

## **UPUTSTVO ZA LEK**

**ESBRIET<sup>®</sup>, 267 mg, film tablete**

**ESBRIET<sup>®</sup>, 801 mg, film tablete**

pirfenidon

**Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da uzimate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.**

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

**U ovom uputstvu pročitacete:**

1. Šta je lek ESBRIET i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek ESBRIET
3. Kako se uzima lek ESBRIET
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek ESBRIET
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

## 1. Šta je lek ESBRIET i čemu je namenjen

Lek ESBRIET sadrži aktivnu supstancu pirfenidon i koristi se kod odraslih osoba za lečenje blagih do umereno teških oblika idiopatske plućne fibroze (IPF).

IPF je stanje u kom tkivo u Vašim plućima postaje otečeno i vremenom se javljaju ožiljci, a posledica toga je otežano duboko udisanje. To otežava normalan rad Vaših pluća. Lek ESBRIET pomaže da se smanji nastanak ožiljaka i otoka u plućima i pomaže Vam da lakše dišete.

## 2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek ESBRIET

### Lek ESBRIET ne smete uzimati:

- ukoliko ste alergični (preosetljivi) na pirfenidon ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6)
- ukoliko ste ranije imali angioedem zbog primene pirfenidona, uključujući simptome poput oticanja lica, usana i/ili jezika koja mogu biti povezana sa otežanim disanjem ili šištanjem u grudima
- ako uzimate lek fluvoksamin (koristi se u lečenju depresije i opsesivno-kompulsivnog poremećaja (OKP))
- ako bolujete od teške bolesti jetre ili bolesti jetre u završnoj fazi
- ako bolujete od teške bolesti bubrega ili bolesti bubrega u završnoj fazi koja zahteva dijalizu

Ako se bilo šta od gore navedenog odnosi na Vas, ne uzimajte lek ESBRIET. Ukoliko niste sigurni, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

### Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa Vašim lekarom ili farmaceutom pre nego što uzmete lek ESBRIET:

- Dok uzimate lek ESBRIET možete postati osetljiviji na sunčevu svetlost (fotosenzitivna reakcija). Izbegavajte izlaganje suncu (uključujući i lampe za sunčanje, solarijume) dok uzimate lek ESBRIET. Svakodnevno koristite sredstva sa zaštitnim faktorom i neka vam ruke, noge i glava budu pokriveni kako biste smanjili izlaganje sunčevoj svetlosti (videti odeljak 4: Moguća neželjena dejstva).
- Ne treba da uzimate druge lekove, kao što su tetraciklinski antibiotici (npr. doksiciklin), koji Vas mogu učiniti osetljivijim na sunčevu svetlost.
- Recite svom lekaru ukoliko imate probleme sa bubrezima.
- Recite svom lekaru ukoliko imate blage do umerene probleme sa jetrom.
- Pre i tokom lečenja lekom ESBRIET prestanite da pušite. Pušenje cigareta može smanjiti dejstvo leka ESBRIET.
- Lek ESBRIET može izazvati nesvesticu i umor. Budite oprezni ako morate učestvovati u aktivnostima koje od Vas zahtevaju koncentraciju i koordinaciju pokreta.
- Lek ESBRIET može uzrokovati gubitak telesne mase. Dok uzimate ovaj lek, lekar će pratiti Vašu telesnu masu.

Potrebno je da uradite analize krvi pre nego što započnete uzimanje leka ESBRIET, a zatim u mesečnim intervalima prvih 6 meseci, zatim svaka 3 meseca dokle god budete uzimali ovaj lek, zbog provere ispravnog rada jetre. Važno je da vršite analize krvi sve vreme tokom uzimanja leka ESBRIET.

### Deca i adolescenti

Lek ESBRIET nemojte davati deci i adolescentima mladim od 18 godina.

### Drugi lekovi i lek ESBRIET

Obavestite svog lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove.

Ovo je posebno važno ako uzimate neke od sledećih lekova, jer oni mogu uticati na efekat leka ESBRIET.

Lekovi koji mogu da pojačaju neželjena dejstva leka ESBRIET:

- enoksacin (vrsta antibiotika)
- ciprofloksacin (vrsta antibiotika)
- amjodaron (koristi se za lečenje nekih srčanih bolesti)
- propafenon (koristi se za lečenje nekih srčanih bolesti)
- fluvoksamin (koristi se za lečenje depresije i opsesivno-kompulsivnog poremećaja (OKP))

Lekovi koji mogu da umanje efikasnost leka ESBRIET:

- omeprazol (koristi se u lečenju stanja poput loše probave gastroezofagealne refluksne bolesti)
- rifampicin (vrsta antibiotika)

### **Uzimanje leka ESBRIET sa hranom i pićima**

Dok uzimate ovaj lek nemojte konzumirati sok od grejpfruta. Grejpfrut može da spreči da lek ESBRIET deluje na pravi način.

