блистера от PVC/PE/PCTFE алуминиево фолио x 18 капсули, общо 252 капсули.

250 ml бяла HDPE бутилка със защитена от деца запушалка, съдържаща 270 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Обединено кралство

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/667/001

EU/1/11/667/002

EU/1/11/667/003

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 28 февруари 2011 г.

Дата на последно подновяване: 08 септември 2015 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА  
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И  
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗСКВАНИЯ НА  
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И  
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на Европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане от Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПУР трябва да организира постмаркетингово проучване за безопасност (PASS) под формата на регистър с наблюдения, чиято цел да бъде събиране на информация относно демографските характеристики на пациентите, на които се предписва Esbriet, и подозираните нежелани лекарствени реакции. Това се прави с оглед по-нататъшното определяне на дългосрочния профил на безопасност на пирфенидон на основата на важните идентифицирани и потенциални рискове и липсващата информация, както подробно е указано в плана за управление на риска на Esbriet.

ПРУ трябва да гарантира, че при пускането на препарата в продажба всички лекари, за които се очаква да предписват Esbriet, са снабдени с информационния пакет за лекаря, който съдържа следните елементи:

- Информация за продукта (КХП)
- Информация за лекаря (списък за проверка на безопасността)
- Информация за пациента (листовка за пациента)

Списъкът за проверка на безопасността на Esbriet трябва да съдържа следните основни елементи, свързани с чернодробната функция и фоточувствителността:

#### *Чернодробна функция*

- Esbriet е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане или терминална чернодробна недостатъчност.
- По време на лечението с Esbriet могат да се наблюдават повишения на серумните трансаминази.
- Налице е необходимост от проследяване на чернодробните функционални тестове преди началото на терапия с Esbriet и впоследствие - през редовни интервали от време.
- Необходимо е внимателно проследяване при всички пациенти, развили повишение на чернодробните ензими, чрез съответно коригиране на дозата или преустановяване на приема.

#### *Фоточувствителност*

- Пациентите трябва да бъдат информирани, че има данни за връзка между Esbriet и реакции на фоточувствителност и че трябва да се вземат предпазни мерки.
- Съветват се пациентите да избягват или да намалят излагането на пряка слънчева светлина (в това число и кварцови лампи).
- На пациентите трябва да се даде указание да използват слънцезащитен крем всекидневно, както и да избягват други лекарства, за които се знае, че предизвикват фоточувствителност.

Информацията за лекаря трябва да насърчава предписващите препарата да съобщават сериозните нежелани реакции и клинично значимите нежелани лекарствени реакции от специален интерес, включително и:

- Реакции на фоточувствителност и кожни обриви
- Отклонения в резултатите от чернодробните функционални тестове
- Всякакви други клинично значими нежелани лекарствени реакции по преценка на предписващия препарата
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

| Описание                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Срок                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Постмаркетингово проучване за безопасност на Esbriet (пирфенидон): Проспективен регистър с наблюдения за оценка на дългосрочната безопасност в реални условия. Актуализация на данните за безопасност, за да съвпадат с графика на ПДБ. Подаване на окончателния доклад от PASS – 30 септември 2017 г. | 30 септември 2017 г. |

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

#### **А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КАРТОНЕНА КУТИЯ – БУТИЛКА 250 ML**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Esbriet 267 mg твърди капсули

Пирфенидон

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа 267 mg пирфенидон.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула

270 капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Обединено кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/667/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Esbriet

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор>

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ – ОПАКОВКА ЗА НАЧАЛНО ЛЕЧЕНИЕ ЗА 2 СЕДМИЦИ (7 X 3 КАПСУЛИ И 7 X 6 КАПСУЛИ)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Esbriet 267 mg твърди капсули

Пирфенидон

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа 267 mg пирфенидон.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула

Опаковка за начално лечение

Опаковка за начално лечение за 2 седмици (63 капсули):

Първа седмица – 21 капсули (7 блистера, всеки от които съдържа 3 капсули)

Втора седмица – 42 капсули (7 блистера, всеки от които съдържа 6 капсули)

