

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Esbriet 267 mg kapsler, harde

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 267 mg pirfenidon.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard (kapsel).

Todelt kapsel med hvit til off-white, opak bunn og hvit til off-white, opak topp med "PFD 267 mg" i brunt trykk, inneholdende et hvitt til lysegult pulver.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Esbriet er indisert hos voksne til behandling av lett til moderat idiopatisk lungefibrose (ILF).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Esbriet skal startes og overvåkes av spesialist med erfaring innen diagnostisering og behandling av ILF.

#### Dosering

#### Voksne

Ved behandlingsstart bør dosen titreres til anbefalt døgndose på ni kapsler per døgn over en 14 dagers periode som følger:

- Dag 1 til 7: én kapsel tre ganger daglig (801 mg/døgn)
- Dag 8 til 14: to kapsler tre ganger daglig (1602 mg/døgn)
- Fra dag 15: tre kapsler tre ganger daglig (2403 mg/døgn)

Anbefalt daglig vedlikeholdsdose av Esbriet er tre 267 mg kapsler, tre ganger daglig sammen med mat, totalt 2403 mg/døgn.

Doser over 2403 mg/døgn anbefales ikke til noen pasienter (se pkt. 4.9).

Pasienter som mister 14 påfølgende dager eller mer med Esbriet-behandling, skal starte behandlingen på nytt ved å gjennomgå den innledende 2 ukers opptitreringen til anbefalt døgndose.

Ved behandlingsavbrudd kortere enn 14 påfølgende dager kan dosen gjenopptas med forrige anbefalte døgndose uten titrering.

#### Dosejustering og andre vurderinger for sikker bruk

*Gastrointestinale bivirkninger:* Pasienter som får behandlingsintoleranse på grunn av gastrointestinale bivirkninger, bør minnes om å ta legemidlet sammen med mat. Ved vedvarende symptomer kan dosen

med pirfenidon reduseres til 1-2 kapsler (267 mg – 534 mg) to til tre ganger/døgn sammen med mat, med påfølgende økning til anbefalt døgndose basert på toleranse. Ved vedvarende symptomer kan pasienten gis beskjed om å avbryte behandlingen i en til to uker slik at symptomene kan gå over.

*Lysfølsomhetsreaksjon eller utslett:* Pasienter som får lett til moderat lysfølsomhetsreaksjon eller utslett bør minnes om å bruke solkrem med høy faktor hver dag og unngå soleksponering (se pkt. 4.4). Dosen av pirfenidon kan reduseres til 3 kapsler/døgn (1 kapsel tre ganger daglig). Ved vedvarende utslett etter 7 dager bør Esbriet avbrytes i 15 dager, med økning til anbefalt døgndose på samme måte som i dosetitreringsperioden.

Pasienter som får kraftig lysfølsomhetsreaksjon eller utslett bør gis beskjed om å avbryte behandlingen og oppsøke legehjelp (se pkt. 4.4). Når utslettet er forsvunnet, kan behandling med Esbriet startes igjen og økes til anbefalt døgndose basert på legens vurdering.

*Leverfunksjon:* Ved signifikant økning i alanin- og/eller aspartataminotransferase (ALAT/ASAT) med eller uten bilirubinøkning, bør dosen av pirfenidon justeres eller behandlingen seponeres i samsvar med retningslinjene i punkt 4.4.

### Spesielle populasjoner

#### Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter over 65 år (se pkt. 5.2).

#### Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (dvs. Child-Pugh grad A og B). Da plasmanivået av pirfenidon kan være økt hos enkelte individer med lett til moderat nedsatt leverfunksjon, bør det imidlertid utvises forsiktighet ved Esbriet-behandling i denne populasjonen. Esbriet skal ikke brukes av pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller terminal leversykdom (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

#### Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Esbriet-behandling skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/minutt}$ ) eller terminal nyresykdom som krever dialyse (se pkt. 4.3 og 5.2).

#### Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Esbriet i den pediatriske populasjonen ved indikasjonen ILF.

### Administrasjonsmåte

Esbriet er til oralt bruk. Kapslene skal svelges hele med vann og tas sammen med mat for å redusere faren for kvalme og svimmelhet (se pkt. 4.8 og 5.2).

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Tidligere angioødem i forbindelse med bruk av pirfenidon (se pkt. 4.4).
- Samtidig bruk av fluvoksamin (se pkt. 4.5).
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon eller terminal leversykdom (se pkt. 4.2 og 4.4).
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/minutt}$ ) eller terminal nyresykdom som krever dialyse (se pkt. 4.2 og 4.4).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Leverfunksjon

ALAT- og ASAT-økning til  $> 3 \times$  øvre normalgrense (ULN) er rapportert hos pasienter som behandles med Esbriet. Dette blir sjelden forbundet med samtidig økning av total serumbilirubin. Leverfunksjonsprøver (ALAT, ASAT og bilirubin) bør foretas før oppstart av behandling med Esbriet, hver måned de første 6 månedene og deretter hver 3. måned (se pkt. 4.8). Ved signifikant økning i

leveraminotransferaser bør dosen av Esbriet justeres eller behandlingen seponeres i samsvar med retningslinjene nedenfor. Hos pasienter med bekreftet økning i ALAT, ASAT eller bilirubin under behandling kan følgende dosejusteringer være nødvendige.