### **Trudnoća i dojenje**

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što uzmete ovaj lek.

Kao meru predostrožnosti, nemojte uzimati ovaj lek ako ste trudni, nameravate da zatrudnite ili sumnjate da biste mogli biti trudni jer potencijalni rizici za nerođeno dete nisu poznati.

Nije poznato da li lek ESBRIET prelazi u majčino mleko. Ako dojite, a odlučite da uzimate lek ESBRIET, Vaš lekar će razmotriti rizike i koristi od uzimanja ovog leka za vreme dojenja.

### **Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama**

Nemojte voziti ili upravljati mašinama ako osećate vrtoglavicu ili umor nakon što ste uzeli lek ESBRIET.

## **3. Kako se uzima lek ESBRIET**

Terapiju lekom ESBRIET treba da započne i nadgleda lekar specijalista koji ima iskustva u dijagnostikovanju i lečenju IPF.

Uvek uzimajte ovaj lek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar ili farmaceut. Ukoliko niste sigurni proverite sa Vašim lekarom ili farmaceutom.

Vaš lek će vam obično biti dat u dozama koje se postepeno povećavaju na sledeći način:

- prvih 7 dana uzimajte dozu od 267 mg (1 žuta tableta), 3 puta dnevno uz obrok (ukupno 801 mg dnevno)
- od 8. do 14. dana uzimajte dozu od 534 mg (2 žute tablete), 3 puta dnevno uz obrok (ukupno 1602 mg dnevno)
- od 15. dana nadalje (održavanje) uzimajte dozu od 801 mg (3 žute tablete ili 1 smeđa tableta), 3 puta dnevno uz obrok (ukupno 2403 mg dnevno).

Preporučena dnevna doza leka ESBRIET 801 mg (3 žute tablete ili 1 smeđa tableta) tri puta dnevno uz obrok, do ukupno 2403 mg dnevno.

Progutajte cele tablete sa vodom, tokom ili nakon obroka da biste smanjili rizik od neželjenih dejstava poput mučnine i vrtoglavice. Ako simptomi potraju, obratite se svom lekaru.

### Smanjivanje doze zbog neželjenih dejstava

Lekar Vam može smanjiti dozu leka ukoliko patite od neželjenih dejstava poput želudačnih tegoba, bilo kakvih kožnih reakcija na sunce ili solarijume ili značajnih promena vrednosti enzima jetre.

#### **Ako ste uzeli više leka ESBRIET nego što treba**

Odmah se javite svom lekaru, farmaceutu ili najbližoj službi za hitnu pomoć ukoliko ste uzeli više tableta nego što treba, a lek ponesite sa sobom.

#### **Ako ste zaboravili da uzmete lek ESBRIET**

Ako zaboravite da uzmete dozu leka, uzmite je čim se setite. Ne uzimajte duplu dozu da biste nadoknadili propuštenu. Razmak između svake doze bi trebalo da bude najmanje tri sata. Nemojte uzimati više tableta od onoga što Vam je propisano.

#### **Ako naglo prestanete da uzimate lek ESBRIET**

U određenim situacijama, Vaš lekar može Vam savetovati da prestanete da uzimate lek ESBRIET. Ukoliko iz bilo kog razloga morate da prekinete sa uzimanjem leka ESBRIET na više od 14 uzastopnih dana, Vaš lekar će ponovo započeti lečenje sa dozom od 267 mg 3 puta dnevno, postepeno povećavajući dozu do 801 mg 3 puta dnevno.

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

#### **4. Moguća neželjena dejstva**

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Prestanite sa uzimanjem leka ESBRIET i odmah obavestite svog lekara:

- Ukoliko primetite oticanje lica, usana i/ili jezika, otežano disanje ili šištanje u grudima, što predstavlja znake angioedema, ozbiljne alergijske reakcije. Ovo neželjeno dejstvo se javlja povremeno.
- Ukoliko primetite žutu prebojenost očiju ili kože, ili tamnu mokraću, uz mogući propratni svrab kože, što predstavlja znake poremećaja funkcije jetre. Ovo su retka neželjena dejstva.

