

Product Name	Esbriet
Active substance	Pirfenidon
Indication and conditions of use	<p>Esbriet is indicated in adults for the treatment of mild to moderate idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).          Treatment with Esbriet should be initiated and monitored by a specialist with experience in the diagnosis and treatment of IPF</p> <p>Posology</p> <p>Adults</p> <p>The recommended maintenance daily dose of Esbriet is 801mg three times a day with food for a total of 2403 mg/day.</p> <p>Doses above 2403 mg/day are not recommended for any patient (see section 4.9).</p> <p>Patients who miss 14 consecutive days or more of Esbriet treatment should re-initiate therapy by undergoing the initial 2week titration regimen up to the recommended daily dose.</p> <p>For treatment interruption of less than 14 consecutive days, the dose can be resumed at the previous recommended daily dose without titration.</p>

Conditions, delays and further rules for participation of patients

Inclusion criteria:

- Patients who were included in the pirfenidon MA39189 study protocol (NCT03099187 – EudraCT nr 2016-002744-17) “ A MULTICENTER, INTERNATIONAL, DOUBLEBLIND, TWO-ARM, RANDOMIZED, PLACEBOCONTROLLED PHASE II TRIAL OF PIRFENIDONE IN PATIENTS WITH UNCLASSIFIABLE PROGRESSIVE FIBROSING ILD”
- And who still need pirfenidone treatment in the opinion of the treating physician after the study has ended
- The patient is not eligible for a clinical trial running with pirfenidone and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program.
- The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues.

Exclusion criteria:

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients
- Concomitant use of fluvoxamine
- Pregnancy
- Severe hepatic impairment or end stage liver disease
- Severe renal impairment (CrCl<30ml/min) or end stage renal disease requiring dialysis
- Liver function test elevations that require discontinuation
- Angioedema
- Lung transplantation: Patients who undergo lung transplantation during the inclusion in the program will be discontinued at the time of hospitalization for transplantation..

At the moment the patients end the study protocol MA39189 and if the treating physician estimates the patient can still benefit from pirfenidon treatment, they can enter the medical need program.

Procedure and Timelines:

Esbriet will only be made available after approval by appropriate Roche staff of a request for a particular patient submitted by the treating physician. The initiation and conduct of the treatment with Esbriet for a particular patient will fall under the full and only responsibility of the treating physician. After approval of the physician’s request, nv Roche sa will send the medication to the hospital pharmacy.

- In chronological order:
  - After the physician has submitted a request in the Roche ProPatient application.
  - The Roche responsible Medical team evaluates the submission:
    - If it is not valid, the physician will be contacted by the Roche responsible medical team within 48 hours.

- If it is valid, the responsible Roche physician gives a positive advice on the admissibility of the patient within 48 hours. Esbriet will be delivered to the pharmacy of the hospital within 5 working days (covering a treatment period of 3 months).
  - After the pharmacy of the hospital has received the medication, the pharmacist will follow the hospital specific procedures to deliver the medications to the physician.

<p>Duration of the program</p>	<p>Pirfenidone will be provided free of charge by Roche on an individual patient basis following the criteria stated in this program from February 2019 when the first patient will leave the study MA39189 until the product will be commercially available in Belgium in the envisaged indication or until, in the clinical judgement of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, whichever is sooner.</p> <p>New findings in regard to the benefit &amp; risk assessment can lead to termination of the program.</p> <p>On 19 May 2021, Roche Registration GmbH withdrew its application for the use of Esbriet in the treatment of patients with unclassifiable interstitial lung disease.</p> <p>Thus, the program remains open for the patients already included and treated in this program but no new patient can be included.</p>
<p>Conditions of distribution</p>	<p>Patients will have access to the medicinal product only at the hospital where the prescribing physician is working. The drugs will be delivered to the hospital pharmacy of the requesting physician after approval of initial request or request for resupply.</p>
<p>Responsible of the program</p>	<p>nv Roche sa Dantestraat 75 Rue Dante Brussels 1070 Bruxelles Tel: +32.2.525.82.11 Fax: +32.2.525.84.66</p> <p>Dr Nizar Sebti <a href="mailto:nizar.sebti@roche.com">nizar.sebti@roche.com</a> Tel : +32.2.525.83.30</p> <p>Contact person : Cassandre Lecomte <a href="mailto:cassandre.lecomte@roche.com">cassandre.lecomte@roche.com</a> Tel: +32 489 72 11 51</p>
<p>Modalities for the disposal</p>	<p>Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements: any unused medication needs to be destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the Medical Need Program. Destruction of the unused medication needs to be recorded in the Roche ProPatient system on the website <a href="http://www.roche.pro.be">www.roche.pro.be</a>. The medication delivered for an individual patient request in the context of the Medical Need Program can only be used for that particular patient</p>

