



# Praktyczne informacje dotyczące leku Esbriet®

BROSZURA DLA LEKARZY I PIEŁĘGNIAREK



Dr n. med. Małgorzata Sobiecka  
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie



# PRAKTYCZNE INFORMACJE DOTYCZĄCE LEKU ESBRIET®

- Istotne informacje przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Esbriet® .....3
  - Farmakokinetyka leku Esbriet® i interakcje z innymi lekami ..... 4
  - Przeciwwskazania i środki ostrożności ..... 6
  - Schemat dawkowania..... 7
- Działania niepożądane i metody radzenia sobie z nimi.....8
  - Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego ..... 9
  - Zmiany skórne..... 10
  - Zaburzenia czynności wątroby ..... 13
  - Objawy ogólne..... 15
- Wznowienie leczenia po czasowej przerwie w przyjmowaniu pirfenidonu..... 16

Przed rozpoczęciem leczenia idiopatycznego włóknienia płuc produktem leczniczym Esbriet® (substancja czynna – pirfenidon) istotne jest ustalenie wszystkich możliwych przeciwwskazań do takiej terapii (uczulenia, stosowane przez chorego leki, inne ciężkie choroby, np. wątroby czy nerek) oraz omówienie z chorym możliwych działań niepożądanych (efektów ubocznych) i sposobów radzenia sobie z nimi.

Broszura przygotowana na podstawie aktualnej ChPL  
leku Esbriet® z dnia 9.01.2020 r.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się  
na stronie internetowej Roche Polska:

[https://www.roche.pl/content/dam/rochexx/roche-pl/roche\\_poland\\_rwd/pl\\_PL/documents/SmPC/esbriet\\_tabletki.pdf](https://www.roche.pl/content/dam/rochexx/roche-pl/roche_poland_rwd/pl_PL/documents/SmPC/esbriet_tabletki.pdf)

# ISTOTNE INFORMACJE PRZED ROZPOCZĘCIEM LECZENIA PRODUKTEM LECZNICZYM ESBRIET®

Esbriet® jest lekiem o działaniu przeciwzapalnym i przeciwwłóknieniowym. Występuje w postaci tabletek przyjmowanych doustnie. Podawanie leku z pokarmem zmniejsza szybkość jego wchłaniania oraz maksymalne stężenie w surowicy, jednak z uwagi na zmniejszoną częstość występowania działań niepożądanych (nudności i zawrotów głowy) u osób, które zażywały lek z pokarmem – w porównaniu do będących na czczo – zaleca się przyjmowanie leku pod koniec posiłku lub po posiłku, aby poprawić tolerancję leczenia.

## Farmakokinetyka leku Esbriet® i interakcje z innymi lekami

Lek metabolizowany jest w organizmie człowieka przez białka enzymatyczne należące do izoenzymów cytochromu P450 (CYP450). W przybliżeniu 70–80% pirfenidonu jest metabolizowane przez izoenzym CYP1A2, a w mniejszym stopniu przez inne izoenzymy CYP, takie jak CYP2C9, 2C19, 2D6 i 2E1.

Znajomość szlaków metabolicznych leku jest istotna z uwagi na interakcje z innymi przyjmowanymi przez chorego lekami lub produktami, które mogą silnie hamować lub indukować izoenzymy CYP uczestniczące w metabolizmie pirfenidonu.

Blokowanie działania izoenzymów CYP może spowodować zwiększenie stężenia pirfenidonu w surowicy, a tym samym może prowadzić do toksycznego działania leku – lub przeciwnie: w przypadku indukowania tych izoenzymów dochodzi do zmniejszenia stężenia leku w surowicy, co jest przyczyną jego zmniejszonej skuteczności.

Produktem spożywczym silnie hamującym izoenzym CYP1A2 jest sok grejpfrowy, zatem należy go unikać w czasie leczenia pirfenidonem.

Do leków – silnych inhibitorów izoenzymu CYP1A2 należy fluwoksamina (lek podawany w leczeniu depresji), której stosowanie razem z produktem Esbriet® jest przeciwwskazane. Do innych leków, będących silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami jednego lub kilku izoenzymów CYP, metabolizujących pirfenidon należą:

- antybiotyki – enoksacyna, ciprofloksacyna (w dawce 750 mg),
- leki stosowane w kardiologii – amiodaron, propafenon,
- lek przeciwgrzybiczy – flukonazol,
- antybiotyk – chloramfenikol,
- leki stosowane w leczeniu depresji – fluoksetyna, paroksetyna.