#### **Ostala neželjena dejstva**

Obavestite svog lekara ukoliko primetite bilo koje od neželjenih dejstava.

**Veoma česta neželjena dejstva** (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- kožne reakcije nakon izlaska na sunce ili nakon korišćenja lampi za sunčanje
- mučnina
- umor
- proliv
- loša probava ili nervozan želudac
- gubitak apetita
- glavobolja.

**Česta neželjena dejstva** (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- infekcije grla ili disajnih puteva koje se šire na pluća i/ili sinuzitis
- infekcije mokraćne bešike
- gubitak telesne mase
- poremećaj sna
- vrtoglavica
- osećaj pospanosti
- promene čula ukusa
- naleti vrućine
- kratkoća daha
- kašalj
- želudačne tegobe kao što su vraćanje kiseline, povraćanje, osećaj nadutosti, bol i nelagodnost u trbuhu, gorušica, osećaj zatvora i oslobađanje gasova
- analize krvi mogu pokazati porast vrednosti enzima jetre
- kožne tegobe kao što su svrab, crvenilo, suva koža, kožni osip
- bolovi u mišićima, stalni tupi/povremeni jači bolovi u zglobovima

- osećaj slabosti ili nedostatka energije
- bol u grudima
- opekotine od sunca

**Retka neželjena dejstva** (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

- analize krvi mogu ukazati na smanjen broj belih krvnih zrnaca

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
 Nacionalni centar za farmakovigilancu  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **5. Kako čuvati lek ESBRIET**

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek ESBRIET posle isteka roka upotrebe naznačenog na etiketi boce i kartonskoj kutiji nakon „Važi do:”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju baciti u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

### **6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije**

#### **Šta sadrži lek ESBRIET**

##### tablete 267 mg

Aktivna supstanca je: pirfenidon. Jedna film tableta sadrži 267 mg pirfenidona.

Pomoćne supstance su:

Jezgro tablete: celuloza, mikrokristalna, kroskarmeloza-natrijum, povidon K30, silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni i magnezijum-stearat.

Film tablete *Opadry® II Yellow 85F220022*: polivinilalkohol, titan-dioksida (E171), makrogol 3350, talk, gvožđe(III)-oksid, žuti (E172).

##### tablete 801 mg

Aktivna supstanca je pirfenidon. Jedna film tableta sadrži 801 mg pirfenidona.

Pomoćne supstance su:

Jezgro tablete: celuloza, mikrokristalna, kroskarmeloza-natrijum, povidon K30, silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni i magnezijum-stearat

Film tablete *Opadry® II Purple 85F200005*: polivinilalkohol, titan-dioksid (E171), makrogol 3350, talk, gvožđe(III)-oksid, crveni (E172) i gvožđe(III)-oksid, crni (E172).

## **Kako izgleda lek ESBRIET i sadržaj pakovanja**

### tableta 267 mg

ESBRIET film tablete od 267 mg su žute, ovalne, bikonveksne film tablete sa utisnutom oznakom „PFD” na jednoj strani.

Unutrašnje pakovanje je boca od polietilena visoke gustine (HDPE) sa plastičnim sigurnosnim zatvaračem za decu koja sadrži 90 film tableta. Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna plastična boca i Uputstvo za lek.

### tableta 801 mg

ESBRIET film tablete od 801 mg su smeđe, ovalne, bikonveksne film tablete sa utisnutom oznaka „PFD” na jednoj strani.

Unutrašnje pakovanje je boca od polietilena visoke gustine (HDPE) sa plastičnim sigurnosnim zatvaračem za decu koja sadrži 90 film tableta. Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna plastična boca i Uputstvo za lek.

## **Nosilac dozvole i proizvođač**

Nosilac dozvole:

ROCHE D.O.O. BEOGRAD

Milutina Milankovića 11a

Beograd

Proizvođač:

DELPHARM MILANO S.R.L.

Via Carnevale 1,

Segrate (MI),

Italija

F.HOFFMANN-LA ROCHE LTD

Viaduktstrasse 33,

Bazel,

Švajcarska

*Štampano Uputstvo za lek u konkretnom pakovanju leka mora jasno da označi onog proizvođača koji je odgovoran za puštanje u promet upravo te serije leka o kojoj se radi , tj. da navede samo tog proizvođača, a ostale da izostavi*

## **Ovo uputstvo je poslednji put odobreno**

Mart, 2019.

## **Režim izdavanja leka:**

Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi, izuzetno lek se može izdavati i uz lekarski recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poleđini lekarskog recepta.