The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions

The treating physician should be immediately informed if the patient should experience any adverse events. The treating physician will then decide whether or not to continue with the treatment or whether concomitant therapy is needed.

Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse reactions during clinical study experience with Esbriet at a dose of 2,403 mg/day compared to placebo, respectively, were nausea (32.4% versus 12.2%), rash (26.2% versus 7.7%), diarrhoea (18.8% versus 14.4%), fatigue (18.5% versus 10.4%), dyspepsia (16.1% versus 5.0%), decreased appetite (20.7% vs 8.0%), headache (10.1% versus 7.7%), and photosensitivity reaction (9.3% versus 1.1%).

Tabulated list of adverse reactions

The safety of Esbriet has been evaluated in clinical studies including 1,650 volunteers and patients. More than 170 patients have been investigated in open studies for more than five years and some for up to 10 years.

Table 1 shows the adverse reactions reported at a frequency of  $\geq 2\%$  in 623 patients receiving Esbriet at the recommended dose of 2,403 mg/day in three pooled pivotal Phase 3 studies. Adverse reactions from post-marketing experience are also listed in Table 1. Adverse reactions are listed by System Organ Class (SOC) and within each frequency grouping [Very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ )] the adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

<b>Table 1 Adverse reactions by SOC and MedDRA frequency</b>	
<b>Infections and infestations</b>	
Common	Upper respiratory tract infection; urinary tract infection
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	
Rare	Agranulocytosis <sup>1</sup>
<b>Immune system disorders</b>	
Uncommon	Angioedema <sup>1</sup>
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	
Very Common	Anorexia
Common	Weight decreased; decreased appetite

Uncommon	Hyponatraemia <sup>1</sup>
<b>Psychiatric disorders</b>	
Common	Insomnia
<b>Nervous system disorders</b>	
Very Common	Headache

	Common	Dizziness; somnolence; dysgeusia; lethargy
	<b>Vascular disorders</b>	
	Common	Hot flush
	<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	
	Common	Dyspnoea; cough; productive cough
	<b>Gastrointestinal disorders</b>	
	Very Common	Dyspepsia; nausea; diarrhoea
	Common	Gastroesophageal reflux disease; vomiting; abdominal distension; abdominal discomfort; abdominal pain; abdominal pain upper; stomach discomfort; gastritis; constipation; flatulence
	<b>Hepatobiliary disorders</b>	
	Common	ALT increased; AST increased; gamma glutamyl transferase increased
	Uncommon	Total serum bilirubin increased in combination with increases of ALT and AST <sup>1</sup> , Drug-induced liver injury <sup>2</sup>
	<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	
	Very Common	Photosensitivity reaction; rash
	Common	Pruritus; erythema; dry skin; rash erythematous; rash macular; rash pruritic
	Not Known	Stevens-Johnson syndrome <sup>1</sup> ; toxic epidermal necrolysis <sup>1</sup>
	<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	
	Common	Myalgia; arthralgia
	<b>General disorders and administration site conditions</b>	
	Very Common	Fatigue
	Common	Asthenia; non-cardiac chest pain
	<b>Injury poisoning and procedural complications</b>	
	Common	Sunburn
	<ol style="list-style-type: none"> <li>Identified through post-marketing surveillance</li> <li>Cases of severe drug-induced liver injury, including reports with fatal outcome have been identified through post-marketing surveillance (see section 4.3, 4.4 SmPC).</li> </ol>	