W czasie leczenia produktem Esbriet® należy unikać ww. leków, a gdy jest to niemożliwe, należy zmniejszyć dawkę leku Esbriet® zgodnie z ChPL, jak też ściśle monitorować pacjenta pod kątem działań niepożądanych.

Z kolei umiarkowanie silne induktory izoenzymu CYP1A2 – takie jak omeprazol czy rifampicyna – oraz palenie papierosów powodują zmniejszenie stężenia pirfenidonu w surowicy, przez co wpływają na zmniejszenie skuteczności leczenia produktem Esbriet®.

Pirfenidon wydalany jest głównie w postaci nieaktywnego metabolitu i mniej niż 1% przez nerki z moczem w postaci niezmienionej.

## Przeciwwskazania i środki ostrożności

Przed zastosowaniem produktu Esbriet® konieczne jest wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych (morfologia, próby wątrobowe – AspAT, AlAT, bilirubina, stężenie i klirens kreatyniny) w celu oceny czynności wątroby i nerek.

Leczenie produktem Esbriet® jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką lub krańcową niewydolnością wątroby, jak też w przypadku ciężkiej niewydolności nerek definiowanej jako obniżenie klirensu kreatyniny  $< 30$  ml/min.

W czasie leczenia produktem Esbriet® rzadko obserwowano występowanie obrzęku naczynioruchowego (niekiedy ciężkiego) z objawami takimi, jak: obrzęk twarzy, warg i/lub języka, trudności w oddychaniu lub świszczący oddech. W tych przypadkach zalecane jest natychmiastowe przerwanie leczenia i niestosowanie leku w przyszłości.



### LECZENIE PRODUKTEM ESBRIET® JEST ZATEM PRZECIWSKAZANE:

- W przypadku uczulenia na pirfenidon;
- Jeśli w przeszłości u pacjenta podczas stosowania pirfenidonu wystąpił obrzęk naczynioruchowy (twarzy, warg, języka, możliwe trudności w oddychaniu lub świszczący oddech);
- W czasie stosowania leku fluwoksamina;
- W przypadku ciężkiej lub schyłkowej niewydolności wątroby;
- W przypadku ciężkiej (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min) lub schyłkowej niewydolności nerek wymagającej dializoterapii.












## Schemat dawkowania

Leczenie produktem Esbriet® zaczynamy wg określonego schematu zwiększania dawki:

- przez pierwsze 7 dni pacjent przyjmuje razem z pokarmem lek w dawce 267 mg 3 × na dobę (łącznie 801 mg/dobę);
- od dnia 8. do 14. zwiększa się dawkę leku do 534 mg przyjmowanego razem z pokarmem 3 × na dobę (łącznie 1602 mg/dobę);
- od dnia 15. należy przyjmować (z pokarmem) lek w dawce podtrzymującej 801 mg 3 × na dobę (łącznie 2403 mg/dobę) [Tabela 1].

Tabela 1. Schemat zwiększania dawki pirfenidonu na początku leczenia

DZIEŃ	ŚNIADANIE	OBIAD	KOLACJA
1–7 (801 mg/d)	1 × 	1 × 	1 × 
8–14 (1602 mg/d)	2 × 	2 × 	2 × 
15+ (2403 mg/d)	3 × 	3 × 	3 × 

W przypadku występowania złej tolerancji leku można zmodyfikować podany schemat i wydłużyć okres osiągnięcia dawki podtrzymującej do 28 dni (dawkę zwiększamy wówczas co 14 dni) i dawkę docelową chory zaczyna przyjmować od 29. dnia leczenia<sup>1</sup>.

Tabletki produktu Esbriet® należy połykać w całości, w czasie lub po posiłku, popijając wodą w celu zminimalizowania ryzyka działań niepożądanych, takich jak nudności czy zawroty głowy.

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE I METODY RADZENIA SOBIE Z NIMI

Esbriet<sup>®</sup>, jak każdy lek, może powodować działania niepożądane, chociaż nie u wszystkich chorych one wystąpią. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w czasie leczenia produktem Esbriet<sup>®</sup> są zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, biegunka, niestrawność, utrata apetytu, wymioty), zmiany skórne (wysypki, świąd skóry, reakcje nadwrażliwości na światło) oraz zmęczenie.

