

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esbriet 267 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 267 mg Pirfenidon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel).

Steckkapseln mit weiß- bis cremefarben-opakem Unterteil und weiß- bis cremefarben-opakem Oberteil, die mit „PFD 267 mg“ in brauner Druckfarbe bedruckt sind und ein weißes bis blassgelbes Pulver enthalten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Esbriet wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Esbriet sollte von einem Facharzt, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von IPF besitzt, eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Erwachsene

Nach Beginn der Behandlung sollte die Dosis über einen Zeitraum von 14 Tagen wie folgt auf die empfohlene Tagesdosis von neun Kapseln pro Tag titriert werden:

- Tage 1 bis 7: eine Kapsel, dreimal täglich (801 mg/Tag)
- Tage 8 bis 14: zwei Kapseln, dreimal täglich (1.602 mg/Tag)
- Ab Tag 15: drei Kapseln, dreimal täglich (2.403 mg/Tag)

Die empfohlene tägliche Erhaltungsdosis von Esbriet beträgt drei 267-mg-Kapseln dreimal täglich zusammen mit Nahrung, entsprechend einer Gesamtdosis von 2.403 mg/Tag.

Dosen über 2.403 mg/Tag werden für keinen Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.9).

Patienten, die die Behandlung mit Esbriet an 14 Tagen in Folge oder länger versäumen, sollten die Therapie mit der anfänglichen zweiwöchigen Titrationsphase bis zur empfohlenen Tagesdosis neu beginnen.

Bei Behandlungsunterbrechungen von weniger als 14 Tagen in Folge kann die Einnahme in der vorherigen empfohlenen Tagesdosis ohne Titration fortgesetzt werden.

Dosisanpassungen und andere Erwägungen zur sicheren Anwendung

Gastrointestinale Ereignisse: Patienten, die die Therapie wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen nicht vertragen, sollten daran erinnert werden, das Arzneimittel zusammen mit Nahrung einzunehmen. Falls die Symptome persistieren, kann die Dosis von Pirfenidon auf 1 - 2 Kapseln (267 mg – 534 mg) zwei bis dreimal täglich zusammen mit Nahrung reduziert und anschließend wieder bis zur empfohlenen Tagesdosis gesteigert werden, soweit verträglich. Wenn die Symptome anhalten, können die Patienten angewiesen werden, die Behandlung für ein bis zwei Wochen zu unterbrechen, damit die Symptome abklingen können.

Photosensibilitätsreaktion oder Hautausschlag: Patienten, bei denen eine leichte bis mittelschwere Photosensibilitätsreaktion oder ein Hautausschlag auftritt, sollten daran erinnert werden, täglich ein Sonnenschutzmittel auf die Haut aufzutragen und Sonnenbestrahlung zu meiden (siehe Abschnitt 4.4). Die Dosis von Pirfenidon kann auf 3 Kapseln/Tag (1 Kapsel dreimal täglich) reduziert werden. Wenn der Hautausschlag länger als 7 Tage anhält, sollte Esbriet für 15 Tage abgesetzt und anschließend wie in der Dosis titrationsphase wieder nach und nach auf die empfohlene Tagesdosis gesteigert werden.

Patienten mit schwerer Photosensibilitätsreaktion bzw. schwerem Hautausschlag müssen angewiesen werden, die Einnahme abzubrechen und ärztlichen Rat einzuholen (siehe Abschnitt 4.4). Sobald der Hautausschlag abgeklungen ist, kann die Therapie mit Esbriet nach Ermessen des Arztes neu begonnen und bis zur empfohlenen Tagesdosis gesteigert werden.

Leberfunktion: Im Falle eines erheblichen Anstiegs der Alanin- und/oder Aspartataminotransferase (ALT/AST) mit oder ohne Bilirubinanstieg sollte die Dosis von Pirfenidon gemäß den Richtlinien in Abschnitt 4.4 angepasst oder die Behandlung abgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A und B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da die Plasmaspiegel von Pirfenidon jedoch bei manchen Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung erhöht sein können, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Esbriet Vorsicht geboten. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder terminaler Leberinsuffizienz dürfen nicht mit Esbriet behandelt werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Therapie mit Esbriet darf bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance < 30 ml/min) oder dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet IPF keinen relevanten Nutzen von Esbriet bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Esbriet ist zum Einnehmen. Die Kapseln sollen als Ganzes mit etwas Wasser geschluckt und zusammen mit Nahrung eingenommen werden, um die Möglichkeit des Auftretens von Übelkeit und Schwindel zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Vorgeschichte eines Angioödems bei Pirfenidon-Einnahme (siehe Abschnitt 4.4).
- Gleichzeitige Anwendung von Fluvoxamin (siehe Abschnitt 4.5).
- Schwere Leberfunktionsstörung oder terminale Leberinsuffizienz (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance < 30 ml/min) oder dialysepflichtige terminale Niereninsuffizienz (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leberfunktion

Bei Patienten unter Behandlung mit Esbriet wurden Anstiege von ALT und AST auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwertes ($> 3 \times \text{ULN}$) beobachtet. In seltenen Fällen war damit eine gleichzeitige Erhöhung des Gesamtbilirubin-Serumspiegels verbunden. Vor Beginn der Behandlung mit Esbriet sollten Leberfunktionstests (ALT, AST und Bilirubin) durchgeführt werden. Die Tests sollten in den ersten 6 Monaten der Therapie einmal monatlich und danach alle 3 Monate wiederholt werden (siehe Abschnitt 4.8). Im Falle eines erheblichen Anstiegs der Lebertransaminasen sollte die Dosis von Esbriet gemäß den nachfolgenden Richtlinien angepasst oder die Behandlung abgesetzt werden. Bei Patienten mit bestätigtem Anstieg von ALT, AST oder Bilirubin während der Behandlung können die folgenden Dosisanpassungen erforderlich sein.

Empfehlungen im Falle eines ALT/AST-Anstieges

Wenn es bei einem Patienten nach Beginn der Therapie mit Esbriet zu einem Anstieg der Transaminasen auf > 3 bis $\leq 5 \times \text{ULN}$ kommt, sollten störende Arzneimittel abgesetzt, andere Ursachen ausgeschlossen und der Patient engmaschig überwacht werden. Falls klinisch angemessen, sollte die Dosis von Esbriet reduziert oder die Therapie unterbrochen werden. Sobald die Leberfunktionstests wieder im Normalbereich sind, kann Esbriet wieder schrittweise auf die empfohlene Tagesdosis gesteigert werden, soweit verträglich.

Bei einem Anstieg der Transaminasen auf $\leq 5 \times \text{ULN}$, einhergehend mit Symptomen oder Hyperbilirubinämie, sollte Esbriet abgesetzt und kein erneuter Therapieversuch mit Esbriet bei dem Patienten durchgeführt werden.

Bei einem Anstieg der Transaminasen auf $> 5 \times \text{ULN}$ sollte Esbriet abgesetzt und kein erneuter Therapieversuch mit Esbriet bei dem Patienten durchgeführt werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) war die Exposition gegenüber Pirfenidon um 60 % erhöht. Deshalb sollte Esbriet bei Patienten mit bestehender leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A und B) in Anbetracht der möglicherweise erhöhten Pirfenidon-Exposition mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen für toxische Wirkungen überwacht werden, besonders wenn sie gleichzeitig einen bekannten CYP1A2-Inhibitor einnehmen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2). Esbriet wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Esbriet darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Photosensibilitätsreaktion und Hautausschlag

Während der Behandlung mit Esbriet sollte der Aufenthalt im direkten Sonnenlicht (und auch im Solarium) vermieden oder auf ein Minimum beschränkt werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, täglich ein Sonnenschutzmittel zu verwenden, vor Sonnenlicht schützende Kleidung zu tragen und andere photosensibilisierende Arzneimittel zu meiden. Außerdem sollten die Patienten dazu angehalten werden, ihren Arzt zu informieren, wenn Symptome einer Photosensibilitätsreaktion oder Hautausschläge auftreten. Schwere Photosensibilitätsreaktionen sind selten. Bei leichten bis schweren Photosensibilitätsreaktionen oder Hautausschlägen können Dosisanpassungen oder ein vorübergehendes Absetzen der Behandlung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Angioödem

Fälle von Angioödem (manche davon schwerwiegend), wie Schwellung von Gesicht, Lippen und/oder Zunge, die mit Schwierigkeiten beim Atmen oder pfeifenden Atemgeräuschen einhergehen können, wurden im Zusammenhang mit der Einnahme von Esbriet nach der Marktzulassung erfasst. Deshalb sollten Patienten, die nach der Einnahme von Esbriet Anzeichen oder Symptome eines Angioödems entwickeln, die Behandlung sofort abbrechen. Patienten mit einem Angioödem sollten gemäß der Standardtherapie behandelt werden. Esbriet darf bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Angioödem ausgelöst durch Esbriet Einnahme nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Schwindel

Bei Patienten unter Esbriet wurden Schwindelanfälle beobachtet. Deshalb sollten die Patienten wissen, wie sie auf dieses Arzneimittel reagieren, bevor sie Tätigkeiten ausüben, die geistige Wachheit oder Koordinationsfähigkeit erfordern (siehe Abschnitt 4.7). In klinischen Studien hatten die meisten Patienten, bei denen Schwindel auftrat, nur ein einziges Ereignis, und die meisten Ereignisse klangen nach einer medianen Dauer von 22 Tagen ab. Falls der Schwindel sich nicht bessert oder schlimmer wird, kann eine Dosisanpassung oder sogar das Absetzen von Esbriet angezeigt sein.

Müdigkeit

Bei Patienten unter Esbriet wurde Müdigkeit beobachtet. Deshalb sollten die Patienten wissen, wie sie auf dieses Arzneimittel reagieren, bevor sie Tätigkeiten ausüben, die geistige Wachheit oder Koordinationsfähigkeit erfordern (siehe Abschnitt 4.7).

Gewichtsverlust

Bei Patienten unter Esbriet wurde Gewichtsverlust beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb sollte der behandelnde Arzt das Körpergewicht des Patienten überwachen und den Patienten gegebenenfalls zu einer höheren Kalorienaufnahme anhalten, falls der Gewichtsverlust als klinisch relevant eingeschätzt wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pirfenidon wird zu etwa 70 % - 80 % durch CYP1A2 metabolisiert und zu einem geringen Anteil auch durch andere CYP-Isoenzyme wie CYP2C9, 2C19, 2D6 und 2E1.

Der Konsum von Grapefruitsaft führt zur Hemmung von CYP1A2 und sollte während der Behandlung mit Pirfenidon vermieden werden.

Fluvoxamin und CYP1A2-Inhibitoren

In einer Phase-1-Studie führte die gleichzeitige Anwendung von Esbriet und Fluvoxamin (ein starker CYP1A2-Inhibitor, der auch andere CYP-Isoenzyme [CYP2C9, 2C19 und 2D6] hemmt) bei Nichtrauchern zu einem Anstieg der Exposition gegenüber Pirfenidon um das Vierfache.

Esbriet ist kontraindiziert bei Patienten, die gleichzeitig Fluvoxamin anwenden (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund der verringerten Clearance von Pirfenidon sollte Fluvoxamin vor Beginn der Therapie mit Esbriet abgesetzt und während der Therapie mit Esbriet vermieden werden. Andere Arzneimittel, die sowohl CYP1A2 als auch eines oder mehrere weitere CYP-Isoenzyme hemmen, die am Stoffwechsel von Pirfenidon beteiligt sind (z.B. CYP2C9, 2C19 und 2D6), sollten während der Behandlung mit Pirfenidon vermieden werden.

In-vitro- und *In-vivo*-Extrapolierungen zeigen, dass starke und selektive CYP1A2-Inhibitoren (z.B. Enoxacin) das Potenzial haben, die Pirfenidon-Exposition um etwa das Zwei- bis Vierfache zu erhöhen. Falls die gleichzeitige Anwendung von Esbriet mit einem starken und selektiven CYP1A2-Inhibitor nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis von Pirfenidon auf 801 mg täglich reduziert werden (eine Kapsel, dreimal täglich). Patienten sollten hinsichtlich Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Behandlung mit Esbriet auftreten, sorgfältig überwacht werden. Wenn nötig, sollte Esbriet abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die gemeinsame Anwendung von Esbriet und 750 mg Ciprofloxacin (ein moderater CYP1A2-Hemmer) erhöhte die Pirfenidon-Exposition um 81 %. Wenn die Einnahme von Ciprofloxacin in einer Dosierung von zweimal täglich 750 mg nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis von Pirfenidon auf 1.602 mg täglich reduziert werden (zwei Kapseln, dreimal täglich). Esbriet sollte mit Vorsicht angewendet werden, wenn Ciprofloxacin in einer Dosierung von 250 mg oder 500 mg einmal oder zweimal täglich angewendet wird.

Esbriet sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten, die mit anderen mittelstarken CYP1A2-Inhibitoren (z.B. Amiodaron, Propafenon) behandelt werden.