Nom du produit	Esbriet
Substance active	pirfénidone
Indications et conditions d'utilisation	<p>Le traitement par Esbriet doit être instauré et surveillé par des médecins spécialistes ayant une expérience du diagnostic et du traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique.</p> <p>Posologie</p> <p>Adultes</p> <p>La dose quotidienne d'entretien recommandée est de 801 mg 3 fois par jour avec un aliment, soit au total 2403 mg/jour.</p> <p>Des doses supérieures à 2403 mg/jour ne sont pas recommandées, quel que soit l'état clinique du patient.</p> <p>En cas d'interruption du traitement par Esbriet pendant 14 jours consécutifs ou plus, celui-ci sera repris en respectant une nouvelle phase d'ascension progressive de la dose selon le schéma préconisé lors de la mise en route initiale du traitement, en augmentant la dose progressivement par paliers successifs sur une période de 14 jours jusqu'à la dose quotidienne d'entretien recommandée.</p> <p>En cas d'interruption de moins de 14 jours consécutifs, le traitement peut être repris directement à la dose précédente quotidienne d'entretien, sans passer par une phase d'augmentation progressive de la dose.</p>

Conditions, retards et autres modalités de participation des patients

Critères d'inclusion :

- Patients inclus dans l'étude avec pirfénidone MA39189 (NCT03099187 – EudraCT nr 2016-002744-17) « UNE ETUDE MULTICENTRIQUE INTERNATIONALE, EN DOUBLE AVEUGLE , A DEUX BRAS, RANDOMISEE, CONTROLEE PAR PLACEBO DE PHASE II , DE PIRFENIDONE CHEZ LE PATIENT SOUFFRANT DE MALADIE PULMONAIRE INTERSTITIELLE PROGRESSIVE NON CLASSIFIABLE »
- Et qui dans l'opinion du médecin ont besoin de poursuivre leur traitement par pirfénidone après la fin de l'étude.
- Le patient n'est pas éligible pour une étude clinique en cours en Belgique avec la pirfénidone ou pour une étude clinique dans la même indication que celle de ce programme.
- Le patient ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés et disponibles sur le marché, conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et /ou d'innocuité.

Critères d'exclusion

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients
- Antécédent d'angio-œdème avec la pirfénidone
- Traitement concomitant par fluvoxamine
- Grossesse
- Insuffisance hépatique sévère ou en phase terminale
- Élévations des tests hépatiques qui nécessitent l'arrêt du traitement
- Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/mn) ou en phase terminale nécessitant une dialyse
- Transplantation pulmonaire : les patients qui doivent subir une transplantation pulmonaire durant l'inclusion dans ce programme, arrêteront le traitement par pirfénidone lorsqu'ils entrent à l'hôpital pour la transplantation

Lorsque les patients terminent le protocole de l'étude MA39189, et si le médecin en charge estime qu'ils ont toujours besoin de pirfénidone, ils peuvent intégrer le programme d'urgence médicale.

Procédure et échéances:

Esbriet sera mis à disposition qu'après approbation par le personnel compétent de Roche d'une demande soumise par le médecin traitant pour un patient particulier. L'initiation et la conduite du traitement par pirfénidone pour un patient particulier se fera sous la responsabilité totale et exclusive du médecin traitant. Après l'approbation de la demande du médecin, nv Roche sa enverra le médicament à la pharmacie de l'hôpital.

Par ordre chronologique :

- Après la soumission de la demande dans la plateforme RocheProPatient
- l'équipe médicale responsable de Roche évaluera la demande :
  - Si non valide, le médecin sera contacté par l'équipe Roche médical responsable endéans les 48 heures
  - Si valide, le médecin responsable chez Roche donnera un avis positif quant à l'admission du patient endéans les 48 heures. Esbriet sera livré à la pharmacie de l'hôpital endéans les 5 jours ouvrés (couvrant une période de traitement de 3 mois).