## **Broj i datum dozvole:**

ESBRIET<sup>®</sup>, 267 mg, film tableta: 515-01-04297-17-003 od 15.03.2019.

ESBRIET<sup>®</sup>, 801 mg, film tableta: 515-01-04294-17-004 od 15.03.2019.

---

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

## Terapijske indikacije

Lek ESBRIET je indikovano kod odraslih osoba za terapiju blagih do umereno teških oblika idiopatske plućne fibroze (IPF).

## Doziranje i način primene

Terapiju lekom ESBRIET treba da započne i nadgleda lekar specijalista koji ima iskustva u dijagnostikovanju i terapiji IPF.

### Doziranje

#### Odrasli

Nakon započinjanja terapije, dozu je potrebno titrirati do preporučene dnevne doze od 2403 mg dnevno u periodu od 14 dana na sledeći način:

- 1. do 7. dan: doza od 267 mg tri puta dnevno (801 mg dnevno),
- 8. do 14. dan: doza od 534 mg tri puta dnevno (1602 mg dnevno),
- od 15. dana: doza od 801 mg tri puta dnevno (2403 mg dnevno).

Preporučena dnevna doza održavanja leka ESBRIET je 801 mg tri puta dnevno uz obrok, do ukupno 2403 mg dnevno.

Doze iznad 2403 mg dnevno ne preporučuju se ni za jednog pacijenta (pogledati odeljak Predoziranje).

Pacijenti koji propuste terapiju lekom ESBRIET tokom 14 uzastopnih dana ili duže, treba da ponovo počnu sa terapijom tako što će proći inicijalni režim dvonedeljne titracije do preporučene dnevne doze.

Za prekide u terapiji kraće od 14 uzastopnih dana, terapija se može nastaviti prethodnom preporučenom dnevnom dozom bez titracije.

#### Prilagođavanje doze i ostale mere za bezbednu upotrebu

*Gastrointestinalne smetnje:* Pacijente koji ne podnose terapiju zbog gastrointestinalnih neželjenih reakcija treba podsetiti da lek uzimaju uz hranu. Ukoliko se simptomi nastave, doza pirfenidona može se smanjiti na 267–534 mg, dva ili tri puta dnevno uz obrok sa postepenim povećanjem do preporučene dnevne doze koja se podnosi. Ukoliko se simptomi nastave, pacijentima se može naložiti da prekinu terapiju na jednu do dve nedelje dok se simptomi ne povuku.

*Fotosenzitivna reakcija ili osip:* Pacijente kod kojih se jave blaga do umerena fotosenzitivna reakcija ili osip potrebno je podsetiti da svakog dana koriste sredstvo sa zaštitnim faktorom i da izbegavaju izlaganje suncu (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Doza pirfenidona može se smanjiti na 801 mg svakog dana (267 mg tri puta dnevno). Ukoliko osip potraje duže od 7 dana, upotrebu leka ESBRIET treba obustaviti na 15 dana, sa ponovnim postepenim povećanjem do preporučene dnevne doze na isti način kao tokom perioda postepenog povećanja doze.

Pacijentima kod kojih se jave teška fotosenzitivna reakcija ili osip trebalo bi naložiti da prekinu upotrebu leka i da potraže savet lekara (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Kada se osip povuče, može se početi sa ponovnim korišćenjem leka ESBRIET uz ponovno postepeno povećanje do preporučene dnevne doze, prema odluci lekara.

*Funkcija jetre:* U slučaju značajnog porasta alanin i/ili aspartat aminotransferaza (ALT/AST), sa povišenom koncentracijom bilirubina ili bez nje, dozu leka ESBRIET bi trebalo prilagoditi ili prekinuti terapiju prema smernicama navedenim u odeljku Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka.

### Posebne grupe pacijenata

#### Starije osobe

Za pacijente od 65 godina i starije nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka).

#### Oštećenje funkcije jetre

Za pacijente sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (tj. stadijuma A i B prema *Child- Pugh* klasifikaciji) nije potrebno prilagođavanje doze. Ipak, pošto bi koncentracija pirfenidona u plazmi mogla da bude povišena kod nekih osoba sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre, kod lečenja takvih pacijenata lekom ESBRIET potreban je oprez. Terapiju lekom ESBRIET ne treba primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ili u terminalnoj fazi bolesti jetre (videti odeljke Kontraindikacije, Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka).