#### Anbefalinger ved ALAT/ASAT-økning

Hvis en pasient får en aminotransferaseøkning til  $> 3$  til  $\leq 5$  x ULN etter oppstart av Esbriet-behandling, bør forstyrrende legemidler seponeres, andre årsaker utelukkes og pasienten overvåkes nøye. Hvis klinisk relevant skal doseringen av Esbriet reduseres eller avbrytes. Når leverfunksjonsprøvene er normalisert, kan Esbriet-dosen igjen økes til anbefalt døgndose hvis dette tolereres.

Hvis en pasient får en aminotransferaseøkning til  $\leq 5$  x ULN med symptomer eller hyperbilirubinemi, bør Esbriet seponeres og pasienten ikke behandles igjen.

Hvis en pasient får en aminotransferaseøkning til  $> 5$  x ULN, bør Esbriet seponeres og pasienten ikke behandles igjen.

#### Nedsatt leverfunksjon

Hos individer med moderat nedsatt leverfunksjon (dvs. Child-Pugh grad B) er pirfenidon-eksponeringen økt med 60 %. Esbriet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med underliggende lett til moderat nedsatt leverfunksjon (dvs. Child-Pugh grad A og B), gitt faren for økt pirfenidon-eksponering. Pasienter bør overvåkes nøye for toksisitetstegn, spesielt hvis de samtidig bruker en CYP1A2-hemmer (se pkt. 4.5 og 5.2). Esbriet er ikke undersøkt hos individer med alvorlig nedsatt leverfunksjon, og Esbriet skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

#### Lysfølsomhetsreaksjon og utslett

Eksponering for direkte sollys (inkludert solarium) bør unngås eller begrenses ved behandling med Esbriet. Pasienter bør gis beskjed om å bruke solkrem med høy faktor hver dag, bruke klær som beskytter mot soleksponeering og unngå bruk av andre legemidler som gir lysfølsomhet. Pasienter bør gis beskjed om å rapportere symptomer på lysfølsomhetsreaksjon eller utslett til lege. Alvorlige lysfølsomhetsreaksjoner er mindre vanlige. Dosejustering eller midlertidig behandlingsavbrudd kan være nødvendig ved lette til alvorlige tilfeller av lysfølsomhetsreaksjon eller utslett (se pkt. 4.2).

#### Angioødem

Det er rapportert om angioødem (i enkelte tilfeller alvorlig) som hevelse i ansikt, lepper og/eller tunge, noe som kan være forbundet med pusteproblemer eller hvesing, i forbindelse med bruk av Esbriet etter markedsføring. Derfor må pasienter som utvikler tegn eller symptomer på angioødem etter administrasjon av Esbriet umiddelbart avbryte behandlingen. Pasienter med angioødem skal behandles med standardbehandling. Esbriet skal ikke administreres til pasienter som tidligere har hatt angioødem forårsaket av Esbriet (se pkt. 4.3).

#### Svimmelhet

Svimmelhet er rapportert hos pasienter som bruker Esbriet. Pasienter bør derfor finne ut hvordan de reagerer på dette legemidlet før de deltar i aktiviteter som krever mental årvåkenhet eller koordinasjon (se pkt. 4.7). I kliniske studier fikk de fleste pasientene som opplevde svimmelhet, kun ett tilfelle av dette, og de fleste tilfellene gikk over, med en median varighet på 22 døgn. Hvis svimmelhet ikke bedres eller den forverres i styrke, kan det være nødvendig med dosejustering eller seponering av Esbriet.

#### Tretthet (fatigue)

Tretthet (fatigue) er rapportert hos pasienter som bruker Esbriet. Pasienter bør derfor finne ut hvordan de reagerer på dette legemidlet før de deltar i aktiviteter som krever mental årvåkenhet eller koordinasjon (se pkt. 4.7).

## Vekttap

Vekttap er rapportert hos pasienter som behandles med Esbriet (se pkt. 4.8). Legen bør følge pasientens vekt, og eventuelt oppfordre til økt kaloriinntak hvis vekttapet anses å ha klinisk betydning.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Cirka 70-80 % av pirfenidon metaboliseres via CYP1A2, med mindre bidrag fra andre CYP-isoenzymmer som CYP2C9, 2C19, 2D6 og 2E1.

Inntak av grapefruktjuice er forbundet med CYP1A2-hemming og bør unngås under behandling med pirfenidon.