W czasie leczenia produktem Esbriet<sup>®</sup> może także wystąpić uszkodzenie wątroby objawiające się wzrostem aktywności aminotransferaz oraz stężenia bilirubiny. Dlatego konieczne jest monitorowanie tych parametrów laboratoryjnych w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia co miesiąc, a następnie co 3 miesiące.

Należy poinformować pacjenta, że w przypadku zaobserwowania żółtego zabarwienia oczu lub skóry, ciemnego moczu, poboлевania w prawym podżebrzu należy przerwać stosowanie leku Esbriet<sup>®</sup> i zgłosić się do lekarza.

## Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego

Wykazano, że pirfenidon opóźnia opróżnianie żołądka i zmniejsza pasaż jelita cienkiego. Dzieje się tak niezależnie od sposobu podania (doustnie czy pozajelitowo), a odzwierciedla się w działaniach niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Podawanie pirfenidonu na czczo wiąże się z częstszym występowaniem działań niepożądanych, takich jak nudności i zawroty głowy, stąd zaleca się przyjmowanie leku w czasie posiłku lub po posiłku. Ważne jest także regularne spożywanie odpowiednich jakościowo posiłków w celu zmniejszenia częstości objawów ze strony przewodu pokarmowego, które występują nawet u co trzeciego leczonego pacjenta. Pomimo że objawy ze strony przewodu pokarmowego występują często, to na ogół mają przebieg łagodny do umiarkowanego, są przemijające, a ich częstość i intensywność zmniejszają się w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia.

W przypadku wystąpienia objawów ze strony przewodu pokarmowego, pomimo przyjmowania leku w czasie regularnie spożywanych odpowiednich posiłków, zalecanym sposobem postępowania jest zmniejszenie dawki leku do 267 mg lub 534 mg przyjmowanych  $3 \times$  dziennie – lub czasowe przerwanie leczenia. Po ustąpieniu objawów stopniowo powraca się do dawki docelowej, przy czym możliwe jest wydłużenie okresu zwiększania dawki z 2 do 4 tygodni. Korzystny wpływ na objawy ze strony przewodu pokarmowego może mieć zastosowanie leków prokinetycznych (metoklopramid, domperidon, itopryd lub cisapryd) i/lub inhibitorów pompy protonowej (innych niż omeprazol)<sup>2</sup>.

## Zmiany skórne

Zmiany skórne związane z leczeniem produktem leczniczym Esbriet® objawiają się w formie wysypki rumieniowej (z obrzękiem lub bez) lub przypominającej oparzenie słoneczne z nadwrażliwości na promienie ultrafioletowe UVA/UVB. Wysypka występuje na odkrytych i ekspozowanych na światło słoneczne częściach ciała.

Ponadto zmiany skórne mogą być także związane z uczuleniem na pifrenidon lub substancje pomocnicze wchodzące w skład produktu leczniczego Esbriet®.

Zmiany alergiczne występują rzadziej niż wysypki skórne związane z reakcją nadwrażliwości na światło słoneczne. Alergiczne wykwity skórne są niezależne od dawki leku i jego stężenia w surowicy, a zmiany skórne obejmują różne części ciała, nie tylko miejsca ekspozowane na promienie słoneczne. W przypadku wystąpienia zmian alergicznych należy zakończyć leczenie produktem leczniczym Esbriet®.

Reakcja nadwrażliwości na światło słoneczne w wyniku leczenia produktem Esbriet® wynika ze zdolności pifrenidonu do absorpcji w skórze promieni ultrafioletowych – zarówno A, jak i B (UVA i UVB). Zmiany występują na odsłoniętych częściach ciała jak twarz, uszy, szyja, dekolt, dłonie oraz zależą od stopnia ekspozycji na słońce i od stężenia leku w surowicy.

Należy pamiętać, że zmiany mogą pojawić się także w czasie pochmurnej pogody oraz w czasie jazdy samochodem (promienie UVA/UVB przenikają przez chmury i szyby), jak też w wyniku ekspozycji na intensywne sztuczne światło, np. emitowane przez energooszczędne lampy fluorescencyjne.

Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia zmian skórnych związanych z reakcją fototoksyczną, należy unikać ekspozycji na światło słoneczne, zwłaszcza kilka godzin po przyjęciu pifrenidonu oraz w czasie największego nasłonecznienia.

Ponadto trzeba pamiętać o tym, że promienie UV przenikają przez chmury, szyby i ubranie. W przypadku braku możliwości unikania ekspozycji w czasie maksymalnego nasłonecznienia, można rozważyć czasowe zmniejszenie dawki leku przyjmowanej w środku dnia.

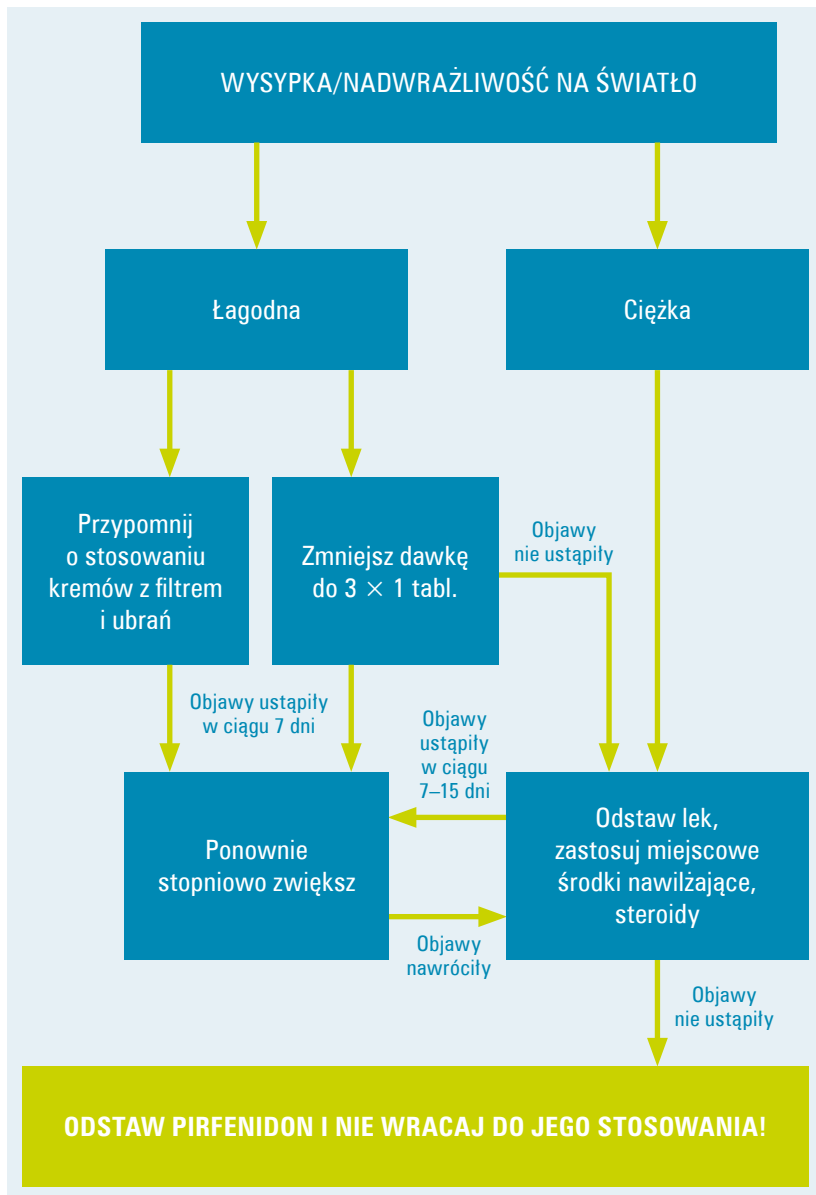
Zalecana jest także ochrona skóry przez odpowiednie ubranie (kapełusz, rękawiczki, okulary słoneczne, długie rękawy, spodnie) oraz stosowanie na odsłonięte części ciała kremu z filtrem UVA/UVB o faktorze minimum SPF50+. Nakładanie kremu z filtrem UVA/UVB należy powtarzać kilkakrotnie w ciągu dnia.