Besondere Vorsicht ist auch geboten, wenn CYP1A2-Inhibitoren zusammen mit potenten Inhibitoren eines oder mehrerer weiterer CYP-Isoenzyme, die am Stoffwechsel von Pirfenidon beteiligt sind, wie etwa CYP2C9 (z.B. Amiodaron, Fluconazol), 2C19 (z.B. Chloramphenicol) und 2D6 (z.B. Fluoxetin, Paroxetin), angewendet werden.

Rauchen und CYP1A2-Induktoren

In einer Phase-1-Interaktionsstudie wurde die Wirkung des Rauchens (CYP1A2-Induktor) auf die Pharmakokinetik von Pirfenidon untersucht. Die Exposition gegenüber Pirfenidon war bei Rauchern um 50 % reduziert gegenüber Nichtrauchern. Das Rauchen kann die Produktion von Leberenzymen induzieren und so die Ausscheidung von Arzneimitteln steigern und die Exposition gegenüber diesen Arzneimitteln verringern. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP1A2-Induktoren einschließlich des Rauchens sollte während der Therapie mit Esbriet aufgrund des beobachteten Zusammenhangs zwischen dem Rauchen und dessen Potenzial, CYP1A2 zu induzieren, vermieden werden. Die Patienten sollten dazu angehalten werden, keine starken CYP1A2-Induktoren anzuwenden und vor und während der Behandlung mit Pirfenidon nicht zu rauchen.

Im Falle von mäßigen CYP1A2-Induktoren (z.B. Omeprazol) kann die gleichzeitige Anwendung theoretisch zu einer Verringerung der Plasmaspiegel von Pirfenidon führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die als potente Induktoren sowohl von CYP1A2 als auch anderer CYP-Isoenzyme wirken, die am Stoffwechsel von Pirfenidon beteiligt sind (z.B. Rifampicin), kann zu einer erheblichen Senkung der Pirfenidon-Plasmaspiegel führen. Diese Arzneimittel sollten, soweit möglich, vermieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Esbriet bei Schwangeren vor. Beim Tier sind Pirfenidon und/oder seine Metaboliten plazentagängig und können im Fruchtwasser kumulieren.

Nach hohen Dosen (≥ 1.000 mg/kg/Tag) kam es bei Ratten zu verlängerter Tragzeit und verminderter Lebensfähigkeit der Föten.

Als Vorsichtsmaßnahme soll eine Anwendung von Esbriet während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pirfenidon oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass Pirfenidon und/oder seine Metaboliten in die Milch übergehen und dort akkumulieren können (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Esbriet zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Esbriet für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

In präklinischen Studien wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Esbriet kann Schwindel und Müdigkeit verursachen, was mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben kann. Die Patienten sollten deshalb beim Führen eines Fahrzeuges oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein, wenn sie diese Symptome wahrnehmen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten angegebenen unerwünschten Reaktionen in den klinischen Studien mit Esbriet in einer Dosis von 2.403 mg/Tag verglichen mit Placebo waren Übelkeit (32,4 % vs. 12,2 %), Hautausschlag (26,2 % vs. 7,7 %), Durchfall (18,8 % vs. 14,4 %), Müdigkeit (18,5 % vs. 10,4 %), Dyspepsie (16,1 % vs. 5,0 %), Anorexie (11,4 % vs. 3,5 %), Kopfschmerzen (10,1 % vs. 7,7 %) und Photosensibilitätsreaktion (9,3 % vs. 1,1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Esbriet wurde in klinischen Studien mit 1.650 Probanden und Patienten untersucht. Mehr als 170 Patienten wurden in offenen Studien über mehr als 5 Jahre und manche bis zu 10 Jahre untersucht.

Tabelle 1 zeigt die unerwünschten Reaktionen, die in drei gepoolten zulassungsentscheidenden Phase-3-Studien mit einer Häufigkeit von ≥ 2 % bei 623 Patienten berichtet wurden, die Esbriet in der empfohlenen Dosierung von 2.403 mg/Tag erhielten. Unerwünschte Reaktionen, die nach Markteinführung auftraten, sind ebenfalls in Tabelle 1 gelistet. Die unerwünschten Reaktionen sind nach Systemorganklassen aufgelistet, und innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe [sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)] werden die unerwünschten Reaktionen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1 Unerwünschte Reaktionen nach Systemorganklassen und MedDRA-Häufigkeit	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten	Agranulozytose ¹
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Angioödem ¹
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Anorexie
Häufig	Gewichtsabnahme, verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Insomnie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Schwindel, Somnolenz, Dysgeusie, Lethargie
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hitzewallung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Dyspnoe, Husten, Husten mit Auswurf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Dyspepsie, Übelkeit, Durchfall
Häufig	Gastroösophageale Refluxkrankheit, Erbrechen, Bauchblähung, abdominale Beschwerden, Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, Magenbeschwerden, Gastritis, Obstipation, Flatulenz
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	ALT-Anstieg, AST-Anstieg, Gammaglutamyltransferase-Anstieg
Selten	Anstieg des Gesamtbilirubin-Serumspiegels in Verbindung mit einem ALT- und AST-Anstieg ¹
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Photosensibilitätsreaktion, Hautausschlag
Häufig	Juckreiz, Erythem, trockene Haut, erythematöser Hautausschlag, makulärer Hautausschlag, pruritischer Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Myalgie, Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Müdigkeit
Häufig	Asthenie, nichtkardiale Thoraxschmerzen
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Häufig	Sonnenbrand

¹ Beobachtet nach Markteinführung

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen mit Überdosierungen vor. Gesunden erwachsenen Probanden wurden im Verlauf einer 12-tägigen Dosisesskalationszeit mehrfache Dosen von Pirfenidon bis zu einer Gesamtdosis von 4.806 mg/Tag in Form von sechs 267-mg-Kapseln dreimal täglich verabreicht. Die unerwünschten Reaktionen waren leicht, vorübergehend und entsprachen den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen von Pirfenidon.

Bei Verdacht auf Überdosierung sollten unterstützende medizinische Maßnahmen eingeleitet, die Vitalzeichen überwacht und der klinische Zustand des Patienten sorgfältig beobachtet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, andere Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AX05.

Der Wirkmechanismus von Pirfenidon ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Die vorliegenden Daten deuten jedoch darauf hin, dass Pirfenidon sowohl antifibrotische als auch antiinflammatorische Eigenschaften in verschiedenen *In-vitro*-Systemen und Tiermodellen der Lungenfibrose (bleomycin- und transplantationsinduzierte Fibrose) entfaltet.

IPF ist eine chronische fibrotische und entzündliche Lungenerkrankung unter dem Einfluss der Synthese und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, darunter Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) und Interleukin-1-beta (IL-1 β). Es wurde gezeigt, dass Pirfenidon die Akkumulation von Entzündungszellen als Reaktion auf verschiedene Reize reduziert.

Pirfenidon dämpft die Fibroblastenproliferation, die Produktion von fibroseassoziierten Proteinen und Zytokinen und die erhöhte Biosynthese und Ansammlung von extrazellulärer Matrix als Reaktion auf Zytokin-Wachstumsfaktoren wie zum Beispiel den transformierenden Wachstumsfaktor-beta (TGF- β) und den Plättchenwachstumsfaktor (PDGF).

Klinische Wirksamkeit

Die klinische Wirksamkeit von Esbriet wurde in vier multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studien bei Patienten mit IPF untersucht. Drei der Phase-3-Studien (PIPF-004, PIPF-006 und PIPF-016) waren international, und eine (SP3) wurde in Japan durchgeführt.

In den Studien PIPF-004 und PIPF-006 wurde die Behandlung mit Esbriet 2.403 mg/Tag mit Placebo verglichen. Die Studien waren nahezu identisch im Design, abgesehen von wenigen Merkmalen, wie etwa einer intermediären Dosisgruppe (1.197 mg/Tag) in PIPF-004. In beiden Studien erfolgte die Behandlung dreimal täglich über mindestens 72 Wochen. Der primäre Endpunkt war in beiden Studien die Veränderung der forcierten Vitalkapazität (FVC) in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert.

In der Studie PIPF-004 war die Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes nach 72-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter Esbriet (n = 174) signifikant geringer als bei den Patienten unter Placebo (n = 174; p = 0,001, Rang-ANCOVA). Auch nach 24 Wochen (p = 0,014), 36 Wochen (p < 0,001), 48 Wochen (p < 0,001) und 60 Wochen (p < 0,001) verringerte die Behandlung mit Esbriet signifikant die Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes verglichen mit dem Ausgangswert. Eine Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes von ≥ 10 % (ein Schwellenwert für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei IPF) wurde nach 72 Wochen bei 20 % der Patienten unter Esbriet und bei 35 % unter Placebo beobachtet (Tabelle 2).

Tabelle 2 Kategorische Bewertung der Veränderung der FVC in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen in der Studie PIPF-004		
	Pirfenidon 2.403 mg/Tag (n = 174)	Placebo (n = 174)
Abnahme von ≥ 10 %, Tod oder Lungentransplantation	35 (20 %)	60 (34 %)
Abnahme von weniger als 10 %	97 (56 %)	90 (52 %)
Keine Abnahme (FVC-Änderung > 0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)

Obwohl nach 72 Wochen kein Unterschied zwischen den Patienten unter Esbriet und den Patienten unter Placebo in der Veränderung der Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT) gegenüber dem Ausgangswert bestand (vorgegebene Analyse mittels Rang-ANCOVA), zeigten in einer *Ad-hoc*-Analyse nur 37 % der mit Esbriet behandelten Patienten eine Abnahme der 6MWT-Gehstrecke von ≥ 50 m, verglichen mit 47 % der Patienten unter Placebo in PIPF-004.

In der Studie PIPF-006 verringerte die Behandlung mit Esbriet (n = 171) verglichen mit Placebo (n = 173) nach 72 Wochen nicht die Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes ($p = 0,501$). Die Behandlung mit Esbriet verringerte jedoch nach 24 Wochen ($p < 0,001$), 36 Wochen ($p = 0,011$) und 48 Wochen ($p = 0,005$) die Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes, verglichen mit dem Ausgangswert. Nach 72 Wochen wurde bei 23 % der Patienten unter Esbriet und bei 27 % unter Placebo eine Abnahme der FVC von ≥ 10 % beobachtet (Tabelle 3).

Tabelle 3 Kategorische Bewertung der Veränderung der FVC in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen in der Studie PIPF-006		
	Pirfenidon 2.403 mg/Tag (n = 171)	Placebo (n = 173)
Abnahme von ≥ 10 %, Tod oder Lungentransplantation	39 (23 %)	46 (27 %)
Abnahme von weniger als 10 %	88 (52 %)	89 (51 %)
Keine Abnahme (FVC-Veränderung > 0 %)	44 (26 %)	38 (22 %)

Die Abnahme der 6MWT-Gehstrecke nach 72 Wochen war in Studie PIPF-006 signifikant geringer als unter Placebo ($p < 0,001$, Rang-ANCOVA). Auch in einer *Ad-hoc*-Analyse zeigten nur 33 % der mit Esbriet behandelten Patienten eine Abnahme der 6MWT-Gehstrecke von ≥ 50 m, verglichen mit 47 % der Patienten unter Placebo in PIPF-006.

In einer gepoolten Überlebensanalyse für die Studien PIPF-004 und PIPF-006 lag die Mortalitätsrate in der Gruppe mit Esbriet 2.403 mg/Tag bei 7,8 %, verglichen mit 9,8 % in der Placebogruppe (HR 0,77 [95 % KI; 0,47 – 1,28]).

In der Studie PIPF-016 wurde die Behandlung mit Esbriet 2.403 mg/Tag mit Placebo verglichen. Die Behandlung erfolgte dreimal täglich über 52 Wochen. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der forcierten Vitalkapazität (FVC) in Prozent des Sollwertes nach 52 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert. Bei insgesamt 555 Patienten betrug die mediane FVC in Prozent des Sollwertes 68 % (Bereich: 48 % – 91 %) und die CO-Diffusionskapazität (DL_{CO}) 42 % (Bereich: 27 % – 170 %) vom Ausgangswert. Zwei Prozent der Patienten wiesen als Ausgangswert eine FVC unter 50 % des Sollwertes und 21 % der Patienten eine DL_{CO} unter 35 % des Sollwertes auf.

In der Studie PIPF-016 war die Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes nach 52-wöchiger Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert bei den Patienten unter Esbriet (n = 278) signifikant

geringer als bei den Patienten unter Placebo (n = 277; p < 0,000001, Rang-ANCOVA). Auch nach 13 Wochen (p < 0,000001), 26 Wochen (p < 0,000001) und 39 Wochen (p = 0,000002) verringerte die Behandlung mit Esbriet signifikant die Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes verglichen mit dem Ausgangswert. Eine Abnahme der Todesfälle und der FVC in Prozent des Sollwertes von $\geq 10\%$ wurde nach 52 Wochen bei 17 % der Patienten unter Esbriet und bei 32 % unter Placebo beobachtet (Tabelle 4).