#### Fluvoksamin og CYP1A2-hemmere

I en fase 1-studie medførte samtidig administrasjon av Esbriet og fluvoksamin (en potent CYP1A2-hemmer med hemmende effekt på andre CYP-isoenzymmer [CYP2C9, 2C19, og 2D6]) 4 ganger økt eksponering for pirfenidon hos ikke-røykere.

Esbriet er kontraindisert hos pasienter som samtidig bruker fluvoksamin (se pkt. 4.3). Fluvoksamin skal seponeres før oppstart av Esbriet-behandling og unngås under Esbriet-behandling på grunn av redusert pirfenidonclearance. Annen behandling som hemmer både CYP1A2 og ett eller flere andre CYP-isoenzymmer involvert i pirfenidons metabolisme (f.eks. CYP2C9, 2C19 og 2D6), bør unngås under pirfenidonbehandling.

*In vitro* og *in vivo* ekstrapoleringer indikerer at sterke og selektive hemmere av CYP1A2 (f.eks. enoksacin) har potensiale til å øke eksponeringen for pirfenidon omtrent 2 til 4 ganger. Dersom samtidig bruk av Esbriet og en sterk og selektiv hemmer av CYP1A2 ikke kan unngås, bør dosen av pirfenidon reduseres til 801 mg daglig (én kapsel tre ganger daglig). Pasientene bør følges nøye med tanke på utvikling av bivirkninger relatert til behandlingen med Esbriet. Seponer om nødvendig Esbriet (se pkt. 4.2 og 4.4).

Samtidig administrering av Esbriet og 750 mg ciprofloksacin (en moderat hemmer av CYP1A2) økte eksponeringen for pirfenidon med 81 %. Dersom en dosering på 750 mg ciprofloksacin to ganger daglig ikke kan unngås, bør dosen av pirfenidon reduseres til 1602 mg daglig (to kapsler tre ganger en dag). Esbriet må brukes med forsiktighet når ciprofloksacin blir brukt i en dose på 250 mg eller 500 mg én eller to ganger daglig.

Esbriet må brukes med forsiktighet hos pasienter som behandles med andre moderate hemmere av CYP1A2 (f.eks. amiodaron, propafenon).

Det bør også utvises spesiell forsiktighet hvis CYP1A2-hemmere brukes samtidig med potente hemmere av ett eller flere andre CYP-isoenzymmer involvert i pirfenidons metabolisme, som CYP2C9 (f.eks. amiodaron, flukonazol), 2C19 (f.eks. kloramfenikol) og 2D6 (f.eks. fluoksetin, paroksetin).

#### Sigarettrøyking og CYP1A2-induktorer

En fase 1 interaksjonsstudie vurderte effekten av sigaretttrøyking (CYP1A2-induktor) på farmakokinetikken til pirfenidon. Pirfenidoneksponeringen hos røykere var 50 % av det som ble observert hos ikke-røykere. Røyking kan indusere leverenzymproduksjon og dermed øke legemiddelclearance og redusere eksponering. Samtidig bruk av sterke CYP1A2-induktorer, inkludert røyking, bør unngås under Esbriet-behandling, basert på den observerte sammenhengen mellom sigaretttrøyking og dets evne til å indusere CYP1A2. Pasienter bør oppfordres til å seponere sterke CYP1A2-induktorer og slutte å røyke før og under behandling med pirfenidon.

Samtidig bruk av moderate CYP1A2-induktorer (f.eks. omeprazol) kan teoretisk medføre reduksjon av pirfenidons plasmanivå.

Samtidig bruk av legemidler som er potente induktorer av både CYP1A2 og andre CYP-isoenzymmer involvert i pirfenidons metabolisme (f.eks. rifampicin), kan medføre signifikant reduksjon av pirfenidons plasmanivå. Disse legemidlene bør unngås hvis mulig.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Det foreligger ingen data på bruk av Esbriet hos gravide kvinner. Hos dyr går pirfenidon og/eller metabolitter over i placenta, med fare for akkumulering av pirfenidon og/eller metabolitter i fostervann. Høye doser ( $\geq 1000$  mg/kg/døgn) gir forlenget drektighet og redusert fosteroverlevelse hos rotter. Som en forholdsregel bør bruk av Esbriet under graviditet unngås.

### Amming

Det er ukjent om pirfenidon eller metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakokinetiske data fra dyr har vist utskillelse av pirfenidon og/eller metabolitter i melk med fare for akkumulering av pirfenidon og/eller metabolitter i melk (se pkt. 5.3). En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av Esbriet-behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Esbriet skal avsluttes.

### Fertilitet

Det er ikke sett skadelige effekter med hensyn på fertilitet i prekliniske studier (se pkt. 5.3).