#### Oštećenje funkcije bubrega

Za pacijente sa blagim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavanje doze. Lek ESBRIET je potrebno primenjivati uz oprez kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl 30-50 mL/min). Lek ESBRIET ne treba primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl <30 mL/min) ili u terminalnoj fazi bolesti bubrega zbog koje je neophodna dijaliza (videti odeljak Kontraindikacije i odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka).

#### Pedijatrijska populacija

Primena leka ESBRIET u IPF indikaciji u pedijatrijskoj populaciji nije opravdana.

#### Način primene

ESBRIET je namenjen za oralnu primenu. Tablete treba progutati cele sa vodom uz obrok kako bi se smanjila mogućnost pojave mučnine i vrtoglavice (videti odeljak Neželjena dejstva i odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka).

#### **Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku Lista pomoćnih supstanci
- Anamneza angioedema povezanog sa pirfenidonom (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)
- Istovremena primena fluvoksamina (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija)
- Teško oštećenje funkcije jetre ili terminalna faza bolesti jetre (videti odeljke Doziranje i način primene i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)
- Teško oštećenje funkcije bubrega (CLCr <30 mL/min) ili terminalna faza bolesti bubrega u kojoj je neophodna dijaliza (videti odeljak Doziranje i način primene i odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka)

#### **Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

##### Funkcija jetre

Kod pacijenata koji su uzimali lek ESBRIET primećene su povišene koncentracije ALT i AST >3 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti (GGN). To je retko bilo povezano sa istovremenim porastom koncentracije ukupnog bilirubina u serumu. Pre započinjanja terapije lekom ESBRIET potrebno je uraditi testove funkcije jetre (ALT, AST i bilirubin) i nakon toga svakog meseca u prvih 6 meseci, a zatim na svaka 3 meseca (videti odeljak Neželjena dejstva). U slučaju značajnog porasta aminotransferaza u jetri, dozu leka ESBRIET trebalo bi prilagoditi ili bi trebalo prekinuti terapiju prema dole navedenim smernicama. Kod pacijenata sa potvrđenim porastom koncentracija ALT, AST ili bilirubina tokom terapije mogu biti potrebna sledeća prilagođavanja doze.

##### Preporuke u slučaju porasta koncentracija ALT/AST

Ako se kod pacijenta nakon započinjanja terapije lekom ESBRIET pojavi porast koncentracije aminotransferaza od >3 do ≤5 x GGN, primenu svih istovremeno primenjivanih lekova treba prekinuti, isključiti druge uzroke, a pacijenta pažljivo pratiti. Ako je to klinički opravdano, dozu leka ESBRIET treba smanjiti ili prekinuti terapiju. Kada rezultati testova funkcije jetre budu opet u normalnim granicama, lek



ESBRIET se može ponovno uvesti u terapiju, uz postupno povećavanje doze do preporučene dnevne doze, ako je pacijent podnosi.

Ako se kod pacijenta javi porast koncentracije aminotransferaza  $\leq 5$  x GGN zajedno sa pojavom simptoma ili hiperbilirubinemijom, uzimanje leka ESBRIET treba prekinuti i ne treba ga ponovno uvesti.

Ako se kod pacijenta javi porast koncentracije aminotransferaza  $>5$  x GGN uzimanje leka ESBRIET treba prekinuti i ne treba ga ponovno uvesti.

### Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (tj. stadijum B prema *Child-Pugh* klasifikaciji), izloženost leku ESBRIET bila je povećana za 60%. Lek ESBRIET treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa već postojećim blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (tj. stadijuma A i B prema *Child-Pugh* klasifikaciji), imajući u vidu mogućnost povećane izloženosti pirfenidonu. Kod pacijenata treba pažljivo pratiti pojavu simptoma toksičnosti, naročito ako istovremeno uzimaju poznati inhibitor CYP1A2 (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija i odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka). Primena leka ESBRIET nije ispitana kod osoba sa teškim oštećenjem funkcije jetre, zato se lek ESBRIET ne sme koristiti kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak Kontraindikacije).

### Fotosenzitivna reakcija i osip

Izlaganje direktnoj sunčevoj svetlosti (uključujući lampe za sunčanje) treba izbegavati ili svesti na minimum tokom terapije lekom ESBRIET. Pacijentima treba naložiti da svakodnevno koriste sredstva sa zaštitnim faktorom, da nose odeću koja ih štiti od izloženosti suncu i da izbegavaju druge lekove za koje se zna da izazivaju fotosenzitivnost. Pacijentima treba naložiti da svom lekaru prijave svaku pojavu simptoma fotosenzitivne reakcije ili osipa. Ozbiljne fotosenzitivne reakcije nisu česte. U slučaju blage do teške fotosenzitivne reakcije ili osipa može biti potrebno prilagođavanje doze ili privremeni prekid terapije (videti odeljak Doziranje i način primene).