Tabelle 4 Kategorische Bewertung der Veränderung der FVC in Prozent des Sollwertes nach 52 Wochen in der Studie PIPF-016		
	Pirfenidon 2.403 mg/Tag (n = 278)	Placebo (n = 277)
Abnahme von $\geq 10\%$, Tod	46 (17 %)	88 (32 %)
Abnahme von weniger als 10 %	169 (61 %)	162 (58 %)
Keine Abnahme (FVC-Veränderung > 0 %)	63 (23 %)	27 (10 %)

Die Abnahme der 6MWT-Gehstrecke nach 52 Wochen war in der Studie PIPF-016 signifikant geringer bei Patienten unter Esbriet, verglichen mit Placebo (p = 0,036, Rang-ANCOVA); 26 % der mit Esbriet behandelten Patienten zeigten eine Abnahme der 6MWT-Gehstrecke von ≥ 50 m, verglichen mit 36 % der Patienten unter Placebo.

In einer gepoolten Überlebensanalyse für die Studien PIPF-016, PIPF-004 und PIPF-006 in Monat 12 war die Gesamt-Mortalitätsrate in der Gruppe mit Esbriet 2.403 mg/Tag (3,5 %, 22 von 623 Patienten) signifikant niedriger im Vergleich zur Placebogruppe (6,7 %, 42 von 624 Patienten), was zu einer Verringerung des Gesamt-Mortalitätsrisikos um 48 % in den ersten 12 Monaten führte (HR 0,52 [95 % KI; 0,31 - 0,87], p = 0,0107, Log-Rank-Test).

Die Studie (SP3) bei Patienten in Japan verglich Pirfenidon 1.800 mg/Tag (auf gewichtsnormalisierter Basis vergleichbar mit 2.403 mg/Tag in den amerikanischen und europäischen Populationen von PIPF-004/006) mit Placebo (n = 110 bzw. n = 109). Die Behandlung mit Pirfenidon reduzierte signifikant die mittlere Abnahme der Vitalkapazität (VC) nach 52 Wochen (primärer Endpunkt) verglichen mit Placebo ($-0,09 \pm 0,02$ l vs. $-0,16 \pm 0,02$ l, p = 0,042).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Esbriet eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei IPF gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Einnahme von Esbriet Kapseln zusammen mit Nahrung führt im Vergleich zum Nüchternzustand zu einer hohen Reduktion von C_{max} (um 50 %) und einer geringeren Wirkung auf die AUC. Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von 801 mg bei gesunden älteren erwachsenen Probanden (50 - 66 Jahre) im sattten Zustand verlangsamte sich die Resorptionsgeschwindigkeit von Pirfenidon, während die AUC im sattten Zustand etwa 80 % - 85 % der im Nüchternzustand gemessenen AUC betrug. Im nüchternen Zustand wurde bei Vergleich einer 801-mg-Tablette mit drei 267-mg-Kapseln Bioäquivalenz gezeigt. Nach Nahrungsaufnahme erfüllte die 801-mg-Tablette verglichen mit den Kapseln die Bioäquivalenzkriterien hinsichtlich der AUC-Werte, während die 90%-Konfidenzintervalle für C_{max} (108,26 % - 125,60 %) die obere Grenze des Standard-Bioäquivalenz-Bereichs leicht überschritten (90 % KI: 80,00 % - 125,00 %). Die Wirkung von Nahrung auf die orale Pirfenidon-AUC war zwischen den Tabletten- und Kapsel-Formulierungen konsistent. Im Vergleich zum nüchternen Zustand reduzierte die Einnahme jeder Formulierung zusammen mit

Nahrung die Pirfenidon- C_{\max} , wobei Esbriet Tabletten die C_{\max} geringfügig weniger (um 40 %) reduzierten als Esbriet Kapseln (um 50 %). Bei sattten Probanden wurde eine geringere Inzidenz von Nebenwirkungen (Übelkeit und Schwindel) als in der nüchternen Gruppe beobachtet. Deshalb wird empfohlen, Esbriet zusammen mit Nahrung einzunehmen, um die Inzidenz von Übelkeit und Schwindel zu verringern.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Pirfenidon bei Menschen wurde nicht bestimmt.

Verteilung

Pirfenidon bindet an menschliche Plasmaproteine, vor allem an Serumalbumin. Die mittlere Gesamtbindungsrate lag bei den in klinischen Studien beobachteten Konzentrationen (1 µg/ml bis 100 µg/ml) bei 50 % - 58 %. Das orale mittlere apparente Verteilungsvolumen im Steady State beträgt etwa 70 l, was darauf hindeutet, dass die Verteilung von Pirfenidon in das Gewebe gering ist.

Biotransformation

Pirfenidon wird zu etwa 70 % - 80 % durch CYP1A2 metabolisiert und zu einem geringen Anteil auch durch andere CYP-Isoenzyme wie CYP2C9, 2C19, 2D6 und 2E1. In *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien wurde bislang keine Aktivität des Hauptmetaboliten (5-Carboxy-Pirfenidon) festgestellt, selbst in beträchtlich höheren Konzentrationen oder Dosen als denjenigen, die mit einer Aktivität von Pirfenidon selbst verbunden sind.

Elimination

Die orale Clearance von Pirfenidon scheint schwach sättigbar zu sein. In einer Dosisfindungsstudie mit mehreren Dosen bei gesunden älteren Erwachsenen, die Dosen im Bereich von 267 mg bis 1.335 mg dreimal täglich erhielten, nahm die mittlere Clearance oberhalb einer Dosis von 801 mg dreimal täglich um ca. 25 % ab. Nach einer Einzeldosisgabe von Pirfenidon an gesunde ältere Erwachsene betrug die mittlere apparente terminale Eliminationshalbwertszeit etwa 2,4 Stunden. Ca. 80 % einer oral angewendeten Dosis von Pirfenidon werden innerhalb von 24 Stunden nach der Gabe im Urin ausgeschieden. Pirfenidon wird zum größten Teil in Form des Metaboliten 5-Carboxy-Pirfenidon (> 95 % der wiedergefundenen Menge) ausgeschieden, und weniger als 1 % wird als unverändertes Pirfenidon im Urin ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Pirfenidon und des Metaboliten 5-Carboxy-Pirfenidon bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) wurde mit der bei Probanden mit normaler Leberfunktion verglichen. Die Ergebnisse zeigten bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung nach einer Einzeldosis von 801 mg Pirfenidon (3 x 267-mg-Kapsel) eine mittlere Zunahme der Pirfenidon-Exposition von 60 %. Pirfenidon sollte bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung vorsichtig angewendet werden, und die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen für toxische Wirkungen überwacht werden, besonders wenn sie gleichzeitig einen bekannten CYP1A2-Inhibitor einnehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Esbriet ist bei schwerer Leberfunktionsstörung und terminaler Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Pirfenidon zwischen Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz und Probanden mit normaler Nierenfunktion beobachtet. Der Wirkstoff wird überwiegend zu 5-Carboxy-Pirfenidon verstoffwechselt, und die Pharmakokinetik dieses Metaboliten ist bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung verändert. Die zu erwartende Kumulation des Metaboliten im Steady State ist jedoch pharmakodynamisch unbedeutend, weil die terminale Eliminationshalbwertszeit bei diesen Patienten nur 1 – 2 Stunden beträgt. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer

Nierenfunktionsstörung, die mit Pirfenidon behandelt werden, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung von Pirfenidon ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance < 30 ml/min) oder dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Populationspharmakokinetische Analysen von 4 Studien bei gesunden Probanden oder Patienten mit Niereninsuffizienz und einer Studie bei Patienten mit IPF zeigten keine klinisch relevante Wirkung des Alters, des Geschlechts oder der Körpergröße auf die Pharmakokinetik von Pirfenidon.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe wurde bei Mäusen, Ratten und Hunden ein erhöhtes Lebergewicht beobachtet, das häufig mit einer zentrilobulären Hypertrophie der Leber einherging. Diese Veränderungen waren nach Absetzen der Behandlung reversibel. In Karzinogenitätsstudien an Ratten und Mäusen wurde eine erhöhte Inzidenz von Lebertumoren beobachtet. Diese Leberbefunde sind vereinbar mit einer Induktion mikrosomaler Leberenzyme, einer Wirkung, die bei Patienten unter Behandlung mit Esbriet nicht beobachtet wurde. Diese Befunde werden als nicht relevant für Menschen eingestuft.

Eine statistisch signifikante Zunahme von Uterustumoren wurde bei weiblichen Ratten beobachtet, denen 1.500 mg/kg/Tag, das 37-Fache der Humandosis von 2.403 mg/Tag, verabreicht wurde. Die Ergebnisse mechanistischer Studien zeigen, dass das Auftreten von Uterustumoren wahrscheinlich mit einem chronischen dopaminvermittelten Ungleichgewicht von Geschlechtshormonen zusammenhängt, bei dem ein speziesspezifischer endokriner Mechanismus, der Menschen fehlt, eine Rolle spielt.

Reproduktionstoxikologische Studien ergaben keine unerwünschten Wirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität oder die postnatale Entwicklung der Nachkommen bei Ratten, und es gab keine Hinweise auf eine Teratogenität bei Ratten (1.000 mg/kg/Tag) oder Kaninchen (300 mg/kg/Tag). Beim Tier sind Pirfenidon und/oder seine Metaboliten plazentagängig und können im Fruchtwasser akkumulieren. Bei hohen Dosen (≥ 450 mg/kg/Tag) zeigten Ratten einen verlängerten Östruszyklus und eine hohe Inzidenz unregelmäßiger Zyklen. Nach hohen Dosen (≥ 1.000 mg/kg/Tag) kam es bei Ratten zu verlängerter Tragzeit und verminderter Lebensfähigkeit der Föten. Studien bei laktierenden Ratten zeigen, dass Pirfenidon und/oder seine Metaboliten in die Milch übergehen und dort akkumulieren können.

Pirfenidon zeigte in einer Standardtestbatterie keine Anzeichen für eine mutagene oder genotoxische Aktivität und war bei Prüfung unter UV-Exposition nicht mutagen. In einem Photoklastogenitätstest an Lungenzellen chinesischer Hamster war Pirfenidon bei Prüfung unter UV-Exposition positiv.

Bei Meerschweinchen wurden nach oraler Verabreichung von Pirfenidon unter Exposition gegenüber UVA/UVB-Licht Phototoxizität und -irritation festgestellt. Der Schweregrad der phototoxischen Läsionen wurde durch Auftragen eines Sonnenschutzmittels auf ein Minimum reduziert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Povidon
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Kapselhülle

Titandioxid (E171)
Gelatine

Druckfarben

Braune Druckfarben S-1-16530 oder 03A2 mit den Bestandteilen:
Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Propylenglycol
Ammoniumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre für Blisterpackung.
3 Jahre für Flaschen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsgrößen

2-Wochen-Starterpackung

7 PVC/PE/PCTFE-Aluminiumfolien-Blisterstreifen mit jeweils 3 Kapseln (Dosis für Woche 1), abgepackt zusammen mit 7 PVC/PE/PCTFE-Aluminiumfolien-Blisterstreifen mit jeweils 6 Kapseln (Dosis für Woche 2). Jede Packung enthält insgesamt 63 Kapseln.

4-Wochen-Packung zur Erhaltungsbehandlung

14 PVC/PE/PCTFE-Aluminiumfolien-Blisterstreifen zu je 18 Kapseln (2-tages-Vorrat); jede Packung enthält 14 x 18 Kapseln in perforierten PVC/PE/PCTFE-Aluminiumfolien-Blisterstreifen, insgesamt 252 Kapseln.

Weißer 250-ml-HDPE-Flasche mit kindergesichertem Verschluss; enthält 270 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Februar 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. September 2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esbriet 267 mg Filmtabletten
Esbriet 534 mg Filmtabletten
Esbriet 801 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 267 mg Pirfenidon.
Jede Filmtablette enthält 534 mg Pirfenidon.
Jede Filmtablette enthält 801 mg Pirfenidon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Esbriet 267 mg Filmtabletten sind gelbe, ovale, ca. 1,3 cm x 0,6 cm bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „PFD“.
Esbriet 534 mg Filmtabletten sind orange, ovale, ca. 1,6 cm x 0,8 cm bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „PFD“.
Esbriet 801 mg Filmtabletten sind braune, ovale, ca. 2 cm x 0,9 cm bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „PFD“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Esbriet wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Esbriet sollte von einem Facharzt, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von IPF besitzt, eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Erwachsene

Nach Beginn der Behandlung sollte die Dosis über einen Zeitraum von 14 Tagen wie folgt auf die empfohlene Tagesdosis von 2.403 mg/Tag titriert werden:

- Tage 1 bis 7: eine Dosis von 267 mg, dreimal täglich (801 mg/Tag)
- Tage 8 bis 14: eine Dosis von 534 mg, dreimal täglich (1.602 mg/Tag)
- Ab Tag 15: eine Dosis von 801 mg, dreimal täglich (2.403 mg/Tag)

Die empfohlene tägliche Erhaltungsdosis von Esbriet beträgt 801 mg dreimal täglich zusammen mit Nahrung, entsprechend einer Gesamtdosis von 2.403 mg/Tag.

Dosen über 2.403 mg/Tag werden für keinen Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.9).