	<p>-Lorsque la pharmacie de l'hôpital réceptionnera le médicament, le pharmacien suivra la procédure spécifique de l'hôpital afin de faire parvenir le médicament au médecin.</p>
--	---

<p>Durée du programme</p>	<p>Esbriet sera livré gratuitement par Roche pour un patient individuel selon les critères définissant ce programme à partir de février 2019 quand le premier patient quittera l'étude MA39189 et jusqu'à ce que d'après le jugement clinique du médecin traitant, le patient ne bénéficie plus du traitement.</p> <p>Le 19 mai 2021, Roche Registration GmbH a retiré sa demande d'utilisation d'Esbriet dans le traitement des patients atteints de pneumopathie interstitielle inclassable.</p> <p>Ainsi, le programme restera ouvert pour les patients déjà inclus et traités dans ce programme mais aucun nouveau patient ne pourra être inclus.</p>
<p>Conditions de distribution</p>	<p>Les patients auront accès au médicament uniquement par l'intermédiaire de l'hôpital où exerce le médecin prescripteur. Le médicament sera fourni à la pharmacie de l'hôpital où exerce le médecin demandeur après approbation de sa demande initiale ou après une demande de prolongation.</p>
<p>Responsable du programme</p>	<p>nv Roche sa  Rue Dante 75  1070 Bruxelles  Tél : +32.2.525.82.11  Fax : +32.2.525.84.66</p> <p>Dr Nizar Sebti  nizar.sebti@roche.com  Tél. : +32.2.525.83.30</p> <p>Personne de contact  Cassandre Lecomte  cassandre.lecomte@roche.com  Tél: +32 489 72 11 51</p>
<p>Modalités de traitement des médicaments non-utilisés</p>	<p>Tout médicament inutilisé ou les déchets doivent être éliminés conformément aux exigences locales: tout médicament inutilisé doit être détruit dans un établissement approprié, sous la responsabilité du médecin prescripteur, dès que possible après que le patient ait cessé d'être inclus dans le programme MNP. La destruction des médicaments inutilisés doit être enregistrée dans le système Roche ProPatient sur le site www.roche.pro.be. Le médicament délivré pour une demande individuelle d'un patient dans le cadre du programme d'urgence médical ne peut être utilisé que pour ce patient.</p>

Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves inattendus

Le médecin doit être immédiatement prévenu si le patient présente des effets indésirables pendant le traitement. Le médecin devra prendre la décision concernant la poursuite du traitement ou les mesures nécessaires à prendre

#### Résumé du profil de sécurité

Les réactions indésirables les plus fréquemment observées pendant les études cliniques avec Esbriet à la dose de 2403 mg/jour, versus placebo, étaient respectivement les suivantes : nausées (32,4 % contre 12,2 %), éruption cutanée (26,2 % contre 7,7 %), diarrhées (18,8 % contre 14,4 %), fatigue (18,5 % contre 10,4 %), dyspepsie (16,1 % contre 5,0 %), perte d'appétit (20,7% contre 8,0%), anorexie (11,4 % contre 3,5 %), céphalées (10,1 % contre 7,7 %) et réaction de photosensibilisation (9,3 % contre 1,1 %).

#### Liste tabulée des effets indésirables

La sécurité d'Esbriet a été évaluée dans des études cliniques incluant 1650 patients et volontaires sains. Plus de 170 patients ont été suivis dans des études conduites en ouvert pendant plus de cinq ans, dont certains sur une période allant jusqu'à 10 ans.

Le tableau 1 présente les réactions indésirables rapportées à une fréquence  $\geq 2\%$  chez 623 patients ayant reçu Esbriet à la dose recommandée de 2403 mg/jour dans trois études pivots de phase 3 regroupées. Les réactions indésirables rapportées depuis la commercialisation figurent également dans le tableau 1. Les réactions indésirables sont énumérées par classes de systèmes d'organes (CSO) et pour chaque groupe de fréquences [Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ )], les réactions indésirables sont présentées par ordre décroissant de gravité.

<b>Tableau 1 Réactions indésirables par CSO et fréquences selon la convention MedDRA</b>	
<b>Infections et infestations</b>	
Fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures ; infection des voies urinaires
<b>Troubles hématologiques et du système lymphatique</b>	
Rare	Agranulocytose <sup>1</sup>
<b>Troubles du système immunitaire</b>	
Peu fréquent	Angio-œdème <sup>1</sup>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Très fréquent	Anorexie
Fréquent	Perte de poids ; perte d'appétit
<b>Troubles du système musculo-squelettique</b>	
Peu fréquent	Hyponatrémie <sup>1</sup>
<b>Affections psychiatriques</b>	
Fréquent	Insomnie