W przypadku wystąpienia zmian skórnych – łagodnych do umiarkowanych, związanych z nadwrażliwością na światło słoneczne (zmiany powierzchowne jak bolesny rumień, łuszczenie skóry, ale bez obrzęku, wysięku czy pęcherzy) – zalecane jest czasowe, na 7 dni, zmniejszenie dawki pirfenidonu do  $3 \times 267$  mg lub do czasu ustąpienia zmian. Jeśli wysypka utrzymuje się – pomimo redukcji dawki pirfenidonu – dłużej niż 7 dni, zalecane jest czasowe przerwanie leczenia na 15 dni. Po ustąpieniu zmian skórnych można na nowo rozpocząć leczenie pirfenidonem w stopniowo wzrastających dawkach, wg wstępnego schematu, lub wydłużonego do 4 tygodni.

Chorzy, u których wystąpiły zmiany skórne o ciężkim nasileniu (rumień i obrzęk z wysiękiem, nadżerkami i pęcherzami) na ekspozowanych na słońce częściach ciała (tj. zmiany niezwiązane z alergią), powinni czasowo przerwać leczenie pirfenidonem i zasięgnąć porady lekarskiej (włącznie z konsultacją dermatologa) w celu wdrożenia leczenia miejscowego/ogólnego zmian skórnych (Rysunek 1).

Należy pamiętać także o tym, że inne leki, takie jak antybiotyki z grupy tetracyklin (np. doksycyklina), mogą spowodować większą wrażliwość na światło słoneczne<sup>3</sup> i wskazane jest ich unikanie w czasie leczenia pirfenidonem.

Rysunek 1. Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na słońce



## Zaburzenia czynności wątroby

W czasie leczenia pirfenidonem może wystąpić zwiększenie aktywności aminotransferaz i bilirubiny (transaminazy alaninowej – AIAT i transaminazy asparaginianowej – AspAT) u około 3,7% chorych.

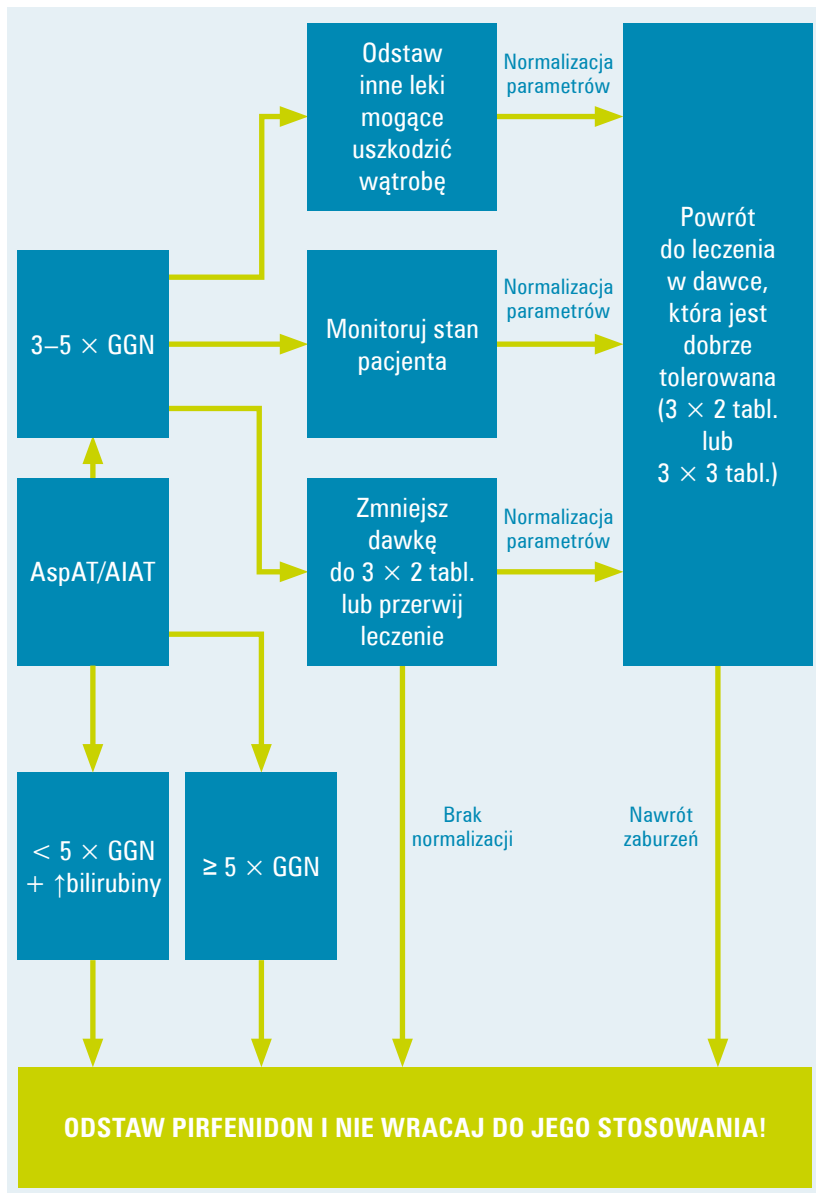
W celu bezpiecznego leczenia chorych produktem Esbriet® zaleca się wykonanie badań laboratoryjnych oceniających czynność wątroby (AIAT, AspAT, bilirubina) przed rozpoczęciem leczenia, a po rozpoczęciu terapii co miesiąc przez pierwsze 6 miesięcy, a następnie co 3 miesiące.