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Обединено кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/667/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Esbriet

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор>

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ - ОПАКОВКА ЗА ПОДДЪРЖАЩО ЛЕЧЕНИЕ ЗА 4 СЕДМИЦИ, СЪДЪРЖАЩА 252 КАПСУЛИ (14 X 18 КАПСУЛИ)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Esbriet 267 mg твърди капсули

Пирфенидон

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа 267 mg пирфенидон.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула

Опаковка от 252 капсули за лечение за 4 седмици

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Обединено кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/667/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Esbriet

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор>

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ – БУТИЛКА 250 ML**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Esbriet 267 mg твърди капсули

Пирфенидон

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа 267 mg пирфенидон.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула

270 капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Обединено кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/667/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ**

**БЛИСТЕРИ – ОПАКОВКА ЗА НАЧАЛНО ЛЕЧЕНИЕ ЗА 2 СЕДМИЦИ (7 X 3 КАПСУЛИ И 7 X 6 КАПСУЛИ)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Esbriet 267 mg твърди капсули

Пирфенидон

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Ltd.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

Седмица 1, Седмица 2



|                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ</b><br><b>БЛИСТЕРИ – ОПАКОВКА ОТ 252 КАПСУЛИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ ЗА 4 СЕДМИЦИ</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ</b> |
|---------------------------------------|

Esbriet 267 mg твърди капсули

Пирфенидон

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА</b> |
|----------------------------------------------------------|

Roche Registration Ltd.

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ</b> |
|------------------------------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. ПАРТИДЕН НОМЕР</b> |
|--------------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ДРУГО</b> |
|-----------------|



## **Б. ЛИСТОВКА**

**Листовка: информация за потребителя**  
**Esbriet 267 mg твърди капсули**  
Пирфенидон (Pirfenidone)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

**Какво съдържа тази листовка:**

1. Какво представлява Esbriet и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Esbriet
3. Как да приемате Esbriet
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Esbriet
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

**1. Какво представлява Esbriet и за какво се използва**

Esbriet съдържа активното вещество пирфенидон и се използва за лечение на лека до умерена идиопатична белодробна фиброза (IPF) при възрастни.

Идиопатичната белодробна фиброза е заболяване, при което тъканите в белите дробове отичат и с времето върху тях остават белези, което прави дълбокото дишане трудно. Това затруднява правилната дейност на белите дробове. Esbriet помага за намаляване на белезите и отока в белите дробове, което помага за по-доброто дишане.

**2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Esbriet**

**Не приемайте Esbriet**

- ако сте алергични към пирфенидон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако сте получавали по-рано ангиоедем при употреба на пирфенидон, включително симптоми като оток на лицето, устните и/или езика, които могат да бъдат свързани със затруднено дишане или хрипове
- ако приемате лекарство, наречено флувоксамин (използвано за лечение на депресия и obsесивно-компулсивно разстройство [ОКР])
- ако имате чернодробно заболяване, което е тежко или в краен стадий
- ако имате бъбречно заболяване, което е тежко или в краен стадий и изисква диализа.

Ако имате някое от горепосочените състояния, не приемайте Esbriet. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Esbriet.

- Възможно е да станете по-чувствителни към слънчева светлина (реакция на фоточувствителност), когато приемате Esbriet. Избягвайте слънцето (включително кварцове лампи), докато приемате Esbriet. Използвайте слънцезащитен крем ежедневно и покривайте ръцете, краката и главата си, за да намалите излагането на слънчева светлина (вижте точка 4: Възможни нежелани реакции).
- Не трябва да приемате други лекарства като тетрациклинови антибиотици (напр. доксициклин), които могат да увеличат чувствителността Ви към слънчева светлина.
- Трябва да съобщите на Вашия лекар, ако имате от леки до умерени чернодробни проблеми.
- Трябва да спрете пушенето преди и по време на лечението с Esbriet. Тютюнопушенето може да намали ефекта на Esbriet.
- Esbriet може да предизвика замаяване и умора. Бъдете внимателни, ако трябва да вземате участие в дейности, където се изисква изострено внимание и добра координация.
- Esbriet може да причини загуба на тегло. Вашият лекар ще следи теглото Ви, докато приемате това лекарство.