Patienten, die die Behandlung mit Esbriet an 14 Tagen in Folge oder länger versäumen, sollten die Therapie mit der anfänglichen zweiwöchigen Titrationsphase bis zur empfohlenen Tagesdosis neu beginnen.

Bei Behandlungsunterbrechungen von weniger als 14 Tagen in Folge kann die Einnahme in der vorherigen empfohlenen Tagesdosis ohne Titration fortgesetzt werden.

Dosisanpassungen und andere Erwägungen zur sicheren Anwendung

Gastrointestinale Ereignisse: Patienten, die die Therapie wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen nicht vertragen, sollten daran erinnert werden, das Arzneimittel zusammen mit Nahrung einzunehmen. Falls die Symptome persistieren, kann die Dosis von Pirfenidon auf 267 mg – 534 mg zwei bis dreimal täglich zusammen mit Nahrung reduziert und anschließend wieder bis zur empfohlenen Tagesdosis gesteigert werden, soweit verträglich. Wenn die Symptome anhalten, können die Patienten angewiesen werden, die Behandlung für ein bis zwei Wochen zu unterbrechen, damit die Symptome abklingen können.

Photosensibilitätsreaktion oder Hautausschlag: Patienten, bei denen eine leichte bis mittelschwere Photosensibilitätsreaktion oder ein Hautausschlag auftritt, sollten daran erinnert werden, täglich ein Sonnenschutzmittel auf die Haut aufzutragen und Sonnenbestrahlung zu meiden (siehe Abschnitt 4.4). Die Dosis von Pirfenidon kann auf 801 mg/Tag (267 mg dreimal täglich) reduziert werden. Wenn der Hautausschlag länger als 7 Tage anhält, sollte Esbriet für 15 Tage abgesetzt und anschließend wie in der Dosistitrationsphase wieder nach und nach auf die empfohlene Tagesdosis gesteigert werden.

Patienten mit schwerer Photosensibilitätsreaktion bzw. schwerem Hautausschlag müssen angewiesen werden, die Einnahme abzubrechen und ärztlichen Rat einzuholen (siehe Abschnitt 4.4). Sobald der Hautausschlag abgeklungen ist, kann die Therapie mit Esbriet nach Ermessen des Arztes neu begonnen und bis zur empfohlenen Tagesdosis gesteigert werden.

Leberfunktion: Im Falle eines erheblichen Anstiegs der Alanin- und/oder Aspartataminotransferase (ALT/AST) mit oder ohne Bilirubinanstieg sollte die Dosis von Pirfenidon gemäß den Richtlinien in Abschnitt 4.4 angepasst oder die Behandlung abgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A und B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da die Plasmaspiegel von Pirfenidon jedoch bei manchen Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung erhöht sein können, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Esbriet Vorsicht geboten. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder terminaler Leberinsuffizienz dürfen nicht mit Esbriet behandelt werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Therapie mit Esbriet darf bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance < 30 ml/min) oder dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet IPF keinen relevanten Nutzen von Esbriet bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Esbriet ist zum Einnehmen. Die Tabletten sollen als Ganzes mit etwas Wasser geschluckt und zusammen mit Nahrung eingenommen werden, um die Möglichkeit des Auftretens von Übelkeit und Schwindel zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Vorgeschichte eines Angioödems bei Pirfenidon-Einnahme (siehe Abschnitt 4.4).
- Gleichzeitige Anwendung von Fluvoxamin (siehe Abschnitt 4.5).
- Schwere Leberfunktionsstörung oder terminale Leberinsuffizienz (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance < 30 ml/min) oder dialysepflichtige terminale Niereninsuffizienz (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leberfunktion

Bei Patienten unter Behandlung mit Esbriet wurden Anstiege von ALT und AST auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwertes ($> 3 \times \text{ULN}$) beobachtet. In seltenen Fällen war damit eine gleichzeitige Erhöhung des Gesamtbilirubin-Serumspiegels verbunden. Vor Beginn der Behandlung mit Esbriet sollten Leberfunktionstests (ALT, AST und Bilirubin) durchgeführt werden. Die Tests sollten in den ersten 6 Monaten der Therapie einmal monatlich und danach alle 3 Monate wiederholt werden (siehe Abschnitt 4.8). Im Falle eines erheblichen Anstiegs der Lebertransaminasen sollte die Dosis von Esbriet gemäß den nachfolgenden Richtlinien angepasst oder die Behandlung abgesetzt werden. Bei Patienten mit bestätigtem Anstieg von ALT, AST oder Bilirubin während der Behandlung können die folgenden Dosisanpassungen erforderlich sein.

Empfehlungen im Falle eines ALT/AST-Anstieges

Wenn es bei einem Patienten nach Beginn der Therapie mit Esbriet zu einem Anstieg der Transaminasen auf > 3 bis $\leq 5 \times \text{ULN}$ kommt, sollten störende Arzneimittel abgesetzt, andere Ursachen ausgeschlossen und der Patient engmaschig überwacht werden. Falls klinisch angemessen, sollte die Dosis von Esbriet reduziert oder die Therapie unterbrochen werden. Sobald die Leberfunktionstests wieder im Normalbereich sind, kann Esbriet wieder schrittweise auf die empfohlene Tagesdosis gesteigert werden, soweit verträglich.

Bei einem Anstieg der Transaminasen auf $\leq 5 \times \text{ULN}$, einhergehend mit Symptomen oder Hyperbilirubinämie, sollte Esbriet abgesetzt und kein erneuter Therapieversuch mit Esbriet bei dem Patienten durchgeführt werden.

Bei einem Anstieg der Transaminasen auf $> 5 \times \text{ULN}$ sollte Esbriet abgesetzt und kein erneuter Therapieversuch mit Esbriet bei dem Patienten durchgeführt werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) war die Exposition gegenüber Pirfenidon um 60 % erhöht. Deshalb sollte Esbriet bei Patienten mit bestehender leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A und B) in Anbetracht der möglicherweise erhöhten Pirfenidon-Exposition mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen für toxische Wirkungen überwacht werden, besonders wenn sie gleichzeitig einen bekannten CYP1A2-Inhibitor einnehmen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2). Esbriet

wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Esbriet darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Photosensibilisierungsreaktion und Hautausschlag

Während der Behandlung mit Esbriet sollte der Aufenthalt im direkten Sonnenlicht (und auch im Solarium) vermieden oder auf ein Minimum beschränkt werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, täglich ein Sonnenschutzmittel zu verwenden, vor Sonnenlicht schützende Kleidung zu tragen und andere photosensibilisierende Arzneimittel zu meiden. Außerdem sollten die Patienten dazu angehalten werden, ihren Arzt zu informieren, wenn Symptome einer Photosensibilisierungsreaktion oder Hautausschläge auftreten. Schwere Photosensibilisierungsreaktionen sind selten. Bei leichten bis schweren Photosensibilisierungsreaktionen oder Hautausschlägen können Dosisanpassungen oder ein vorübergehendes Absetzen der Behandlung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Angioödem

Fälle von Angioödem (manche davon schwerwiegend), wie Schwellung von Gesicht, Lippen und/oder Zunge, die mit Schwierigkeiten beim Atmen oder pfeifenden Atemgeräuschen einhergehen können, wurden im Zusammenhang mit der Einnahme von Esbriet nach der Marktzulassung erfasst. Deshalb sollten Patienten, die nach der Einnahme von Esbriet Anzeichen oder Symptome eines Angioödems entwickeln, die Behandlung sofort abbrechen. Patienten mit einem Angioödem sollten gemäß der Standardtherapie behandelt werden. Esbriet darf bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Angioödem ausgelöst durch Esbriet Einnahme nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Schwindel

Bei Patienten unter Esbriet wurden Schwindelanfälle beobachtet. Deshalb sollten die Patienten wissen, wie sie auf dieses Arzneimittel reagieren, bevor sie Tätigkeiten ausüben, die geistige Wachheit oder Koordinationsfähigkeit erfordern (siehe Abschnitt 4.7). In klinischen Studien hatten die meisten Patienten, bei denen Schwindel auftrat, nur ein einziges Ereignis, und die meisten Ereignisse klangen nach einer medianen Dauer von 22 Tagen ab. Falls der Schwindel sich nicht bessert oder schlimmer wird, kann eine Dosisanpassung oder sogar das Absetzen von Esbriet angezeigt sein.

Müdigkeit

Bei Patienten unter Esbriet wurde Müdigkeit beobachtet. Deshalb sollten die Patienten wissen, wie sie auf dieses Arzneimittel reagieren, bevor sie Tätigkeiten ausüben, die geistige Wachheit oder Koordinationsfähigkeit erfordern (siehe Abschnitt 4.7).

Gewichtsverlust

Bei Patienten unter Esbriet wurde Gewichtsverlust beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb sollte der behandelnde Arzt das Körpergewicht des Patienten überwachen und den Patienten gegebenenfalls zu einer höheren Kalorienaufnahme anhalten, falls der Gewichtsverlust als klinisch relevant eingeschätzt wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pirfenidon wird zu etwa 70 % - 80 % durch CYP1A2 metabolisiert und zu einem geringen Anteil auch durch andere CYP-Isoenzyme wie CYP2C9, 2C19, 2D6 und 2E1.

Der Konsum von Grapefruitsaft führt zur Hemmung von CYP1A2 und sollte während der Behandlung mit Pirfenidon vermieden werden.

Fluvoxamin und CYP1A2-Inhibitoren

In einer Phase-1-Studie führte die gleichzeitige Anwendung von Esbriet und Fluvoxamin (ein starker CYP1A2-Inhibitor, der auch andere CYP-Isoenzyme [CYP2C9, 2C19 und 2D6] hemmt) bei Nichtrauchern zu einem Anstieg der Exposition gegenüber Pirfenidon um das Vierfache.

Esbriet ist kontraindiziert bei Patienten, die gleichzeitig Fluvoxamin anwenden (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund der verringerten Clearance von Pirfenidon sollte Fluvoxamin vor Beginn der Therapie mit Esbriet abgesetzt und während der Therapie mit Esbriet vermieden werden. Andere Arzneimittel, die sowohl CYP1A2 als auch eines oder mehrere weitere CYP-Isoenzyme hemmen, die am Stoffwechsel von Pirfenidon beteiligt sind (z.B. CYP2C9, 2C19 und 2D6), sollten während der Behandlung mit Pirfenidon vermieden werden.

In-vitro- und *In-vivo-*Extrapolierungen zeigen, dass starke und selektive CYP1A2-Inhibitoren (z.B. Enoxacin) das Potenzial haben, die Pirfenidon-Exposition um etwa das Zwei- bis Vierfache zu erhöhen. Falls die gleichzeitige Anwendung von Esbriet mit einem starken und selektiven CYP1A2-Inhibitor nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis von Pirfenidon auf 801 mg täglich reduziert werden (267 mg, dreimal täglich). Patienten sollten hinsichtlich Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Behandlung mit Esbriet auftreten, sorgfältig überwacht werden. Wenn nötig, sollte Esbriet abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die gemeinsame Anwendung von Esbriet und 750 mg Ciprofloxacin (ein moderater CYP1A2-Hemmer) erhöhte die Pirfenidon-Exposition um 81 %. Wenn die Einnahme von Ciprofloxacin in einer Dosierung von zweimal täglich 750 mg nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis von Pirfenidon auf 1.602 mg täglich reduziert werden (534 mg, dreimal täglich). Esbriet sollte mit Vorsicht angewendet werden, wenn Ciprofloxacin in einer Dosierung von 250 mg oder 500 mg einmal oder zweimal täglich angewendet wird.

Esbriet sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten, die mit anderen mittelstarken CYP1A2-Inhibitoren (z.B. Amiodaron, Propafenon) behandelt werden.

Besondere Vorsicht ist auch geboten, wenn CYP1A2-Inhibitoren zusammen mit potenten Inhibitoren eines oder mehrerer weiterer CYP-Isoenzyme, die am Stoffwechsel von Pirfenidon beteiligt sind, wie etwa CYP2C9 (z.B. Amiodaron, Fluconazol), 2C19 (z.B. Chloramphenicol) und 2D6 (z.B. Fluoxetin, Paroxetin), angewendet werden.

Rauchen und CYP1A2-Induktoren

In einer Phase-1-Interaktionsstudie wurde die Wirkung des Rauchens (CYP1A2-Induktor) auf die Pharmakokinetik von Pirfenidon untersucht. Die Exposition gegenüber Pirfenidon war bei Rauchern um 50 % reduziert gegenüber Nichtrauchern. Das Rauchen kann die Produktion von Leberenzymen induzieren und so die Ausscheidung von Arzneimitteln steigern und die Exposition gegenüber diesen Arzneimitteln verringern. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP1A2-Induktoren einschließlich des Rauchens sollte während der Therapie mit Esbriet aufgrund des beobachteten Zusammenhangs zwischen dem Rauchen und dessen Potenzial, CYP1A2 zu induzieren, vermieden werden. Die Patienten sollten dazu angehalten werden, keine starken CYP1A2-Induktoren anzuwenden und vor und während der Behandlung mit Pirfenidon nicht zu rauchen.