W przypadku znacznego wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych, tj.  $3 \times$  powyżej górnej granicy normy (GGN), ale poniżej  $5 \times$  GGN, należy dawkę leku zmniejszyć lub czasowo wstrzymać leczenie do czasu normalizacji wyników laboratoryjnych.

W każdym przypadku należy także wykluczyć inne przyczyny wzrostu aktywności aminotransferaz, jak inne leki czy choroby. Jeśli razem ze wzrostem aktywności aminotransferaz poniżej  $5 \times$  GGN dojdzie do klinicznych objawów hiperbilirubinemii, należy zakończyć leczenie pirfenidonem.

Podobnie w przypadku zwiększenia aktywności aminotransferaz  $5 \times$  powyżej GGN – z lub bez hiperbilirubinemii – należy przerwać leczenie produktem Esbriet® i nie powracać do niego w przyszłości (Rysunek 2).

Rysunek 2. Postępowanie w przypadku podwyższenia parametrów wątrobowych





## Objawy ogólne

Stosunkowo często lek Esbriet® może wywoływać zawroty głowy i zmęczenie, które występują w ciągu kilku pierwszych tygodni terapii. Należy zatem zachować ostrożność podczas wykonywania czynności wymagających czujności i koordynacji.

Ostabilenie apetytu u niektórych chorych może prowadzić do tracenia wagi, dlatego zalecane jest monitorowanie masy ciała pacjentów leczonych produktem Esbriet®, a w razie chudnięcia zwiększenie kaloryczności posiłków.

## WZNOWIENIE LECZENIA PO CZASOWEJ PRZERWIE W PRZYJMOWANIU PIRFENIDONU

W przypadku przerwy w leczeniu pirfenidonem – wynoszącej 14 lub więcej dni – terapię należy rozpocząć wg schematu stosowanego na początku leczenia, stopniowo zwiększając dawkę leku w ciągu 2 tygodni.

Można też, aby zmniejszyć ryzyko powrotu objawów niepożądanych, wydłużyć okres zwiększania dawki do 4 tygodni. Jeśli leczenie pirfenidonem zostało przerwane na mniej niż 14 dni, zaczynamy terapię od dawki ostatnio stosowanej przed przerwą<sup>1</sup>.

## Dodatkowe referencje

1. Lancaster L.H., de Andrade J., Zibrak J.D. et al., *Pirfenidone safety and adverse event management in idiopathic pulmonary fibrosis*, „Eur Respir Rev” 2017; 26, s. 170057.
2. Margaritopoulos G.A., Vasarmidi E., Antoniou K.M., *Pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: an evidence-based review of its place in therapy*, „Core Evidence” 2016; 11, s. 11–22.
3. Neumann-Podczaska A., Kropińska S., Trzmiel T., Pawla-czyk M., *Stosowanie leków fototoksycznych i fotoalergicznyc h a fotoprotekcja u osób starszych*, „Farmacja Współczesna” 2017; 10, s. 203–210.



Roche Polska Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 39B, 02-672 Warszawa  
tel.: 22 345 18 88, fax: 22 345 18 74  
[www.roche.pl](http://www.roche.pl)