Преди да започнете приема на Esbriet, трябва да си направите кръвни изследвания, както и ежесечно през първите 6 месеца, след което на всеки 3 месеца, докато приемате лекарството. Така ще се проверява дали черният Ви дроб функционира правилно. Важно е да правите тези редовни кръвни изследвания, докато приемате Esbriet.

### **Деца и юноши**

Не давайте Esbriet на деца и юноши на възраст под 18 години.

### **Други лекарства и Esbriet**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Това е особено важно, ако сте приемали следните лекарства, тъй като те могат да променят ефекта на Esbriet.

Лекарства, които е възможно да увеличат нежеланите реакции на Esbriet:

- еноксацин (вид антибиотик)
- ципрофлоксацин (вид антибиотик)
- амиодарон (използван за лечение на някои видове сърдечни заболявания)
- пропafenон (използван за лечение на някои видове сърдечни заболявания).

Лекарства, които е възможно да намалят действието на Esbriet:

- омепразол (използван за лечение на състояния като лошо храносмилане, гастроезофагеална рефлуксна болест)
- рифампицин (вид антибиотик).

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

### **Прием на Esbriet с храна и напитки**

Приемайте това лекарство по време на или след хранене, за да намалите риска от нежелани реакции като гадене и замаяване (вижте точка 4: Възможни нежелани реакции).

Не пийте сок от грейпфрут, докато приемате това лекарство. Сокът от грейпфрут може да попречи на действието на Esbriet.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Не приемайте това лекарство, ако сте бременна, планирате бременност или смятате, че може да сте бременна. Рискът за плода не е известен.

Ако кърмите, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Esbriet. Не е известно дали Esbriet преминава в кърмата. Ако кърмите и се налага да приемате Esbriet, Вашият лекар ще обсъди рисковете и ползите от приема на това лекарство, докато кърмите.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Не шофирайте и не работете с машини, ако се чувствате замаяни или уморени след прием на Esbriet.

## **3. Как да приемате Esbriet**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашето лекарство обикновено ще Ви се дава с нарастващи дози, както следва:

- за първите 7 дни приемайте 1 капсула 3 пъти дневно с храна (общо 801 mg/ден)
- от ден 8 до 14 приемайте 2 капсули 3 пъти дневно с храна (общо 1 602 mg/ден)
- от ден 15 нататък приемайте 3 капсули 3 пъти дневно с храна (общо 2 403 mg/ден).

Гълтайте капсулата цяла с вода по време на или след хранене, за да намалите риска от нежелани реакции като гадене и замаяване. Ако симптомите продължат, посетете Вашия лекар.

### Намаляване на дозата поради нежелани реакции

Вашият лекар може да намали дозата Ви, ако получите нежелани реакции като стомашни проблеми, кожни реакции към слънчева светлина или кварцови лампи, или се наблюдават значими изменения в чернодробните Ви ензими.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Esbriet**

Свържете се незабавно с Вашия лекар, фармацевт или спешното отделение на най-близката болница, ако сте приели повече капсули от необходимото, и вземете лекарството с Вас.

### **Ако сте пропуснали да приемете Esbriet**

Ако сте пропуснали да приемете дозата, вземете я веднага щом си спомните. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата. Между отделните дози трябва да има най-малко 3-часов интервал. Не приемайте повече капсули за деня, отколкото са Ви предписани като дневна доза.

### **Ако сте спрели приема на Esbriet**

Не спирайте приема на Esbriet, докато не Ви каже Вашият лекар. Ако по някаква причина сте спрели приема на Esbriet за повече от 14 последователни дни, Вашият лекар ще започне лечението отначало с 1 капсула 3 пъти на ден, като постепенно ще увеличава дозата до 3 капсули 3 пъти дневно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете приема на Esbriet и съобщете незабавно на Вашия лекар

- ако получите сериозна алергична реакция (свърхчувствителност), например оток на лицето, устните и/или езика, затруднено дишане или хрипове.