<b>Affections du système nerveux</b>	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Vertiges ; somnolence; dysgueusie ; état léthargique
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent	Bouffées de chaleur
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Fréquent	Dyspnée ; toux ; toux productive
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent	Dyspepsie ; nausées ; diarrhées
Fréquent	Reflux gastro-œsophagien ; vomissements ; distension abdominale ; gêne abdominale ; douleurs abdominales ; douleurs abdominales supérieures ; gêne gastrique ; gastrite ; constipation ; flatulence
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Fréquent	Augmentation de l'ALT ; augmentation de l'AST ; augmentation de la gamma-glutamyl-transférase
Peu fréquent	Augmentation de la bilirubine sérique totale associée à des augmentations des ALT et AST <sup>1</sup> ; lésions hépatiques d'origine médicamenteuse <sup>2</sup>
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Très fréquent	Réaction de photosensibilisation ; éruption cutanée
Fréquent	Prurit ; érythème ; sécheresse de la peau ; éruption érythémateuse ; éruption maculeuse ; éruption pruritique
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson <sup>1</sup> ; nécrolyse épidermique toxique <sup>1</sup>
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Fréquent	Myalgie ; arthralgie
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Très fréquent	Fatigue
Fréquent	Asthénie ; douleur non cardiaque dans la poitrine
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	
Fréquent	Coup de soleil
<p>1. Identifiée par la pharmacovigilance depuis la commercialisation</p> <p>2. Des cas de lésions hépatiques graves d'origine médicamenteuse, y compris des signalements dont l'issue était fatale, ont été rapportés en pharmacovigilance depuis la commercialisation (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP).</p>	

Productnaam	Esbriet
Actieve substantie	Pirfenidon
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Esbriet is geïndiceerd voor de behandeling van lichte tot matige idiopathische pulmonale fibrose (IPF) bij volwassenen.          Behandeling met Esbriet dient te worden ingesteld en gecontroleerd door specialisten met ervaring met de diagnosestelling en behandeling van IPF.</p> <p>Dosering</p> <p>Volwassenen</p> <p>De aanbevolen dagelijkse onderhoudsdosis Esbriet bedraagt 801 mg driemaal daags met voedsel voor een totale dagdosis van 2.403 mg.</p> <p>Doses hoger dan 2.403 mg/dag worden voor geen enkele patiënt aanbevolen</p> <p>Bij patiënten die 14 of meer achtereenvolgende dagen de behandeling met Esbriet hebben onderbroken, moet de behandeling opnieuw worden ingesteld met het initiële, 2 weken durende titratieschema tot de aanbevolen dagdosis is bereikt.</p> <p>Voor onderbreking van de behandeling gedurende minder dan 14 achtereenvolgende dagen, kan de behandeling zonder titratie worden hervat met dezelfde voorgaande aanbevolen dagdosis.</p>