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Esbriet kan gi svimmelhet og tretthet (fatigue) som kan ha en moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter bør derfor utvise forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner dersom de opplever disse symptomene.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De mest hyppige rapporterte bivirkningene i kliniske studier med Esbriet ved en dose på 2403 mg/døgn sammenlignet med placebo, var kvalme (32,4 % mot 12,2 %), utslett (26,2 % mot 7,7 %), diaré (18,8 % mot 14,4 %), fatigue (18,5 % mot 10,4 %), dyspepsi (16,1 % mot 5,0 %) anoreksi (11,4 % mot 3,5 %), hodepine (10,1 % mot 7,7 %) og lysfølsomhetsreaksjon (9,3 % mot 1,1 %).

### Bivirkninger i tabellform

Sikkerheten til Esbriet er undersøkt i kliniske studier med 1650 friske forsøkspersoner og pasienter. Over 170 pasienter har blitt undersøkt i åpne studier i mer enn fem år og noen i opp til 10 år.

Tabell 1 viser bivirkninger rapportert med en frekvens  $\geq 2$  % hos 623 pasienter som fikk Esbriet i anbefalt dose på 2403 mg/døgn i tre sammenlagte avgjørende fase 3-studier. Bivirkninger observert etter markedsføring vises også i tabell 1. Bivirkningene er presentert etter organklassesystem og innenfor hver frekvensgruppering: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ) er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

<b>Tabell 1 Bivirkninger etter organklassesystem og MedDRA-frekvens</b>	
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	
Vanlige	Øvre luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Sjeldne	Agranulocytose <sup>1</sup>
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	
Mindre vanlige	Angioødem <sup>1</sup>
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Svært vanlige	Anoreksi
Vanlige	Vekttap, redusert appetitt
<b>Psykiatriske lidelser</b>	
Vanlige	Søvnløshet
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
Svært vanlige	Hodepine
Vanlige	Svimmelhet, søvnighet, dysgeusi, letargi
<b>Karsykdommer</b>	
Vanlige	Hetetokter
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Vanlige	Dyspné, hoste, produktiv hoste
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Svært vanlige	Dyspepsi, kvalme, diaré
Vanlige	Gastroøsofageal reflukssykdom, oppkast, abdominal distensjon, abdominalt ubehag, abdominalsmerter, smerter i øvre abdomen, mageubehag, gastritt, forstoppelse, flatulens
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	
Vanlige	Økt ALAT, økt ASAT, økt gammaglutamyltransferase
Sjeldne	Økning i total serumbilirubin i kombinasjon med økning i ALAT og ASAT <sup>1</sup>
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
Svært vanlige	Lysfølsomhetsreaksjon, utslett
Vanlige	Kløe, erytem, tørr hud, erytematøst utslett, makulært utslett, kløende utslett
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
Vanlige	Myalgi, artralgi
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
Svært vanlige	Tretthet (fatigue)
Vanlige	Asteni, ikke hjerterelaterte brystmerter
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
Vanlige	Solforbrenning

1. Identifisert ved overvåkning etter markedsføring

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.](#)

## 4.9 Overdosering

Det er begrenset klinisk erfaring med overdosering. Gjentatte pirfenidondoser på inntil total dose 4806 mg/døgn ble gitt som seks 267 mg kapsler tre ganger daglig til friske, voksne forsøkspersoner i en doseøkingsperiode på 12 døgn. Bivirkningene var lette, forbigående og forenlige med de hyppigst rapporterte bivirkningene av pirfenidon.

Ved mistanke om overdosering bør det gis støttende medisinsk behandling, inkludert overvåking av vitale tegn og pasientens kliniske status.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, andre immunsuppressiver, ATC-kode: L04A X05

Virkningsmekanismen til pirfenidon er ikke helt klarlagt, men data indikerer at pirfenidon har både antifibrotiske og antiinflammatoriske egenskaper i en rekke *in vitro*-systemer og dyremodeller av lungefibrose (bleomycin- og transplantatindusert fibrose).

ILF er en kronisk fibrotisk og inflammatorisk lungesykdom med syntese og frisetting av inflammatoriske cytokiner, inkludert tumornekrosefaktor-alfa (TNF- $\alpha$ ) og interleukin-1-beta (IL-1 $\beta$ ), og pirfenidon er vist å redusere akkumulering av inflammatoriske celler som respons på ulike stimuli.

Pirfenidon hemmer fibroblastproliferasjon, produksjon av fibroserelaterte proteiner og cytokiner samt økt biosyntese og akkumulering av ekstracellulær matriks som respons på cytokinvekstfaktorer som transformerende vekstfaktor-beta (TGF- $\beta$ ) og platerderivert vekstfaktor (PDGF).

#### Klinisk effekt

Klinisk effekt av Esbriet er undersøkt i fire multisenter, randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte fase 3-studier med pasienter med ILF. Tre av fase 3-studiene (PIPF-004, PIPF-006 og PIPF-016) var multinasjonale og den fjerde (SP3) ble utført i Japan.