### Angioedem

Nakon stavljanja leka ESBRIET u promet primećena je pojava angioedema (ponekad ozbiljnog) poput oticanja lica, usana odnosno jezika koja mogu biti povezana sa otežanim disanjem ili vizingom (šištanjem). Stoga pacijenti kod kojih se jave znaci ili simptomi angioedema nakon primene leka ESBRIET odmah moraju prekinuti terapiju. Pacijenti sa angioedemom zbrinjavaju se u skladu sa standardom zdravstvene nege. Lek ESBRIET se ne sme koristiti kod pacijenata sa anamnezom angioedema zbog primene leka ESBRIET (videti odeljak Kontraindikacije).

### Vrtoglavica

Kod pacijenata koji su uzimali lek ESBRIET zabeležena je vrtoglavica. Stoga bi pacijenti trebalo da znaju kako reaguju na lek pre nego što započnu aktivnosti koje zahtevaju koncentraciju ili koordinaciju pokreta (videti odeljak Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama). U kliničkim ispitivanjima, vrtoglavica se javila samo jednom kod većine pacijenata i u većini slučajeva je prolazila sama od sebe, sa medijanom dužine trajanja od 22 dana. Ako vrtoglavica ne prođe sama od sebe ili ako se pogorša, potrebno je prilagoditi dozu ili čak prekinuti terapiju lekom ESBRIET.

### Umor

Kod pacijenata koji su uzimali lek ESBRIET zabeležen je umor. Stoga bi pacijenti trebalo da znaju kako reaguju na lek pre nego što započnu aktivnosti koje zahtevaju koncentraciju ili koordinaciju pokreta (videti odeljak Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama).

### Gubitak telesne mase

Gubitak telesne mase zabeležen je kod pacijenata koji su lečeni lekom ESBRIET (videti odeljak Neželjena dejstva). Potrebno je da lekari prate telesnu masu pacijenta i, ako je gubitak telesne mase klinički značajan, pacijente je potrebno podstaći na povećani unos kalorija.

## **Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Oko 70–80% pirfenidona metaboliše se pomoću CYP1A2, uz manji doprinos drugih CYP izoenzima, uključujući CYP2C9, 2C19, 2D6 i 2E1.

Konzumiranje soka od grejpfruta povezano je sa inhibicijom CYP1A2 i stoga ga treba izbegavati tokom lečenja pirfenidonom.

### Fluvoksamin i inhibitori CYP1A2

Tokom faze 1 ispitivanja, istovremena primena leka ESBRIET i fluvoksamina (snažnog inhibitora CYP1A2, sa inhibirajućim efektom na druge CYP izoenzime [CYP2C9, 2C19 i 2D6]) rezultirala je četverostrukim porastom izloženosti pirfenidonu kod nepušača.

Lek ESBRIET je kontraindikovano kod pacijenata koji istovremeno koriste fluvoksamin (videti odeljak Kontraindikacije). Sa uzimanjem fluvoksamina treba prekinuti pre započinjanja terapije lekom ESBRIET i izbegavati njegovu primenu tokom terapije lekom ESBRIET zbog sniženog klirensa pirfenidona. Tokom terapije pirfenidonom treba izbegavati druge lekove koji inhibiraju CYP1A2 i jedan ili više drugih izoenzima CYP uključenih u metabolizam pirfenidona (npr. CYP2C9, 2C19 i 2D6).

*In vitro* i *in vivo* ekstrapolacije ukazuju da snažni i selektivni CYP1A2 inhibitori (npr. enoksacin) mogu da povećaju izlaganje pirfenidonu približno 2 do 4 puta. Ako je istovremena upotreba leka ESBRIET sa snažnim i selektivnim CYP1A2 inhibitorima neizbežna, dozu leka ESBRIET potrebno je smanjiti na 801 mg dnevno (267 mg tri puta dnevno). Pacijente treba pažljivo pratiti zbog pojave neželjenih reakcija povezanih sa terapijom lekom ESBRIET. Ako je potrebno, primenu leka ESBRIET treba prekinuti (videti odeljke Doziranje i način primene i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Istovremena primena leka ESBRIET sa 750 mg ciprofloksacina (umereni CYP1A2 inhibitor) povećala je izloženost pirfenidonu za 81%. Ako je neizbežna primena ciprofloksacina u dozi od 750 mg dvaput dnevno, doza leka ESBRIET mora se sniziti na 1602 mg dnevno (534 mg tri puta dnevno). ESBRIET se mora primenjivati oprezno kada se ciprofloksacin primenjuje u dozi od 250 mg ili 500 mg jednom ili dva puta dnevno.