Im Falle von mäßigen CYP1A2-Induktoren (z.B. Omeprazol) kann die gleichzeitige Anwendung theoretisch zu einer Verringerung der Plasmaspiegel von Pirfenidon führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die als potente Induktoren sowohl von CYP1A2 als auch anderer CYP-Isoenzyme wirken, die am Stoffwechsel von Pirfenidon beteiligt sind (z.B. Rifampicin), kann zu einer erheblichen Senkung der Pirfenidon-Plasmaspiegel führen. Diese Arzneimittel sollten, soweit möglich, vermieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Esbriet bei Schwangeren vor. Beim Tier sind Pirfenidon und/oder seine Metaboliten plazentagängig und können im Fruchtwasser kumulieren.

Nach hohen Dosen (≥ 1.000 mg/kg/Tag) kam es bei Ratten zu verlängerter Tragzeit und verminderter Lebensfähigkeit der Föten.

Als Vorsichtsmaßnahme soll eine Anwendung von Esbriet während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pirfenidon oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass Pirfenidon und/oder seine Metaboliten in die Milch übergehen und dort akkumulieren können (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Esbriet zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Esbriet für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

In präklinischen Studien wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Esbriet kann Schwindel und Müdigkeit verursachen, was mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben kann. Die Patienten sollten deshalb beim Führen eines Fahrzeuges oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein, wenn sie diese Symptome wahrnehmen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten angegebenen unerwünschten Reaktionen in den klinischen Studien mit Esbriet in einer Dosis von 2.403 mg/Tag verglichen mit Placebo waren Übelkeit (32,4 % vs. 12,2 %), Hautausschlag (26,2 % vs. 7,7 %), Durchfall (18,8 % vs. 14,4 %), Müdigkeit (18,5 % vs. 10,4 %), Dyspepsie (16,1 % vs. 5,0 %), Anorexie (11,4 % vs. 3,5 %), Kopfschmerzen (10,1 % vs. 7,7 %) und Photosensibilitätsreaktion (9,3 % vs. 1,1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Esbriet wurde in klinischen Studien mit 1.650 Probanden und Patienten untersucht. Mehr als 170 Patienten wurden in offenen Studien über mehr als 5 Jahre und manche bis zu 10 Jahre untersucht.

Tabelle 1 zeigt die unerwünschten Reaktionen, die in drei gepoolten zulassungsentscheidenden Phase-3-Studien mit einer Häufigkeit von ≥ 2 % bei 623 Patienten berichtet wurden, die Esbriet in der empfohlenen Dosierung von 2.403 mg/Tag erhielten. Unerwünschte Reaktionen, die nach Markteinführung auftraten, sind ebenfalls in Tabelle 1 gelistet. Die unerwünschten Reaktionen sind nach Systemorganklassen aufgelistet, und innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe [sehr häufig ($\geq 1/10$),

häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) werden die unerwünschten Reaktionen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1 Unerwünschte Reaktionen nach Systemorganklassen und MedDRA-Häufigkeit	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten	Agranulozytose ¹
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Angioödem ¹
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Anorexie
Häufig	Gewichtsabnahme, verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Insomnie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Schwindel, Somnolenz, Dysgeusie, Lethargie
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hitzewallung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Dyspnoe, Husten, Husten mit Auswurf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Dyspepsie, Übelkeit, Durchfall
Häufig	Gastroösophageale Refluxkrankheit, Erbrechen, Bauchblähung, abdominale Beschwerden, Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, Magenbeschwerden, Gastritis, Obstipation, Flatulenz
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	ALT-Anstieg, AST-Anstieg, Gammaglutamyltransferase-Anstieg
Selten	Anstieg des Gesamtbilirubin-Serumspiegels in Verbindung mit einem ALT- und AST-Anstieg ¹
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Photosensibilitätsreaktion, Hautausschlag
Häufig	Juckreiz, Erythem, trockene Haut, erythematöser Hautausschlag, makulärer Hautausschlag, pruritischer Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Myalgie, Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Müdigkeit
Häufig	Asthenie, nichtkardiale Thoraxschmerzen
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Häufig	Sonnenbrand

¹Beobachtet nach Markteinführung

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen mit Überdosierungen vor. Gesunden erwachsenen Probanden wurden im Verlauf einer 12-tägigen Dosiseskalationszeit mehrfache Dosen von Pirfenidon bis zu einer Gesamtdosis von 4.806 mg/Tag in Form von sechs 267-mg-Kapseln dreimal täglich verabreicht. Die unerwünschten Reaktionen waren leicht, vorübergehend und entsprachen den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen von Pirfenidon.

Bei Verdacht auf Überdosierung sollten unterstützende medizinische Maßnahmen eingeleitet, die Vitalzeichen überwacht und der klinische Zustand des Patienten sorgfältig beobachtet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, andere Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AX05.

Der Wirkmechanismus von Pirfenidon ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Die vorliegenden Daten deuten jedoch darauf hin, dass Pirfenidon sowohl antifibrotische als auch antiinflammatorische Eigenschaften in verschiedenen *In-vitro*-Systemen und Tiermodellen der Lungenfibrose (bleomycin- und transplantationsinduzierte Fibrose) entfaltet.

IPF ist eine chronische fibrotische und entzündliche Lungenerkrankung unter dem Einfluss der Synthese und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, darunter Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) und Interleukin-1-beta (IL-1 β). Es wurde gezeigt, dass Pirfenidon die Akkumulation von Entzündungszellen als Reaktion auf verschiedene Reize reduziert.

Pirfenidon dämpft die Fibroblastenproliferation, die Produktion von fibroseassoziierten Proteinen und Zytokinen und die erhöhte Biosynthese und Ansammlung von extrazellulärer Matrix als Reaktion auf Zytokin-Wachstumsfaktoren wie zum Beispiel den transformierenden Wachstumsfaktor-beta (TGF- β) und den Plättchenwachstumsfaktor (PDGF).

Klinische Wirksamkeit

Die klinische Wirksamkeit von Esbriet wurde in vier multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studien bei Patienten mit IPF untersucht. Drei der Phase-3-Studien (PIPF-004, PIPF-006 und PIPF-016) waren international, und eine (SP3) wurde in Japan durchgeführt.

In den Studien PIPF-004 und PIPF-006 wurde die Behandlung mit Esbriet 2.403 mg/Tag mit Placebo verglichen. Die Studien waren nahezu identisch im Design, abgesehen von wenigen Merkmalen, wie etwa einer intermediären Dosisgruppe (1.197 mg/Tag) in PIPF-004. In beiden Studien erfolgte die Behandlung dreimal täglich über mindestens 72 Wochen. Der primäre Endpunkt war in beiden Studien die Veränderung der forcierten Vitalkapazität (FVC) in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert.

In der Studie PIPF-004 war die Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes nach 72-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter Esbriet (n = 174) signifikant geringer als bei den Patienten unter Placebo (n = 174; p = 0,001, Rang-ANCOVA). Auch nach 24 Wochen (p = 0,014), 36 Wochen (p < 0,001), 48 Wochen (p < 0,001) und 60 Wochen (p < 0,001) verringerte die Behandlung mit

Esbriet signifikant die Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes verglichen mit dem Ausgangswert. Eine Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes von $\geq 10\%$ (ein Schwellenwert für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei IPF) wurde nach 72 Wochen bei 20 % der Patienten unter Esbriet und bei 35 % unter Placebo beobachtet (Tabelle 2).

Tabelle 2 Kategorische Bewertung der Veränderung der FVC in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen in der Studie PIPF-004		
	Pirfenidon 2.403 mg/Tag (n = 174)	Placebo (n = 174)
Abnahme von $\geq 10\%$, Tod oder Lungentransplantation	35 (20 %)	60 (34 %)
Abnahme von weniger als 10 %	97 (56 %)	90 (52 %)
Keine Abnahme (FVC-Änderung $> 0\%$)	42 (24 %)	24 (14 %)

Obwohl nach 72 Wochen kein Unterschied zwischen den Patienten unter Esbriet und den Patienten unter Placebo in der Veränderung der Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT) gegenüber dem Ausgangswert bestand (vorgegebene Analyse mittels Rang-ANCOVA), zeigten in einer *Ad-hoc*-Analyse nur 37 % der mit Esbriet behandelten Patienten eine Abnahme der 6MWT-Gehstrecke von ≥ 50 m, verglichen mit 47 % der Patienten unter Placebo in PIPF-004.

In der Studie PIPF-006 verringerte die Behandlung mit Esbriet (n = 171) verglichen mit Placebo (n = 173) nach 72 Wochen nicht die Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes (p = 0,501). Die Behandlung mit Esbriet verringerte jedoch nach 24 Wochen (p < 0,001), 36 Wochen (p = 0,011) und 48 Wochen (p = 0,005) die Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes, verglichen mit dem Ausgangswert. Nach 72 Wochen wurde bei 23 % der Patienten unter Esbriet und bei 27 % unter Placebo eine Abnahme der FVC von $\geq 10\%$ beobachtet (Tabelle 3).

Tabelle 3 Kategorische Bewertung der Veränderung der FVC in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen in der Studie PIPF-006		
	Pirfenidon 2.403 mg/Tag (n = 171)	Placebo (n = 173)
Abnahme von $\geq 10\%$, Tod oder Lungentransplantation	39 (23 %)	46 (27 %)
Abnahme von weniger als 10 %	88 (52 %)	89 (51 %)
Keine Abnahme (FVC-Veränderung $> 0\%$)	44 (26 %)	38 (22 %)

Die Abnahme der 6MWT-Gehstrecke nach 72 Wochen war in Studie PIPF-006 signifikant geringer als unter Placebo (p < 0,001, Rang-ANCOVA). Auch in einer *Ad-hoc*-Analyse zeigten nur 33 % der mit Esbriet behandelten Patienten eine Abnahme der 6MWT-Gehstrecke von ≥ 50 m, verglichen mit 47 % der Patienten unter Placebo in PIPF-006.

In einer gepoolten Überlebensanalyse für die Studien PIPF-004 und PIPF-006 lag die Mortalitätsrate in der Gruppe mit Esbriet 2.403 mg/Tag bei 7,8 %, verglichen mit 9,8 % in der Placebogruppe (HR 0,77 [95 % KI; 0,47 – 1,28]).

In der Studie PIPF-016 wurde die Behandlung mit Esbriet 2.403 mg/Tag mit Placebo verglichen. Die Behandlung erfolgte dreimal täglich über 52 Wochen. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der forcierten Vitalkapazität (FVC) in Prozent des Sollwertes nach 52 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert. Bei insgesamt 555 Patienten betrug die mediane FVC in Prozent des Sollwertes 68 % (Bereich: 48 % – 91 %) und die CO-Diffusionskapazität (DL_{CO}) 42 % (Bereich: 27 % – 170 %) vom

Ausgangswert. Zwei Prozent der Patienten wiesen als Ausgangswert eine FVC unter 50 % des Sollwertes und 21 % der Patienten eine DL_{CO} unter 35 % des Sollwertes auf.

In der Studie PIPF-016 war die Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes nach 52-wöchiger Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert bei den Patienten unter Esbriet (n = 278) signifikant geringer als bei den Patienten unter Placebo (n = 277; p < 0,000001, Rang-ANCOVA). Auch nach 13 Wochen (p < 0,000001), 26 Wochen (p < 0,000001) und 39 Wochen (p = 0,000002) verringerte die Behandlung mit Esbriet signifikant die Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes verglichen mit dem Ausgangswert. Eine Abnahme der Todesfälle und der FVC in Prozent des Sollwertes von ≥ 10 % wurde nach 52 Wochen bei 17 % der Patienten unter Esbriet und bei 32 % unter Placebo beobachtet (Tabelle 4).

Tabelle 4 Kategorische Bewertung der Veränderung der FVC in Prozent des Sollwertes nach 52 Wochen in der Studie PIPF-016		
	Pirfenidon 2.403 mg/Tag (n = 278)	Placebo (n = 277)
Abnahme von ≥ 10 %, Tod	46 (17 %)	88 (32 %)
Abnahme von weniger als 10 %	169 (61 %)	162 (58 %)
Keine Abnahme (FVC-Veränderung > 0 %)	63 (23 %)	27 (10 %)

Die Abnahme der 6MWT-Gehstrecke nach 52 Wochen war in der Studie PIPF-016 signifikant geringer bei Patienten unter Esbriet, verglichen mit Placebo (p = 0,036, Rang-ANCOVA); 26 % der mit Esbriet behandelten Patienten zeigten eine Abnahme der 6MWT-Gehstrecke von ≥ 50 m, verglichen mit 36 % der Patienten unter Placebo.

In einer gepoolten Überlebensanalyse für die Studien PIPF-016, PIPF-004 und PIPF-006 in Monat 12 war die Gesamt-Mortalitätsrate in der Gruppe mit Esbriet 2.403 mg/Tag (3,5 %, 22 von 623 Patienten) signifikant niedriger im Vergleich zur Placebogruppe (6,7 %, 42 von 624 Patienten), was zu einer Verringerung des Gesamt-Mortalitätsrisikos um 48 % in den ersten 12 Monaten führte (HR 0,52 [95 % KI; 0,31 - 0,87], p = 0,0107, Log-Rank-Test).