PIPF-004 og PIPF-006 sammenlignet behandling med Esbriet 2403 mg/døgn og placebo. Studiene hadde nesten identisk design, med få unntak, inkludert en middels dosegruppe (1197 mg/døgn) i PIPF-004. I begge studier ble behandling gitt tre ganger daglig i minst 72 uker. Primært endepunkt i begge studier var endring fra "baseline" til uke 72 i prosentvis anslått forsert vitalkapasitet (FVC).

I studie PIPF-004 var nedgangen i prosentvis anslått FVC fra "baseline" til uke 72 av behandlingen signifikant redusert hos pasienter som fikk Esbriet (n=174), sammenlignet med pasienter som fikk placebo (n=174, p=0,001, rang ANCOVA). Behandling med Esbriet reduserte også signifikant nedgangen i prosentvis anslått FVC fra "baseline" til uke 24 (p=0,014), uke 36 (p < 0,001), uke 48 (p < 0,001) og uke 60 (p < 0,001). I uke 72 ble det sett en nedgang fra "baseline" i prosentvis anslått FVC  $\geq$  10 % (en verdi som indikerer mortalitetsrisiko ved ILF) hos 20 % av pasientene som fikk Esbriet, sammenlignet med 35 % for placebo (tabell 2).

<b>Tabell 2    Kategorisk vurdering av endring fra "baseline" til uke 72 i prosentvis anslått FVC i studie PIPF-004</b>		
	<b>Pirfenidon 2 403 mg/døgn (n=174)</b>	<b>Placebo (n=174)</b>
Nedgang $\geq$ 10 % eller dødsfall eller lungetransplantasjon	35 (20 %)	60 (34 %)
Nedgang mindre enn 10 %	97 (56 %)	90 (52 %)
Ingen nedgang (FVC-endring > 0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)



Selv om det ikke var noen forskjell mellom pasienter som fikk Esbriet og placebo fra "baseline" til uke 72 i endring av gangdistanse i en seks minutters gangtest (6MWT) ut fra forhåndsdefinert rang ANCOVA, hadde 37 % av pasientene som fikk Esbriet  $\geq 50$  m reduksjon i 6MWT-distansse sammenlignet med 47 % hos pasienter som fikk placebo i PIPF-004 i en ad hoc-analyse.

I studie PIPF-006 reduserte ikke behandling med Esbriet (n=171) nedgangen i prosentvis anslått FVC fra "baseline" til uke 72, sammenlignet med placebo (n=173, p=0,501). Behandling med Esbriet reduserte imidlertid nedgangen i prosentvis anslått FVC fra "baseline" til uke 24 (p < 0,001), uke 36 (p=0,011) og uke 48 (p=0,005). I uke 72 ble det sett en nedgang i FVC  $\geq 10$  % hos 23 % av pasientene som fikk Esbriet og 27 % som fikk placebo (tabell 3).

<b>Tabell 3 Kategorisk vurdering av endring fra "baseline" til uke 72 i prosentvis anslått FVC i studie PIPF-006</b>		
	<b>Pirfenidon 2 403 mg/døgn (n=171)</b>	<b>Placebo (n=171)</b>
Nedgang $\geq 10$ % eller dødsfall eller lungetransplantasjon	39 (23 %)	46 (27 %)
Nedgang mindre enn 10 %	88 (52 %)	89 (51 %)
Ingen nedgang (FVC-endring > 0 %)	44 (26 %)	38 (22 %)

Nedgangen i 6MWT-distansse fra "baseline" til uke 72 ble signifikant redusert i forhold til placebo i studie PIPF-006 (p < 0,001, rang ANCOVA). I tillegg hadde 33 % av pasientene som fikk Esbriet  $\geq 50$  m reduksjon i 6MWT-distansse, sammenlignet med 47 % hos pasienter som fikk placebo i PIPF-006 i en ad hoc-analyse.

I en samlet analyse av overlevelse i PIPF-004 og PIPF-006 var dødeligheten med Esbriet 2403 mg/døgn 7,8 % sammenlignet med 9,8 % med placebo (HR 0,77, 95 % KI, 0,47-1,28).

PIPF-016 sammenlignet behandling med Esbriet 2403 mg/dag mot placebo. Behandlingen ble administrert tre ganger daglig i 52 uker. Det primære endepunktet var endring fra "baseline" til uke 52 i prosentvis forventet FVC. Hos til sammen 555 pasienter var prosentvis forventet FVC for median "baseline" og % DL<sub>CO</sub> henholdsvis 68 % (område: 48-91 %) og 42 % (område: 27-170 %). To prosent av pasientene hadde prosentvis FVC under 50 %, og 21 % av pasientene hadde en prosentvis forventet DL<sub>CO</sub> på under 35 % ved "baseline".