Lek ESBRIET se mora primenjivati oprezno kod pacijenata koji su na terapiji drugim umerenim inhibitorima CYP1A2 (npr. amjodaron, propafenon).

Potreban je poseban oprez ako se istovremeno sa inhibitorima CYP1A2 koriste snažni inhibitori jednog ili više drugih izoenzima CYP uključenih u metabolizam pirfenidona, kao što su CYP2C9 (npr. amjodaron, flukonazol), 2C19 (npr. hloramfenikol) i 2D6 (npr. fluoksetin, paroksetin).

### Pušenje cigareta i induktori CYP1A2

U fazi 1 ispitivanja interakcija procenjivao se efekat pušenja (induktor CYP1A2) na farmakokinetiku pirfenidona. Izloženost pirfenidonu kod pušača iznosila je 50% izloženosti uočene kod nepušača. Pušenje ima sposobnost indukcije enzima jetre i time povećava klirens leka i smanjuje izloženost. Istovremena upotreba snažnih induktora CYP1A2, uključujući pušenje, treba izbegavati tokom terapije lekom ESBRIET, na osnovu zapaženog odnosa pušenja cigareta i potencijalne indukcije CYP1A2. Pacijente treba podstaći da prestanu da koriste jake induktore CYP1A2 i da prestanu da puše pre i za vreme terapije pirfenidonom.

U slučaju umerenih induktora CYP1A2 (npr. omeprazol), istovremena upotreba može teoretski imati za posledicu smanjenje koncentracije pirfenidona u plazmi.

Istovremena primena lekova koji deluju kao potencijalni induktori CYP1A2 i drugih izoenzima CYP uključenih u metabolizam pirfenidona (npr. rifampicin) može imati za posledicu značajno smanjenje koncentracije pirfenidona u plazmi. Ove lekove treba izbegavati kad god je to moguće.

## **Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema podataka o primeni leka ESBRIET kod trudnica.

Kod životinja pirfenidon i/ili njegovi metaboliti prolaze kroz placentu i mogu se akumulirati u amnionskoj tečnosti.

U visokim dozama ( $\geq 1000$  mg/kg dnevno) kod pacova primećeno je produženje gestacije i smanjenje fetalne održivosti.

Kao mera predostrožnosti savetuje se izbegavanje primene leka ESBRIET tokom trudnoće.

### Dojenje

Nije poznato da li se pirfenidon ili njegovi metaboliti izlučuju u majčinom mleku kod ljudi. Postojeći farmakokinetički podaci o ispitivanjima na životinjama pokazuju da se pirfenidon odnosno njegovi metaboliti izlučuju u mleko i da se u njemu akumuliraju (videti odeljak 5.3 u Sažetku karakteristika leka). Rizik za dete koje se doji ne može se isključiti.

Mora se doneti odluka da li će se prekinuti dojenje ili terapija lekom ESBRIET, imajući pri tom na umu korist od dojenja za dete i korist od terapije lekom ESBRIET za majku.

### Plodnost

Tokom pretkliničkih ispitivanja nisu primećeni štetni efekti na plodnost (videti odeljak 5.3 u Sažetku karakteristika leka).

## **Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

ESBRIET može izazvati vrtoglavicu i umor koji mogu donekle uticati na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama, stoga je potrebno da pacijenti budu posebno oprezni kada upravljaju vozilima ili rukuju mašinama ukoliko se kod njih jave ovi simptomi.

## **Neželjena dejstva**

### Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljene neželjene reakcije tokom kliničkog ispitivanja primene leka ESBRIET u dozi od 2403 mg dnevno u poređenju sa placeboom bile su mučnina (32,4% prema 12,2%), osip (26,2% prema 7,7%), dijareja (18,8% prema 14,4%), umor (18,5% prema 10,4%), dispepsija (16,1% prema 5,0%), anoreksija (11,4% prema 3,5%), glavobolja (10,1% prema 7,7%) i fotosenzitivna reakcija (9,3% prema 1,1%).

### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Bezbednost leka ESBRIET procenjavana je u kliničkim ispitivanjima koja su obuhvatila 1650 dobrovoljaca i pacijenata. U otvorenim studijama ispitivano je preko 170 pacijenata u periodu od više od pet godina, a neki i do 10 godina.

U tabeli 1 prikazane su neželjene reakcije prijavljene sa učestalošću od  $\geq 2\%$  kod 623 pacijenta koji su primali lek ESBRIET u preporučenoj dozi od 2403 mg dnevno tokom treće faze tri pivotalne studije. Neželjene reakcije nakon stavljanja leka u promet takođe su navedene u tabeli 1. Neželjene reakcije su navedene prema klasi sistema organa (*System Organ Class (SOC)*) i u okviru svake grupe po učestalosti [veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ )] neželjene reakcije su navedene prema opadajućem stepenu ozbiljnosti.

<b>Tabela 1 Neželjene reakcije prema klasifikaciji SOC i MedDRA učestalosti</b>	
<b>Infekcije i infestacije</b>	
Često	Infekcije gornjeg respiratornog trakta; infekcije urinarnog trakta
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	
Retko	Agranulocitoza <sup>1</sup>
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>	
Povremeno	Angioedem <sup>1</sup>
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>	
Veoma često	Anoreksija
Često	Smanjena telesna masa, smanjen apetit
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
Često	Insomnija
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	
Veoma često	Glavobolja
Često	Vrtoglavica; somnolencija; disgeuzija; letargija
<b>Vaskularni poremećaji</b>	
Često	Napadi vrućine
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	
Često	Dispneja; kašalj; produktivni kašalj
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	
Veoma često	Dispepsija; mučnina; dijareja
Često	Gastroezofagealna refluksna bolest; povraćanje; abdominalna distenzija; nelagodan osećaj u trbuhu; bolovi u trbuhu; bolovi u gornjem trbuhu; neprijatan osećaj u želucu; gastritis; konstipacija; flatulencija
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	
Često	Povećana vrednost ALT; povećana vrednost AST; povećana vrednost gama-glutamil-transferaza
Retko	Povećana koncentracija ukupnog serumskog bilirubina u kombinaciji sa povećanim vrednostima ALT i AST <sup>1</sup>
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Veoma često	Fotosenzitivna reakcija; osip
Često	Pruritus; eritem; suva koža; eritematozni osip; makulozni osip; pruritički osip
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema, i vezivnog tkiva</b>	
Često	Mijalgija; artralgiya
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	
Veoma često	Umor
Često	Astenija; bol u grudima koji nije srčanog porekla
<b>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>	
Često	Opekotine od sunca

1. Ustanovljeno u praćenju nakon stavljanja leka u promet

## Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **Preoziranje**

Klinička iskustva sa preoziranjem su ograničena. Višestruke doze pirfenidona do ukupne doze od 4806 mg dnevno primenjivane su u obliku šest kapsula od 267 mg tri puta dnevno zdravim dobrovoljcima, uz postupno povećanje doze tokom 12 dana. Neželjene reakcije su bile blage, prolazne i sastojale su se od najčešće prijavljivanih neželjenih reakcija za pirfenidon.

U slučaju sumnje na preoziranje, potrebno je osigurati dodatnu medicinsku negu uključujući praćenje vitalnih znakova i pažljivo posmatranje kliničkog stanja pacijenta.

## **Lista pomoćnih supstanci**

### tableta 267 mg Jezgro tablete

celuloza, mikrokristalna  
kroskarmeloza-natrijum  
povidon K30  
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijum-stearat

### Film tablete *Opadry® II Yellow 85F220022*

polivinilalkohol  
titan-dioksid (E171)  
makrogol 3350  
talk  
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)

### tableta 801 mg Jezgro tablete

celuloza, mikrokristalna  
kroskarmeloza-natrijum  
povidon K30  
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijum-stearat

### Film tablete

*Opadry® II Purple 85F200005*

polivinilalkohol  
titan-dioksid (E171)  
makrogol 3350  
talk  
gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)  
gvožđe(III)-oksid, crni (E172)

### **Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **Rok upotrebe**

2 godine.

### **Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 30°C.

### **Priroda i sadržaj pakovanja**

Boca od polietilena visoke gustine (HDPE) sa plastičnim sigurnosnim zatvaračem za decu.

### Veličine pakovanja

*film tablete od 267 mg*

1 boca sadrži 90 film tableta

*film tablete od 801 mg*

1 boca sadrži 90 film tableta

### **Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.