- ако получите тежка кожна реакция към слънчева светлина или кварцови лампи, например поява на мехури по кожата и/или изразено белене на кожата. Тежките реакции на фоточувствителност са нечести. Избягвайте слънцето (включително кварцовите лампи), докато приемате Esbriet, слагайте си слънцезащитен крем ежедневно и покривайте ръцете, краката и главата си, за да намалите излагането на слънчева светлина и да ограничите тази реакция.
- ако не се чувствате добре и имате пожълтяване на очите или кожата, или тъмна урина, евентуално съпътствана от сърбеж на кожата.
- ако развиете признаци на инфекция, например възпалено гърло, висока температура, ранички в устата или грипозни симптоми. Може да се наложи да Ви се направят кръвни изследвания, за да се провери дали симптомите Ви са свързани с Вашето лекарство.

### **Други нежелани реакции**

Съобщете незабавно на Вашия лекар или фармацевт, ако забележите някоя от следните нежелани реакции, изброени по-долу.

### **Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):**

- кожни реакции след излагане на слънчева светлина или използване на кварцови лампи
- гадене
- умора
- диария
- лошо храносмилане или стомашно разстройство
- загуба на апетит
- главоболие.

### **Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):**

- инфекции на гърлото или на дихателните пътища към белите дробове и/или синусит
- инфекции на пикочния мехур
- загуба на тегло
- проблеми със съня
- замаяване
- сънливост
- промяна на вкуса
- горещи вълни
- задух
- кашлица
- стомашни проблеми, например киселинен рефлукс, повръщане, чувство за подуване, коремна болка и дискомфорт, киселини, запек и отделяне на газове
- възможно е кръвните изследвания да покажат повишени нива на чернодробни ензими
- кожни проблеми, например сърбеж, зачервяване, суха кожа, обрив
- болки в мускулите и ставите
- чувство за слабост или отпадналост
- болка в гърдите
- слънчево изгаряне.

### **Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):**

- оток на лицето, устните и/или езика, затруднено дишане или хрипове.

### **Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1000 души):**

- кръвните изследвания могат да покажат намаление на белите кръвни клетки.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Esbriet**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на бутилката, блистера и картонената кутия след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява при температура над 30°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Esbriet**

Активното вещество е пирфенидон. Всяка капсула съдържа 267 mg пирфенидон.

Другите съставки са:

- Капсулно съдържимо: микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, повидон, магнезиев стеарат
- Състав на капсулата: желатин, титанов диоксид (E171)
- Кафяво печатно мастило на капсулата: шеллак, железен оксид, черен (E172), железен оксид, червен (E172), железен оксид, жълт (E172), пропилен гликол, амониев хидроксид

### **Как изглежда Esbriet и какво съдържа опаковката**

Esbriet твърди капсули (капсули) имат бяло до почти бяло непрозрачно тяло и бяло до почти бяло непрозрачно капаче с надпис „PFD 267 mg“, напечатан с кафяво мастило. Капсулите съдържат бял до бледожълт прах.

Вашето лекарство се предлага в опаковка за начално лечение за 2 седмици, опаковка за лечение за 4 седмици или в бутилка.

Опаковката за начално лечение за 2 седмици съдържа 63 капсули. Има 7 блистера по 3 капсули (по 1 капсула в гнездо за първата седмица) и 7 блистера по 6 капсули (по 2 капсули в гнездо за втората седмица).

Опаковката за лечение за 4 седмици съдържа общо 252 капсули. Има 14 блистера, всеки от тях съдържа по 18 капсули (по 3 капсули в гнездо) за 2 дни.

Блистерите в опаковката за начално лечение за 2 седмици и опаковката за поддържащо лечение за 4 седмици са обозначени със следните символи за напомняне да приемате дозите си три пъти дневно:



(изгрев; сутрешна доза)



(слънце; обедна доза)



(луна; вечерна доза).

Бутилката съдържа 270 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **Притежател на разрешението за употреба**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Обединено кралство

## **Производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

### **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

### **Malta**

(See United Kingdom)

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

### **Portugal**

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

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: +385 1 4722 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 Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да намерите информация за редки заболявания и лечения.