I studie PIPF-016 var nedgangen i forventet prosentvis FVC fra "baseline" etter 52 ukers behandling signifikant redusert hos pasienter som fikk Esbriet (n=278), sammenlignet med pasienter som fikk placebo (n=277, p < 0,000001, rang ANCOVA). Behandling med Esbriet reduserte også signifikant nedgangen i forventet prosentvis FVC fra "baseline" etter 13 uker (p < 0,000001), 26 uker (p < 0,000001) og 39 uker (p=0,000002). Ved uke 52 ble det registrert en nedgang fra "baseline" i forventet prosentvis FVC på  $\geq 10$  % eller død hos 17 % av pasientene som fikk Esbriet, sammenlignet med 32 % som fikk placebo (tabell 4).

<b>Tabell 4 Kategorisk vurdering av endring fra "baseline" til uke 52 i forventet prosentvis FVC i studie PIPF-016</b>		
	<b>Pirfenidon 2403 mg/dag (n=278)</b>	<b>Placebo (n=277)</b>
Nedgang på $\geq 10$ % eller død	46 (17 %)	88 (32 %)
Nedgang på mindre enn 10 %	169 (61 %)	162 (58 %)
Ingen nedgang (FVC-endring > 0 %)	63 (23 %)	27 (10 %)

Nedgangen i 6MWT-distansse fra "baseline" til uke 52 ble signifikant redusert hos pasienter som fikk Esbriet, sammenlignet med pasienter som fikk placebo i PIPF-016 (p=0,036, rang ANCOVA). I tillegg

hadde 26 % av pasientene som fikk Esbriet en nedgang på  $\geq 50$  m i 6MWT-distanse, sammenlignet med 36 % av pasientene som fikk placebo.

I en forhåndsdefinert, samlet analyse av studie PIPF-016, PIPF-004 og PIPF-006 ved måned 12, var mortalitet uansett årsak signifikant lavere hos gruppen med Esbriet 2 403 mg/dag (3,5 %, 22 av 623 pasienter), sammenlignet med placebo (6,7 %, 42 av 624 pasienter). Dette resulterte i en 48 % reduksjon i risikoen for mortalitet uansett årsak i løpet av de første 12 månedene (HR 0,52[95 % KI, 0,31-0,87],  $p=0,0107$ , log-rank-test).

Studie (SP3) med japanske pasienter sammenlignet pirfenidon 1 800 mg/døgn (sammenlignbart med 2 403 mg/døgn hos populasjonene i USA og Europa i PIPF-004/006 på vektnormalisert basis) med placebo ( $n=110$  og  $n=109$ ). Behandling med pirfenidon reduserte gjennomsnittlig fall i vitalkapasitet (VC) ved uke 52 (primært endepunkt) signifikant, sammenlignet med placebo ( $-0,09\pm 0,02$  l mot  $-0,16\pm 0,02$  l,  $p=0,042$ ).

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Esbriet i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved ILF (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Administrasjon av Esbriet kapsler sammen med mat medfører en stor reduksjon i  $C_{max}$  (50 %) og en mindre effekt på AUC, sammenlignet med fastende tilstand. Etter oral administrasjon av en enkeltdose på 801 mg til friske, eldre forsøkspersoner (50-66 år) som hadde spist, ble pirfenidons absorpsjon forsinket, mens AUC var ca. 80-85 % av AUC observert i fastende tilstand. Bioekvivalens ble vist i den fastende tilstanden ved sammenligning av 801 mg tablett mot tre 267 mg kapsler. Hos de som hadde spist nådde 801 mg tablett bioekvivalens kriteriene basert på AUC målinger sammenlignet med kapsler, mens 90 % konfidensintervall for  $C_{max}$  (108,26% - 125,60%) delvis gikk over den øvre grense for standard bioekvivalens (90% KI; 80,00%-125,00%). Effekten av mat på oral AUC for pirfenidon var konsistent mellom tablett og kapselformuleringene. Sammenlignet med fastende tilstand, ble  $C_{max}$  for pirfenidon redusert for begge formuleringene ved administrering sammen med mat, hvor Esbriet tablett reduserte  $C_{max}$  litt mindre (med 40 %) enn Esbriet kapsler (med 50 %). Redusert forekomst av bivirkninger (kvalme og svimmelhet) ble sett hos forsøkspersoner som hadde spist, sammenlignet med en fastende gruppe. Det anbefales derfor å ta Esbriet sammen med mat for å redusere forekomsten av kvalme og svimmelhet.

Pirfenidons absolutte biotilgjengelighet er ikke undersøkt hos mennesker.