Die Studie (SP3) bei Patienten in Japan verglich Pirfenidon 1.800 mg/Tag (auf gewichtsnormalisierter Basis vergleichbar mit 2.403 mg/Tag in den amerikanischen und europäischen Populationen von PIPF-004/006) mit Placebo (n = 110 bzw. n = 109). Die Behandlung mit Pirfenidon reduzierte signifikant die mittlere Abnahme der Vitalkapazität (VC) nach 52 Wochen (primärer Endpunkt) verglichen mit Placebo (-0,09 ± 0,02 l vs. -0,16 ± 0,02 l, p = 0,042).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Esbriet eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei IPF gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Einnahme von Esbriet Kapseln zusammen mit Nahrung führt im Vergleich zum Nüchternzustand zu einer hohen Reduktion von C_{max} (um 50 %) und einer geringeren Wirkung auf die AUC. Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von 801 mg bei gesunden älteren erwachsenen Probanden (50 - 66 Jahre) im sattten Zustand verlangsamte sich die Resorptionsgeschwindigkeit von Pirfenidon, während die AUC im sattten Zustand etwa 80 % - 85 % der im Nüchternzustand gemessenen AUC betrug. Im nüchternen Zustand wurde bei Vergleich einer 801-mg-Tablette mit drei 267-mg-Kapseln Bioäquivalenz gezeigt. Nach Nahrungsaufnahme erfüllte die 801-mg-Tablette verglichen mit den

Kapseln die Bioäquivalenzkriterien hinsichtlich der AUC-Werte, während die 90%-Konfidenzintervalle für C_{max} (108,26 % - 125,60 %) die obere Grenze des Standard-Bioäquivalenz-Bereichs leicht überschritten (90 % KI: 80,00 % - 125,00 %). Die Wirkung von Nahrung auf die orale Pirfenidon-AUC war zwischen den Tabletten- und Kapsel-Formulierungen konsistent. Im Vergleich zum nüchternen Zustand reduzierte die Einnahme jeder Formulierung zusammen mit Nahrung die Pirfenidon- C_{max} , wobei Esbriet Tabletten die C_{max} geringfügig weniger (um 40 %) reduzierten als Esbriet Kapseln (um 50 %). Bei sattten Probanden wurde eine geringere Inzidenz von Nebenwirkungen (Übelkeit und Schwindel) als in der nüchternen Gruppe beobachtet. Deshalb wird empfohlen, Esbriet zusammen mit Nahrung einzunehmen, um die Inzidenz von Übelkeit und Schwindel zu verringern.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Pirfenidon bei Menschen wurde nicht bestimmt.

Verteilung

Pirfenidon bindet an menschliche Plasmaproteine, vor allem an Serumalbumin. Die mittlere Gesamtbindungsrate lag bei den in klinischen Studien beobachteten Konzentrationen (1 µg/ml bis 100 µg/ml) bei 50 % - 58 %. Das orale mittlere apparente Verteilungsvolumen im Steady State beträgt etwa 70 l, was darauf hindeutet, dass die Verteilung von Pirfenidon in das Gewebe gering ist.

Biotransformation

Pirfenidon wird zu etwa 70 % - 80 % durch CYP1A2 metabolisiert und zu einem geringen Anteil auch durch andere CYP-Isoenzyme wie CYP2C9, 2C19, 2D6 und 2E1. In *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien wurde bislang keine Aktivität des Hauptmetaboliten (5-Carboxy-Pirfenidon) festgestellt, selbst in beträchtlich höheren Konzentrationen oder Dosen als denjenigen, die mit einer Aktivität von Pirfenidon selbst verbunden sind.

Elimination

Die orale Clearance von Pirfenidon scheint schwach sättigbar zu sein. In einer Dosisfindungsstudie mit mehreren Dosen bei gesunden älteren Erwachsenen, die Dosen im Bereich von 267 mg bis 1.335 mg dreimal täglich erhielten, nahm die mittlere Clearance oberhalb einer Dosis von 801 mg dreimal täglich um ca. 25 % ab. Nach einer Einzeldosisgabe von Pirfenidon an gesunde ältere Erwachsene betrug die mittlere apparente terminale Eliminationshalbwertszeit etwa 2,4 Stunden. Ca. 80 % einer oral angewendeten Dosis von Pirfenidon werden innerhalb von 24 Stunden nach der Gabe im Urin ausgeschieden. Pirfenidon wird zum größten Teil in Form des Metaboliten 5-Carboxy-Pirfenidon (> 95 % der wiedergefundenen Menge) ausgeschieden, und weniger als 1 % wird als unverändertes Pirfenidon im Urin ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Pirfenidon und des Metaboliten 5-Carboxy-Pirfenidon bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) wurde mit der bei Probanden mit normaler Leberfunktion verglichen. Die Ergebnisse zeigten bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung nach einer Einzeldosis von 801 mg Pirfenidon (3 x 267-mg-Kapsel) eine mittlere Zunahme der Pirfenidon-Exposition von 60 %. Pirfenidon sollte bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung vorsichtig angewendet werden, und die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen für toxische Wirkungen überwacht werden, besonders wenn sie gleichzeitig einen bekannten CYP1A2-Inhibitor einnehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Esbriet ist bei schwerer Leberfunktionsstörung und terminaler Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Pirfenidon zwischen Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz und Probanden mit normaler

Nierenfunktion beobachtet. Der Wirkstoff wird überwiegend zu 5-Carboxy-Pirfenidon verstoffwechselt, und die Pharmakokinetik dieses Metaboliten ist bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung verändert. Die zu erwartende Kumulation des Metaboliten im Steady State ist jedoch pharmakodynamisch unbedeutend, weil die terminale Eliminationshalbwertszeit bei diesen Patienten nur 1 – 2 Stunden beträgt. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung, die mit Pirfenidon behandelt werden, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung von Pirfenidon ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance < 30 ml/min) oder dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Populationspharmakokinetische Analysen von 4 Studien bei gesunden Probanden oder Patienten mit Niereninsuffizienz und einer Studie bei Patienten mit IPF zeigten keine klinisch relevante Wirkung des Alters, des Geschlechts oder der Körpergröße auf die Pharmakokinetik von Pirfenidon.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe wurde bei Mäusen, Ratten und Hunden ein erhöhtes Lebergewicht beobachtet, das häufig mit einer zentrilobulären Hypertrophie der Leber einherging. Diese Veränderungen waren nach Absetzen der Behandlung reversibel. In Karzinogenitätsstudien an Ratten und Mäusen wurde eine erhöhte Inzidenz von Lebertumoren beobachtet. Diese Leberbefunde sind vereinbar mit einer Induktion mikrosomaler Leberenzyme, einer Wirkung, die bei Patienten unter Behandlung mit Esbriet nicht beobachtet wurde. Diese Befunde werden als nicht relevant für Menschen eingestuft.

Eine statistisch signifikante Zunahme von Uterustumoren wurde bei weiblichen Ratten beobachtet, denen 1.500 mg/kg/Tag, das 37-Fache der Humandosis von 2.403 mg/Tag, verabreicht wurde. Die Ergebnisse mechanistischer Studien zeigen, dass das Auftreten von Uterustumoren wahrscheinlich mit einem chronischen dopaminvermittelten Ungleichgewicht von Geschlechtshormonen zusammenhängt, bei dem ein speziesspezifischer endokriner Mechanismus, der Menschen fehlt, eine Rolle spielt.

Reproduktionstoxikologische Studien ergaben keine unerwünschten Wirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität oder die postnatale Entwicklung der Nachkommen bei Ratten, und es gab keine Hinweise auf eine Teratogenität bei Ratten (1.000 mg/kg/Tag) oder Kaninchen (300 mg/kg/Tag). Beim Tier sind Pirfenidon und/oder seine Metaboliten plazentagängig und können im Fruchtwasser akkumulieren. Bei hohen Dosen (≥ 450 mg/kg/Tag) zeigten Ratten einen verlängerten Östruszyklus und eine hohe Inzidenz unregelmäßiger Zyklen. Nach hohen Dosen (≥ 1.000 mg/kg/Tag) kam es bei Ratten zu verlängerter Tragzeit und verminderter Lebensfähigkeit der Föten. Studien bei laktierenden Ratten zeigen, dass Pirfenidon und/oder seine Metaboliten in die Milch übergehen und dort akkumulieren können.

Pirfenidon zeigte in einer Standardtestbatterie keine Anzeichen für eine mutagene oder genotoxische Aktivität und war bei Prüfung unter UV-Exposition nicht mutagen. In einem Photoklastogenitätstest an Lungenzellen chinesischer Hamster war Pirfenidon bei Prüfung unter UV-Exposition positiv.

Bei Meerschweinchen wurden nach oraler Verabreichung von Pirfenidon unter Exposition gegenüber UVA/UVB-Licht Phototoxizität und -irritation festgestellt. Der Schweregrad der phototoxischen Läsionen wurde durch Auftragen eines Sonnenschutzmittels auf ein Minimum reduziert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Povidon K30
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
Talkum
267 mg Tablette
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
534 mg Tablette
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
801 mg Tablette
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE (Polyethylen hoher Dichte)-Flasche mit kindergesichertem Originalitäts-Schraubverschluss.

Packungsgrößen

267 mg Filmtabletten

1 Flasche mit 21 Filmtabletten
2 Flaschen mit jeweils 21 Filmtabletten (insgesamt 42 Filmtabletten)
1 Flasche mit 90 Filmtabletten
2 Flaschen mit jeweils 90 Filmtabletten (insgesamt 180 Filmtabletten)

534 mg Filmtabletten

1 Flasche mit 21 Filmtabletten
1 Flasche mit 90 Filmtabletten

801 mg Filmtabletten

1 Flasche mit 90 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/667/005
EU/1/11/667/006
EU/1/11/667/007
EU/1/11/667/008
EU/1/11/667/009
EU/1/11/667/010
EU/1/11/667/011

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Februar 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. September 2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist (sind), angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste)- und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

• **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat eine Post-Authorisation Safety Study (PASS) in der Form eines Beobachtungsregisters einzurichten, um Informationen über die demographischen Merkmale der Patienten, denen Esbriet verordnet wird, und Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelreaktionen zu sammeln. Dies soll das Langzeitsicherheitsprofil von

Pirfenidon unter Berücksichtigung der wichtigsten identifizierten potenziellen Risiken und der laut Risikomanagementplan für Esbriet fehlenden Informationen genauer charakterisieren.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass bei der Markteinführung alle Ärzte, die Esbriet voraussichtlich verordnen, ein Informationspaket für Ärzte erhalten, das Folgendes enthält:

- Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
- Informationen für Ärzte (Sicherheitschecklisten)
- Patienteninformation (Gebrauchsinformation)

Die Sicherheitscheckliste für Esbriet muss die folgenden Kernpunkte betreffend die Leberfunktion und Photosensibilität enthalten:

Leberfunktion

- Esbriet ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder terminaler Leberinsuffizienz kontraindiziert.
- Während der Behandlung mit Esbriet kann es zu einem Anstieg der Serum-Transaminasen kommen.
- Vor Beginn der Behandlung mit Esbriet müssen Leberfunktionstests durchgeführt werden. Auch während der Behandlung muss die Leberfunktion in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.
- Patienten, bei denen es während der Behandlung zu einem Anstieg der Leberenzyme kommt, müssen engmaschig überwacht werden. Gegebenenfalls muss die Dosis angepasst oder Esbriet abgesetzt werden.

Photosensibilität

- Die Patienten sind darüber zu informieren, dass Esbriet zu Photosensibilitätsreaktionen führen kann und dass entsprechende vorbeugende Maßnahmen getroffen werden müssen.
- Den Patienten ist zu empfehlen, den Aufenthalt im direkten Sonnenlicht (auch im Solarium) zu vermeiden oder zu reduzieren.
- Die Patienten müssen angewiesen werden, täglich ein Sonnenschutzmittel zu verwenden, vor Sonnenlicht schützende Kleidung zu tragen und andere photosensibilisierende Arzneimittel zu meiden.