<p>Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten</p>	<p><u>Inclusiecriteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patiënten die geregistreerd waren in studie MA39189 (NCT03099187; EudraCT nr 2016-002744-17) “ een multicenter, internationaal, dubbel blind, twee-armige, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase II studie van pifrenidon in patiënten met onklassificeerbare progressieve interstitiële longfibrose”</li> <li>- En die nog steeds behandeling met pifrenidon nodig hebben, naar de mening van de behandelende arts, nadat de studie is beëindigd</li> <li>- De patiënt komt niet in aanmerking voor een klinische studie die wordt uitgevoerd met pifrenidon en / of een klinische proef die wordt uitgevoerd in de voorgenomen indicatie van dit programma.</li> <li>- De patiënt kan niet op adequate wijze behandeld worden met de goedgekeurde en in de handel verkrijgbare alternatieve behandelingen, in overeenstemming met de klinische richtlijnen, vanwege werkzaamheid en / of veiligheidsproblemen</li> </ul> <p><u>Exclusiecriteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen</li> <li>- Gelijktijdig gebruik van fluvoxamine</li> <li>- Zwangerschap</li> <li>- Ernstige leverfunctiestoornis of terminale leverziekte</li> <li>- Verstoorde levertesten die de stopzetting van de behandeling vereisen</li> <li>- Ernstige nierfunctiestoornis (CrCl &lt;30 ml/min) of terminale nierziekte die dialyse noodzakelijk maakt</li> <li>- Angio-oedeem bij eerder gebruik van pifrenidon</li> <li>- Longtransplantatie : patiënten die een longtransplantatie ondergaan terwijl ze in het programma zijn opgenomen zullen de behandeling stopzetten bij de aanvang van de hospitalisatie voor deze transplantatie..</li> </ul> <p>Op het moment dat patiënten het MA39189 onderzoeksprotocol beëindigen en als de behandelend arts inschat dat de patiënt nog steeds pifrenidon nodig heeft, kunnen ze toetreden tot het medische behoeftprogramma.</p> <p><u>Procedure en tijdslijnen :</u></p> <p>Esbriet zal alleen beschikbaar worden gesteld na goedkeuring door geschikt Roche-personeel van een door de behandelend arts ingediend verzoek voor een bepaalde patiënt. Het starten en uitvoeren van de behandeling met Esbriet voor een bepaalde patiënt valt onder de volledige en enige verantwoordelijkheid van de dreigende arts. Na goedkeuring van het verzoek van de arts zal nv Roche nv de medicatie naar de ziekenhuisapotheek sturen.</p> <p>In chronologische volgorde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De behandelende arts dient een verzoek in in de Roche ProPatient applicatie</li> <li>- Het Roche medisch team dat hiervoor verantwoordelijk is, zal de indiening evalueren:</li> </ul>
---	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Als de aanvraag niet geldig is, zal de behandelende arts binnen de 48 uur gecontacteerd worden door het Roche medisch team</li> <li>○ Als de aanvraag wel geldig is, zal de Roche arts die hiervoor verantwoordelijk is, binnen de 48 uur een positief advies geven om de patiënt te includeren in het programma. Esbriet zal geleverd worden binnen de 5 werkdagen aan de ziekenhuisapotheek (voor een periode van 3 maanden).</li> <li>- Nadat de ziekenhuisapotheek het geneesmiddel ontvangen heeft, zal de ziekenhuisapotheker de specifieke ziekenhuisregels volgen om de geneesmiddelen aan de behandelende arts af te leveren.</li> </ul>
<p>Duur van het programma</p>	<p>Pirfenidon zal gratis voorzien worden voor de individueel patiënt volgens de criteria van dit programma vanaf februari februari 2019 wanneer de eerste patient uit studie MA39189 zal treden tot het programma commercieel beschikbaar zal worden in de desbetreffende indicatie of wanneer volgens het klinisch oordeel van de behandelende arts, de patiënt niet langer voordeel haalt uit de behandeling met Esbriet, dat wat het eerst optreedt. Nieuwe bevindingen aangaande de voordelen en risico's verbonden aan pirfenidon kan leiden tot stopzetting van dit programma.</p> <p>Op 19 mei 2021 heeft Roche Registration GmbH haar aanvraag voor het gebruik van Esbriet bij de behandeling van patiënten met niet-classificeerbare interstitiële longziekte ingetrokken.</p> <p>Het programma blijft dus open voor de patiënten die reeds in dit programma zijn opgenomen en behandeld, maar er kunnen geen nieuwe patiënten meer worden opgenomen.</p>
<p>Distributievoorwaarden</p>	<p>Patiënten hebben alleen toegang tot het geneesmiddel in het ziekenhuis waar de voorschrijvende arts werkzaam is. Het geneesmiddel wordt afgegeven aan de apotheek van het ziekenhuis van de verzoekende arts na goedkeuring van het aanvankelijke verzoek of het verzoek om herbevoorrading.</p>
<p>Verantwoordelijk voor het programma</p>	<p>nv Roche SA        Dantestraat 75 Rue Dante        Brussel 1070 Bruxelles        Tel: +32.2.525.82.11        Fax: +32.2.525.84.66</p> <p>Dr. Nizar Sebti  <a href="mailto:nizar.sebti@roche.com">nizar.sebti@roche.com</a>        Tel: +32.2.525.83.30</p> <p>Contactpersoon:        Cassandre Lecomte  <a href="mailto:cassandre.lecomte@roche.com">cassandre.lecomte@roche.com</a>        Tel +32 489 72 11 51</p>

Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften: niet-gebruikte geneesmiddelen moeten zo spoedig mogelijk nadat de patiënt gestopt is met het Medical Need Programma onder verantwoordelijkheid van de voorschrijvende arts in een daarvoor geschikte faciliteit vernietigd worden. Vernietiging van de ongebruikte medicatie moet worden gedocumenteerd in het Roche ProPatient-systeem op de website <a href="http://www.roche.pro.be">www.roche.pro.be</a> . De medicatie die wordt geleverd voor een individueel patiëntverzoek in het kader van het Medical Need programma, kan alleen voor de betreffende patiënt worden gebruikt.
---	---



Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen

De behandelende arts moet onmiddellijk worden geïnformeerd als de patiënt eventuele bijwerkingen zou ervaren. De behandelende arts zal dan beslissen of de behandeling al dan niet zal worden voortgezet of er gelijktijdige therapie nodig is.

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen tijdens klinisch onderzoek naar Esbriet in een dosis van 2.403 mg/dag vergeleken met placebo waren misselijkheid (32,4% versus 12,2%), huiduitslag (26,2% versus 7,7%), diarree (18,8% versus 14,4%), vermoeidheid (18,5% versus 10,4%), dyspepsie (16,1% versus 5,0%), verminderde eetlust (20,7% versus 8,0%), hoofdpijn (10,1% versus 7,7%) en fotosensitiviteitsreactie (9,3% versus 1,1%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheid van Esbriet is onderzocht in klinische onderzoeken met 1.650 vrijwilligers en patiënten. Meer dan 170 patiënten zijn in open studies langer dan 5 jaar onderzocht en sommigen tot 10 jaar.

Tabel 1 toont de bijwerkingen gemeld in een frequentie van  $\geq 2\%$  bij 623 patiënten behandeld met Esbriet in de aanbevolen dosis van 2.403 mg/dag in drie gepoolde fase 3-hoofdonderzoeken. Bijwerkingen die postmarketing zijn gemeld, zijn eveneens in tabel 1 opgenomen. Bijwerkingen worden per systeem/orgaanklassen opgesomd en binnen elke frequentie-indeling [zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )] worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

<b>Tabel 1 Bijwerkingen per systeem/orgaanklassen en MedDRA-frequentie</b>	
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Vaak	Infectie van de bovenste luchtwegen, urineweginfectie
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Zelden	Agranulocytose <sup>1</sup>
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Soms	Angio-oedeem <sup>1</sup>
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Anorexie
Vaak	Gewichtsverlies, verminderde eetlust
Soms	Hyponatriëmie <sup>1</sup>
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak	Slapeloosheid
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Vaak	Duizeligheid, slaperigheid, dysgeusie, lethargie
<b>Bloedvataandoeningen</b>	

	Vaak	Opvliegers
	<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
	Vaak	Dyspneu, hoesten, productieve hoest
	<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	
	Zeer vaak	Dyspepsie, misselijkheid, diarree
	Vaak	Gastro-oesofageale refluxziekte, braken, opgezette buik, onaangenaam gevoel in de buik, buikpijn, pijn in de bovenbuik, maagproblemen, gastritis, obstipatie, flatulentie
	<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
	Vaak	Verhoogde ALAT, verhoogde ASAT, verhoogde gammaglutamyltransferase
	Soms	Verhoogd totaal serum bilirubine in combinatie met verhogingen van ALAT en ASAT <sup>1</sup> , geneesmiddel-geïnduceerde leverschade <sup>2</sup>
	<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
	Zeer vaak	Fotosensitiviteitsreactie, huiduitslag
	Vaak	Pruritus, erytheem, droge huid, erythemateuze huiduitslag, maculaire huiduitslag, pruritische huiduitslag
	Niet bekend	Stevens-Johnson-syndroom <sup>1</sup> , toxische epidermale necrolyse <sup>1</sup>
	<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	
	Vaak	Myalgie, artralgie
	<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
	Zeer vaak	Vermoeidheid
	Vaak	Asthenie, niet-cardiale pijn op de borst
	<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	
	Vaak	Zonnebrand
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vastgesteld via postmarketings surveillance</li> <li>2. Na het in de handel brengen zijn gevallen van ernstige geneesmiddel-geïnduceerde leverschade gemeld, waaronder geïsoleerde gevallen met fatale afloop (zie rubrieken 4.3 en 4.4 SPK).</li> </ol>	