### Distribusjon

Pirfenidon bindes til humane plasmaproteiner, hovedsakelig serumalbumin. Samlet gjennomsnittlig binding var 50 % til 58 % ved konsentrasjoner observert i kliniske studier (1 til 100 mikrog/ml). Gjennomsnittlig tilsynelatende oralt distribusjonsvolum ved steady state er ca. 70 liter, noe som indikerer liten pirfenidondistribusjon til vev.

### Biotransformasjon

Cirka 70-80 % av pirfenidon metaboliseres via CYP1A2, med mindre bidrag fra andre CYP-isozymer som CYP2C9, 2C19, 2D6 og 2E1. *In vitro*- og *in vivo*-studier har ikke vist noen aktivitet hos hovedmetabolitten (5-karboksympirfenidon), selv ved konsentrasjoner eller doser langt over deforbundet med pirfenidons aktivitet.

### Eliminasjon

Oral clearance av pirfenidon synes i liten grad å være mettbart. I en dosefinnende studie hos friske, eldre forsøkspersoner med gjentatt dosering med 267 mg til 1335 mg tre ganger daglig, falt gjennomsnittlig clearance med ca. 25 % ved doser over 801 mg tre ganger daglig. Etter administrasjon

av enkeltdoser med pirfenidon til friske, eldre forsøkspersoner var gjennomsnittlig, tilsynelatende, terminal eliminasjonshalveringstid ca. 2,4 timer. Ca. 80 % av en oral dose av pirfenidon utskilles i urin innen 24 timer etter dosering. Mesteparten av pirfenidon utskilles som metabolitten 5-karboksympirfenidon (> 95 % av det som gjenfinnes), og under 1 % pirfenidon utskilles uendret i urin.

### Spesielle populasjoner

#### Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til pirfenidon og 5-karboksympirfenidonmetabolitten ble sammenlignet mellom personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh grad B) og personer med normal leverfunksjon. Resultater viste gjennomsnittlig 60 % økning i pirfenidoneksponering etter en enkeltdose på 801 mg pirfenidon (3 x 267 mg kapsel) hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Pirfenidon bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon, og pasienter bør overvåkes nøye for toksisitetstegn, spesielt hvis de samtidig bruker en CYP1A2-hemmer (se pkt. 4.2 og 4.4). Esbriet er kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon og terminal leversykdom (se pkt. 4.2 og 4.3).

#### Nedsatt nyrefunksjon

Det ble ikke sett klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til pirfenidon hos personer med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Modersubstansen metaboliseres hovedsakelig til 5-karboksympirfenidon, og farmakokinetikken til denne metabolitten er endret hos personer med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Anslått metabolittakkumulering ved steady state er imidlertid ikke av farmakodynamisk betydning da terminal eliminasjonshalveringstid bare er 1–2 timer hos disse personene. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon som får pirfenidon. Bruk av pirfenidon er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/minutt) eller terminal nyresykdom som krever dialyse (se pkt. 4.2 og 4.3).

Populasjonsfarmakokinetiske analyser fra 4 studier med friske forsøkspersoner og personer med nedsatt nyrefunksjon og én studie med pasienter med ILF, viste ingen klinisk relevant effekt av alder, kjønn eller kroppsstørrelse på pirfenidons farmakokinetikk.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

Toksisitetstester ved gjentatt dosering viste økt levervekt hos mus, rotter og hunder, ofte ledsaget av centrilobulær leverhypertrofi, reversibelt ved seponering av behandling. Karsinogenitetsstudier viste økt forekomst av leversvulster hos rotter og mus. Leverfunnene er forenlige med induksjon av mikrosomale leverenzym, en effekt som ikke er sett hos pasienter som får Esbriet. Funnene anses ikke relevante for mennesker.

Statistisk signifikant økt forekomst av livmorsvulster ble sett hos hunnrotter som fikk 1500 mg/kg/døgn, 37 ganger den humane dosen på 2403 mg/døgn. Mekanistiske studier indikerer at forekomst av livmorsvulster sannsynligvis er relatert til en kronisk dopaminmediert kjønnshormonforstyrrelse som omfatter en artsspesifikk endokrin mekanisme hos rotter som ikke forekommer hos mennesker.

Studier av reproduksjonstoksisitet viste ingen negative effekter på fertilitet hos hanner og hunner eller postnatal utvikling av avkom hos rotter, og det var ingen holdepunkter for teratogenitet hos rotter (1000 mg/kg/døgn) eller kaniner (300 mg/kg/døgn). Hos dyr går pirfenidon og/eller dets metabolitter over i placenta, med fare for akkumulering av pirfenidon og/eller dets metabolitter i fostervann. Høye doser ( $\geq$  450 mg/kg/døgn) gir forlenget brunstperiode og høy forekomst av uregelmessige perioder hos rotter. Høye doser ( $\geq$  1000 mg/kg/døgn) gir forlenget drektighet og redusert fosteroverlevelse hos rotter. Studier med diende rotter indikerer at pirfenidon og/eller dets metabolitter utskilles i melk med fare for akkumulering av pirfenidon og/eller dets metabolitter i melk.