In den Informationen für Ärzte sollten die Verordner aufgefordert werden, schwerwiegende Nebenwirkungen und klinisch relevante unerwünschte Arzneimittelreaktionen, die von besonderem Interesse sind, zu melden, insbesondere:

- Photosensibilitätsreaktionen und Hautausschläge
- Auffällige Werte in Leberfunktionstests
- Sonstige nach Einschätzung des Verordners klinisch relevante unerwünschte Arzneimittelreaktionen
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Post-Authorisation Safety Study (PASS) für Esbriet (Pirfenidon): Ein prospektives Beobachtungsregister zur Beurteilung des Langzeitsicherheitsprofils unter realen Bedingungen. Aktualisierungen der Sicherheitsdaten sollen mit dem PSUR-Zyklus übereinstimmen. Einreichung des finalen PASS reports -30. September 2017.	30. September 2017

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON - FLASCHE 250 ML

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esbriet 267 mg Hartkapseln

Pirfenidon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 267 mg Pirfenidon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

270 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/667/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Esbriet

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – 2-WOCHEN-STARTERPACKUNG (7 X 3 KAPSELN UND 7 X 6 KAPSELN)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esbriet 267 mg Hartkapseln

Pirfenidon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 267 mg Pirfenidon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

Starterpackung

2-Wochen-Starterpackung (63 Kapseln):

Woche 1 – 21 Kapseln (7 Blisterstreifen mit jeweils 3 Kapseln)

Woche 2 – 42 Kapseln (7 Blisterstreifen mit jeweils 6 Kapseln)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/667/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Esbriet

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**UMKARTON – 4-WOCHEN- ERHALTUNGSPACKUNG MIT 252 KAPSELN
(14 X 18 KAPSELN)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esbriet 267 mg Hartkapseln

Pirfenidon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 267 mg Pirfenidon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

4-Wochen-Behandlungspackung mit 252 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/667/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Esbriet

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT - FLASCHE 250 ML

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esbriet 267 mg Hartkapseln

Pirfenidon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 267 mg Pirfenidon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel 270 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration Limited
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/667/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

MINDESTANGABEN AUF BLISTERSTREIFEN

**BLISTERSTREIFEN – 2-WOCHEN-STARTERPACKUNG (7 X 3 KAPSELN UND
7 X 6 KAPSELN)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esbriet 267 mg Hartkapseln

Pirfenidon

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration Ltd.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Woche 1, Woche 2



MINDESTANGABEN AUF BLISTERSTREIFEN

BLISTERSTREIFEN – 4-WOCHEN-BEHANDLUNGSPACKUNG MIT 252 KAPSELN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esbriet 267 mg Hartkapseln

Pirfenidon

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration Ltd.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN



ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esbriet 267 mg Filmtabletten

Pirfenidon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 267 mg Pirfenidon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

21 Tabletten

42 Tabletten (2 x 21)

90 Tabletten

180 Tabletten (2 x 90)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/667/005 21 Tabletten
EU/1/11/667/006 42 Tabletten (2 x 21)
EU/1/11/667/007 90 Tabletten
EU/1/11/667/008 180 Tabletten (2 x 90)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

esbriet 267 mg tabletten

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esbriet 534 mg Filmtabletten

Pirfenidon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 534 mg Pirfenidon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

21 Tabletten

90 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

esbriet 534 mg tabletten

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esbriet 801 mg Filmtabletten

Pirfenidon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 801 mg Pirfenidon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

90 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/667/011 90 Tabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

esbriet 801 mg tabletten

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT – 70-ML-FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esbriet 267 mg Filmtabletten

Pirfenidon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 267 mg Pirfenidon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

21 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration Limited

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/667/005

EU/1/11/667/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT – 200-ML-FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esbriet 267 mg Filmtabletten

Pirfenidon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 267 mg Pirfenidon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

90 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration Limited

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/667/007

EU/1/11/667/008

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

MINDESTANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT – 70-ML-FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esbriet 534 mg Filmtabletten

Pirfenidon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 534 mg Pirfenidon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

21 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration Limited

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/667/009

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

MINDESTANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT – 200-ML-FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esbriet 534 mg Filmtabletten

Pirfenidon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 534 mg Pirfenidon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

90 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration Limited

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/667/010

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

MINDESTANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT – 200-ML-FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esbriet 801 mg Filmtabletten

Pirfenidon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 801 mg Pirfenidon.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

90 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration Limited

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/667/011

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Esbriet 267 mg Hartkapseln Pirfenidon

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Esbriet und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Esbriet beachten?
3. Wie ist Esbriet einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Esbriet aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Esbriet und wofür wird es angewendet?

Esbriet enthält den Wirkstoff Pirfenidon und wird zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF) bei Erwachsenen angewendet.

IPF ist eine Erkrankung, bei der das Lungengewebe sich mit der Zeit verdickt und vernarbt, sodass die tiefe Atmung erschwert wird. Dadurch kann die Lunge nicht mehr richtig arbeiten. Esbriet trägt dazu bei, die Vernarbung und Verdickung des Lungengewebes zu verringern und erleichtert dadurch die Atmung.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Esbriet beachten?

Esbriet darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Pirfenidon oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie schon einmal ein Angioödem nach der Einnahme von Pirfenidon hatten, dazu gehören Anzeichen wie Schwellung von Gesicht, Lippen und/oder Zunge, die zusammen mit Schwierigkeiten beim Atmen oder pfeifenden Atemgeräuschen auftreten können
- wenn Sie ein Arzneimittel mit dem Wirkstoff Fluvoxamin (zur Behandlung von Depressionen und Zwangsstörungen) einnehmen
- wenn Sie eine schwere oder terminale Lebererkrankung haben
- wenn Sie eine schwere oder dialysepflichtige terminale Nierenerkrankung haben.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, nehmen Sie Esbriet nicht ein. Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Esbriet einnehmen.

- Wenn Sie Esbriet einnehmen, können Sie empfindlicher auf Sonnenlicht reagieren (Photosensibilitätsreaktion). Meiden Sie die Sonne (und Sonnenstudios), während Sie Esbriet einnehmen. Tragen Sie täglich ein Sonnenschutzmittel auf und bedecken Sie Arme, Beine und den Kopf zum Schutz vor Sonnenlicht (siehe Abschnitt 4: Welche Nebenwirkungen sind möglich?).
- Sie dürfen keine anderen Arzneimittel einnehmen, die dazu führen können, dass Sie empfindlicher auf Sonnenlicht reagieren, wie zum Beispiel Tetrazyklin-Antibiotika (z. B. Doxycyclin).
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie an einer leichten bis mittelschweren Lebererkrankung leiden.
- Vor und während der Behandlung mit Esbriet sollten Sie mit dem Rauchen aufhören. Rauchen kann die Wirkung von Esbriet herabsetzen.
- Esbriet kann Schwindel und Müdigkeit verursachen. Seien Sie vorsichtig, wenn Sie Tätigkeiten ausüben müssen, bei denen Sie wach und koordinationsfähig sein müssen.
- Esbriet kann Gewichtsverlust verursachen. Ihr Arzt kontrolliert regelmäßig Ihr Körpergewicht, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Bevor Sie mit der Einnahme von Esbriet beginnen, muss ein Bluttest durchgeführt werden, um Ihre Leberfunktion zu überprüfen. Dieser Kontrolltest muss in den ersten 6 Monaten der Behandlung einmal monatlich und danach alle 3 Monate wiederholt werden. Es ist wichtig, dass diese Bluttests regelmäßig durchgeführt werden, solange Sie Esbriet einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Wenden Sie Esbriet nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren an.

Einnahme von Esbriet zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Dies ist besonders wichtig, wenn Sie die folgenden Arzneimittel einnehmen, da diese die Wirkung von Esbriet beeinflussen können.

Arzneimittel, die Nebenwirkungen von Esbriet verstärken können:

- Enoxacin (ein Antibiotikum)
- Ciprofloxacin (ein Antibiotikum)
- Amiodaron (zur Behandlung einiger Arten von Herzkrankheiten)
- Propafenon (zur Behandlung einiger Arten von Herzkrankheiten)
- Fluvoxamin (zur Behandlung von Depressionen oder Zwangsstörungen).

Arzneimittel, die die Wirkung von Esbriet verringern können:

- Omeprazol (zur Behandlung von Verdauungsbeschwerden oder gastroösophagealer Refluxkrankheit)
- Rifampicin (ein Antibiotikum).

Einnahme von Esbriet zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Trinken Sie keinen Grapefruitsaft, während Sie das Arzneimittel einnehmen. Grapefruit kann die Wirkung von Esbriet beeinträchtigen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Als eine Vorsichtsmaßnahme sollten Sie Esbriet nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind, beabsichtigen, schwanger zu werden oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, da das mögliche Risiko für das ungeborene Kind nicht bekannt ist.

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, nehmen Sie Esbriet nur nach Rücksprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Da nicht bekannt ist, ob Esbriet in die Muttermilch übergeht, wird Ihr Arzt mit Ihnen über die Risiken und den Nutzen der Behandlung mit Esbriet während der Stillzeit sprechen, wenn Sie sich für das Stillen entscheiden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Führen Sie kein Fahrzeug oder bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie nach Einnahme von Esbriet müde sind oder Ihnen schwindlig ist.

3. Wie ist Esbriet einzunehmen?

Die Behandlung mit Esbriet sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von IPF begonnen und überwacht werden.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Nehmen Sie das Arzneimittel in steigenden Dosen folgendermaßen ein:

- an den ersten 7 Tagen 1 Kapsel dreimal täglich zu den Mahlzeiten (insgesamt 801 mg/Tag)
- vom 8. bis zum 14. Tag 2 Kapseln dreimal täglich zu den Mahlzeiten (insgesamt 1.602 mg/Tag)
- ab dem 15. Tag (Erhaltungsphase) 3 Kapseln dreimal täglich zu den Mahlzeiten (insgesamt 2.403 mg/Tag).

Die empfohlene tägliche Erhaltungsdosis von Esbriet beträgt 3 Kapseln dreimal täglich zu den Mahlzeiten, entsprechend einer Gesamtdosis von 2.403 mg/Tag.

Schlucken Sie die Kapseln als Ganzes mit etwas Wasser während oder nach einer Mahlzeit, um das Risiko für Nebenwirkungen wie Übelkeit und Schwindel zu verringern. Falls Beschwerden länger anhalten, suchen Sie Ihren Arzt auf.

Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen

Der Arzt kann Ihre Dosis herabsetzen, wenn Nebenwirkungen wie z.B. Magenbeschwerden, Hautreaktionen auf Sonnenlicht oder UV-Bestrahlung oder wesentliche Veränderungen Ihrer Leberenzyme bei Ihnen auftreten.

Wenn Sie eine größere Menge von Esbriet eingenommen haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, Apotheker oder die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses, wenn Sie mehr Kapseln eingenommen haben, als Sie sollten, und nehmen Sie das Arzneimittel mit.

Wenn Sie die Einnahme von Esbriet vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie die vergessene Dosis ein, sobald Sie es bemerken. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um eine vergessene Dosis nachzuholen. Zwischen den einzelnen Dosen muss ein Zeitraum von mindestens 3 Stunden liegen. Nehmen Sie pro Tag nicht mehr Kapseln ein als die Ihnen verordnete tägliche Dosis.

Wenn Sie die Einnahme von Esbriet abbrechen

In einigen Situationen kann Ihr Arzt Sie anweisen, die Einnahme von Esbriet zu beenden. Wenn Sie die Einnahme von Esbriet aus irgendeinem Grund länger als 14 Tage in Folge unterbrechen müssen, beginnt der Arzt Ihre Behandlung neu mit 1 Kapsel dreimal täglich. Anschließend wird die Dosis nach und nach wieder auf 3 Kapseln dreimal täglich erhöht.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Brechen Sie die Einnahme von Esbriet ab und verständigen Sie sofort Ihren Arzt,

- wenn ein Anschwellen von Gesicht, Lippen und/oder Zunge, Atemnot oder pfeifende Atemgeräusche bei Ihnen auftreten. Hierbei handelt es sich um Anzeichen eines Angioödems, einer schweren allergischen Reaktion. Dies ist eine gelegentlich auftretende Nebenwirkung.
-
- wenn bei Ihnen eine Gelbfärbung der Augen oder der Haut auftritt oder Sie dunklen Urin haben, möglicherweise begleitet von Juckreiz der Haut. Hierbei handelt es sich um Anzeichen von abweichenden Leberwerten in Laboruntersuchungen. Dies sind seltene Nebenwirkungen.
-

Weitere mögliche Nebenwirkungen

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Nebenwirkungen bemerken.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Hautreaktionen nach Aufenthalt in der Sonne oder Anwendung von UV-Lampen
- Übelkeit
- Müdigkeit
- Durchfall
- Verdauungsstörung oder Magenverstimmung
- Appetitlosigkeit
- Kopfschmerzen.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Rachen- oder Atemwegsentzündung und/oder Nebenhöhlenentzündung (Sinusitis)
- Blaseninfektion
- Gewichtsverlust
- Schlafstörungen
- Schwindel
- Schläfrigkeit
- Geschmacksveränderungen
- Hitzewallungen
- Kurzatmigkeit
- Husten
- Magenbeschwerden wie saures Aufstoßen, Erbrechen, Völlegefühl, Bauchschmerzen und -beschwerden, Sodbrennen, Verstopfungsgefühl und Blähungen
- Bluttests können erhöhte Spiegel von Leberenzymen zeigen
- Hautprobleme wie Juckreiz, Hautrötung oder gerötete Haut, trockene Haut, Hautausschlag
- Muskelschmerzen, schmerzende Gelenke/Gelenkschmerzen
- Schwächegefühl oder Energielosigkeit
- Schmerzen im Brustkorb
- Sonnenbrand.

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Bluttests können eine Abnahme von weißen Blutkörperchen zeigen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Esbriet aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Flaschenetikett, der Blisterpackung und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Esbriet enthält

Der Wirkstoff ist Pirfenidon. Jede Kapsel enthält 267 mg Pirfenidon.

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Kapselinhalt: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Povidon, Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
- Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E171)
- Braune Druckfarbe der Kapsel: Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Propylenglycol, Ammoniumhydroxid.

Wie Esbriet aussieht und Inhalt der Packung




Die Esbriet Hartkapseln (Kapseln) haben ein weiß- bis cremefarben-opakes Unterteil und ein weiß- bis cremefarben-opakes Oberteil mit dem Aufdruck „PFD 267 mg“ in brauner Druckfarbe. Die Kapseln enthalten ein weißes bis blassgelbes Pulver.

Ihr Arzneimittel ist in einer 2-Wochen-Starterpackung, einer 4-Wochen-Behandlungspackung oder in einer Flasche erhältlich.

Die 2-Wochen-Starterpackung enthält insgesamt 63 Kapseln – 7 Blisterstreifen mit 3 Kapseln pro Streifen (1 Kapsel pro Tasche für Woche 1) und 7 Blisterstreifen mit 6 Kapseln pro Streifen (2 Kapseln pro Tasche für Woche 2).

Die 4-Wochen-Behandlungspackung enthält insgesamt 252 Kapseln – 14 x 2-Tage-Blisterstreifen mit je 18 Kapseln (3 Kapseln pro Tasche).

Die Blisterstreifen in der 2-Wochen-Starterpackung und in der 4-Wochen-Behandlungspackung sind zur Erinnerung an die dreimal tägliche Einnahme mit den folgenden Symbolen gekennzeichnet:

 (Sonnenaufgang, Morgendosis)  (Sonne, Mittagdosis) und  (Mond, Abenddosis).

Die Flaschenpackung enthält 270 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Vereinigtes Königreich

Hersteller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Esbriet 267 mg Filmtabletten
Esbriet 534 mg Filmtabletten
Esbriet 801 mg Filmtabletten
Pirfenidon

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Esbriet und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Esbriet beachten?
3. Wie ist Esbriet einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Esbriet aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Esbriet und wofür wird es angewendet?

Esbriet enthält den Wirkstoff Pirfenidon und wird zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF) bei Erwachsenen angewendet.

IPF ist eine Erkrankung, bei der das Lungengewebe sich mit der Zeit verdickt und vernarbt, sodass die tiefe Atmung erschwert wird. Dadurch kann die Lunge nicht mehr richtig arbeiten. Esbriet trägt dazu bei, die Vernarbung und Verdickung des Lungengewebes zu verringern und erleichtert dadurch die Atmung.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Esbriet beachten?

Esbriet darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Pirfenidon oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie schon einmal ein Angioödem nach der Einnahme von Pirfenidon hatten, dazu gehören Anzeichen wie Schwellung von Gesicht, Lippen und/oder Zunge, die zusammen mit Schwierigkeiten beim Atmen oder pfeifenden Atemgeräuschen auftreten können
- wenn Sie ein Arzneimittel mit dem Wirkstoff Fluvoxamin (zur Behandlung von Depressionen und Zwangsstörungen) einnehmen
- wenn Sie eine schwere oder terminale Lebererkrankung haben
- wenn Sie eine schwere oder dialysepflichtige terminale Nierenerkrankung haben.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, nehmen Sie Esbriet nicht ein. Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Esbriet einnehmen.

- Wenn Sie Esbriet einnehmen, können Sie empfindlicher auf Sonnenlicht reagieren (Photosensibilitätsreaktion). Meiden Sie die Sonne (und Sonnenstudios), während Sie Esbriet einnehmen. Tragen Sie täglich ein Sonnenschutzmittel auf und bedecken Sie Arme, Beine und den Kopf zum Schutz vor Sonnenlicht (siehe Abschnitt 4: Welche Nebenwirkungen sind möglich?).
- Sie dürfen keine anderen Arzneimittel einnehmen, die dazu führen können, dass Sie empfindlicher auf Sonnenlicht reagieren, wie zum Beispiel Tetrazyklin-Antibiotika (z.B. Doxycyclin).
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie an einer leichten bis mittelschweren Lebererkrankung leiden.
- Vor und während der Behandlung mit Esbriet sollten Sie mit dem Rauchen aufhören. Rauchen kann die Wirkung von Esbriet herabsetzen.
- Esbriet kann Schwindel und Müdigkeit verursachen. Seien Sie vorsichtig, wenn Sie Tätigkeiten ausüben müssen, bei denen Sie wach und koordinationsfähig sein müssen.
- Esbriet kann Gewichtsverlust verursachen. Ihr Arzt kontrolliert regelmäßig Ihr Körpergewicht, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Bevor Sie mit der Einnahme von Esbriet beginnen, muss ein Bluttest durchgeführt werden, um Ihre Leberfunktion zu überprüfen. Dieser Kontrolltest muss in den ersten 6 Monaten der Behandlung einmal monatlich und danach alle 3 Monate wiederholt werden. Es ist wichtig, dass diese Bluttests regelmäßig durchgeführt werden, solange Sie Esbriet einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Wenden Sie Esbriet nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren an.

Einnahme von Esbriet zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Dies ist besonders wichtig, wenn Sie die folgenden Arzneimittel einnehmen, da diese die Wirkung von Esbriet beeinflussen können.

Arzneimittel, die Nebenwirkungen von Esbriet verstärken können:

- Enoxacin (ein Antibiotikum)
- Ciprofloxacin (ein Antibiotikum)
- Amiodaron (zur Behandlung einiger Arten von Herzkrankheiten)
- Propafenon (zur Behandlung einiger Arten von Herzkrankheiten)
- Fluvoxamin (zur Behandlung von Depressionen oder Zwangsstörungen).

Arzneimittel, die die Wirkung von Esbriet verringern können:

- Omeprazol (zur Behandlung von Verdauungsbeschwerden oder gastroösophagealer Refluxkrankheit)
- Rifampicin (ein Antibiotikum).

Einnahme von Esbriet zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Trinken Sie keinen Grapefruitsaft, während Sie das Arzneimittel einnehmen. Grapefruit kann die Wirkung von Esbriet beeinträchtigen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Als eine Vorsichtsmaßnahme sollten Sie Esbriet nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind, beabsichtigen, schwanger zu werden oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, da das mögliche Risiko für das ungeborene Kind nicht bekannt ist.

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, nehmen Sie Esbriet nur nach Rücksprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Da nicht bekannt ist, ob Esbriet in die Muttermilch übergeht, wird Ihr Arzt mit Ihnen über die Risiken und den Nutzen der Behandlung mit Esbriet während der Stillzeit sprechen, wenn Sie sich für das Stillen entscheiden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Führen Sie kein Fahrzeug oder bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie nach Einnahme von Esbriet müde sind oder Ihnen schwindlig ist.

3. Wie ist Esbriet einzunehmen?

Die Behandlung mit Esbriet sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von IPF begonnen und überwacht werden.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Nehmen Sie das Arzneimittel in steigenden Dosen folgendermaßen ein:

- an den ersten 7 Tagen eine Dosis von 267 mg (1 gelbe Tablette) dreimal täglich zu den Mahlzeiten (insgesamt 801 mg/Tag)
- vom 8. bis zum 14. Tag eine Dosis von 534 mg (2 gelbe Tabletten oder 1 orange Tablette) dreimal täglich zu den Mahlzeiten (insgesamt 1.602 mg/Tag)
- ab dem 15. Tag (Erhaltungsphase) eine Dosis von 801 mg (3 gelbe Tabletten oder 1 braune Tablette) dreimal täglich zu den Mahlzeiten (insgesamt 2.403 mg/Tag).

Die empfohlene tägliche Erhaltungsdosis von Esbriet beträgt 801 mg (3 gelbe Tabletten oder 1 braune Tablette) dreimal täglich zu den Mahlzeiten, entsprechend einer Gesamtdosis von 2.403 mg pro Tag.

Schlucken Sie die Tabletten als Ganzes mit etwas Wasser während oder nach einer Mahlzeit, um das Risiko für Nebenwirkungen wie Übelkeit und Schwindel zu verringern. Falls Beschwerden länger anhalten, suchen Sie Ihren Arzt auf.

Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen

Der Arzt kann Ihre Dosis herabsetzen, wenn Nebenwirkungen wie z.B. Magenbeschwerden, Hautreaktionen auf Sonnenlicht oder UV-Bestrahlung oder wesentliche Veränderungen Ihrer Leberenzyme bei Ihnen auftreten.

Wenn Sie eine größere Menge von Esbriet eingenommen haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, Apotheker oder die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses, wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben, als Sie sollten, und nehmen Sie das Arzneimittel mit.

Wenn Sie die Einnahme von Esbriet vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie die vergessene Dosis ein, sobald Sie es bemerken. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um eine vergessene Dosis nachzuholen. Zwischen den einzelnen Dosen muss ein Zeitraum von mindestens 3 Stunden liegen. Nehmen Sie pro Tag nicht mehr Tabletten ein als die Ihnen verordnete tägliche Dosis.

Wenn Sie die Einnahme von Esbriet abbrechen

In einigen Situationen kann Ihr Arzt Sie anweisen, die Einnahme von Esbriet zu beenden. Wenn Sie die Einnahme von Esbriet aus irgendeinem Grund länger als 14 Tage in Folge unterbrechen müssen, beginnt der Arzt Ihre Behandlung neu mit einer Dosis von 267 mg dreimal täglich. Anschließend wird die Dosis nach und nach wieder auf eine Dosis von 801 mg dreimal täglich erhöht.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Brechen Sie die Einnahme von Esbriet ab und verständigen Sie sofort Ihren Arzt,

- wenn ein Anschwellen von Gesicht, Lippen und/oder Zunge, Atemnot oder pfeifende Atemgeräusche bei Ihnen auftreten. Hierbei handelt es sich um Anzeichen eines Angioödems, einer schweren allergischen Reaktion. Dies ist eine gelegentlich auftretende Nebenwirkung.
- wenn bei Ihnen eine Gelbfärbung der Augen oder der Haut auftritt oder Sie dunklen Urin haben, möglicherweise begleitet von Juckreiz der Haut. Hierbei handelt es sich um Anzeichen von abweichenden Leberwerten in Laboruntersuchungen. Dies sind seltene Nebenwirkungen. •

Weitere mögliche Nebenwirkungen

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Nebenwirkungen bemerken.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Hautreaktionen nach Aufenthalt in der Sonne oder Anwendung von UV-Lampen
- Übelkeit
- Müdigkeit
- Durchfall
- Verdauungsstörung oder Magenverstimmung
- Appetitlosigkeit
- Kopfschmerzen.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Rachen- oder Atemwegsentzündung und/oder Nebenhöhlenentzündung (Sinusitis)
- Blaseninfektion
- Gewichtsverlust
- Schlafstörungen
- Schwindel
- Schläfrigkeit
- Geschmacksveränderungen
- Hitzewallungen
- Kurzatmigkeit
- Husten
- Magenbeschwerden wie saures Aufstoßen, Erbrechen, Völlegefühl, Bauchschmerzen und -beschwerden, Sodbrennen, Verstopfungsgefühl und Blähungen
- Bluttests können erhöhte Spiegel von Leberenzymen zeigen
- Hautprobleme wie Juckreiz, Hautrötung oder gerötete Haut, trockene Haut, Hautausschlag
- Muskelschmerzen, schmerzende Gelenke/Gelenkschmerzen
- Schwächegefühl oder Energielosigkeit
- Schmerzen im Brustkorb
- Sonnenbrand.

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Bluttests können eine Abnahme von weißen Blutkörperchen zeigen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Esbriet aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Flaschenetikett und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Esbriet enthält

267 mg Tablette

- Der Wirkstoff ist: Pirfenidon. Jede Filmtablette enthält 267 mg Pirfenidon.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Povidon K30, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
 - Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

534 mg Tablette

- Der Wirkstoff ist: Pirfenidon. Jede Filmtablette enthält 534 mg Pirfenidon.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Povidon K30, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
 - Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) und Eisen(III)-oxid (E172)

801 mg Tablette

- Der Wirkstoff ist: Pirfenidon. Jede Filmtablette enthält 801 mg Pirfenidon.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Povidon K30, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
 - Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Talkum, Eisen(III)-oxid (E172) und Eisen(II,III)-oxid (E172)

Wie Esbriet aussieht und Inhalt der Packung

267 mg Tablette

Esbriet 267 mg Filmtabletten sind gelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit dem Aufdruck „PFD“. Die Flaschenpackungen enthalten eine Flasche mit 21 Tabletten, zwei Flaschen mit jeweils 21 Tabletten (insgesamt 42 Tabletten), eine Flasche mit 90 Tabletten oder 2 Flaschen mit jeweils 90 Tabletten (insgesamt 180 Tabletten).

534 mg Tablette

Esbriet 534 mg Filmtabletten sind orange, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit dem Aufdruck „PFD“.

Die Flaschenpackungen enthalten entweder eine Flasche mit 21 Tabletten oder eine Flasche mit 90 Tabletten.

801 mg Tablette

Esbriet 801 mg Filmtabletten sind braune, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit dem Aufdruck „PFD“. Die Flaschenpackungen enthalten eine Flasche mit 90 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Vereinigtes Königreich

Hersteller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 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 Ατδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.