Pirfenidon viste ingen tegn på mutagen eller gentoksisk aktivitet i et standardutvalg av tester og var ikke mutagent ved UV-eksponering. Ved UV-eksponering testet pirfenidon positivt i en fotoklastogenitetstest med lungeceller fra kinesisk hamster.

Fototoksisitet og irritasjon ble registrert hos marsvin etter oral administrasjon av pirfenidon og ved eksponering for UVA/UVB-lys. Alvorlighetsgraden av fototoksisitetslesjoner ble redusert ved bruk av solbeskyttelse.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Kapselinnhold

Cellulose, mikrokrystallinsk  
Krysskarmellosenatrium  
Povidon  
Magnesiumstearat

#### Kapselskall

Titandioksid (E171)  
Gelatin

#### Trykkfarger

Brun S-1-16530 eller 03A2 trykkfarger inneholdende:  
Skjellakk  
Svart jernoksid (E172)  
Rødt jernoksid (E172)  
Gult jernoksid (E172)  
Propylenglykol  
Ammoniumhydroksid

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

4 år for blisterbrett.  
3 år for bokser.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

#### Pakningsstørrelser

##### Startpakning til 2 ukers behandling

7 x PVC/PE/PCTFE aluminiumsfolie blisterstrimler, hver med 3 kapsler (dosene til 1. uken), pakket sammen med 7 x PVC/PE/PCTFE aluminiumsfolie blisterstrimler, hver med 6 kapsler (dosene til 2. uken). Hver pakning inneholder totalt 63 kapsler.

#### Pakning til 4 ukers vedlikeholdsbehandling

14 x PVC/PE/PCTFE aluminiumsfolie blisterstrimler med 18 kapsler (nok til 2 dager). Det er 14 x 18 kapsler i PVC/PE /PCTFE blisterstrimler av perforert aluminiumsfolie, totalt 252 kapsler per pakning.

250 ml hvit HDPE-boks med barnesikret lukking inneholdende 270 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

#### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. februar 2011  
Dato for siste fornyelse: 8. september 2015

#### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Esbriet 267 mg tabletter, filmdrasjerte  
Esbriet 534 mg tabletter, filmdrasjerte  
Esbriet 801 mg tabletter, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 267 mg pirfenidon.  
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 534 mg pirfenidon.  
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 801 mg pirfenidon.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Esbriet 267 mg filmdrasjerte tabletter er gule, ovale, ca. 1,3 x 0,6 cm bikonvekse filmdrasjerte tabletter, merket med «PFD».

Esbriet 534 mg filmdrasjerte tabletter er oransje, ovale, ca. 1,6 x 0,8 cm bikonvekse filmdrasjerte tabletter, merket med «PFD».

Esbriet 801 mg filmdrasjerte tabletter er brune, ovale, ca. 2 x 0,9 cm bikonvekse filmdrasjerte tabletter, merket med «PFD».

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Esbriet er indisert hos voksne til behandling av lett til moderat idiopatisk lungefibrose (ILF).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Esbriet skal startes og overvåkes av spesialist med erfaring innen diagnostisering og behandling av ILF.

#### Dosering

##### Voksne

Ved behandlingsstart bør dosen titreres til anbefalt døgndose på 2403 mg per døgn over en 14 dagers periode som følger:

- Dag 1 til 7: én dose med 267 mg administrert tre ganger daglig (801 mg/døgn)
- Dag 8 til 14: én dose med 534 mg administrert tre ganger daglig (1602 mg/døgn)
- Fra dag 15: én dose med 801 mg administrert tre ganger daglig (2403 mg/døgn)

Anbefalt daglig vedlikeholdsdose av Esbriet er 801 mg, tre ganger daglig sammen med mat, totalt 2403 mg/døgn.

Doser over 2403 mg/døgn anbefales ikke til noen pasienter (se pkt. 4.9).

Pasienter som mister 14 påfølgende dager eller mer med Esbriet-behandling, skal starte behandlingen på nytt ved å gjennomgå den innledende 2 ukers opptitreringen til anbefalt døgndose.

Ved behandlingsavbrudd kortere enn 14 påfølgende dager kan dosen gjenopptas med forrige anbefalte døgndose uten titrering.

#### Dosejustering og andre vurderinger for sikker bruk

*Gastrointestinale bivirkninger:* Pasienter som får behandlingsintoleranse på grunn av gastrointestinale bivirkninger, bør minnes om å ta legemidlet sammen med mat. Ved vedvarende symptomer kan dosen med pirfenidon reduseres til 267 mg – 534 mg to til tre ganger per døgn sammen med mat, med påfølgende økning til anbefalt døgndose basert på toleranse. Ved vedvarende symptomer kan pasienten gis beskjed om å avbryte behandlingen i én til to uker slik at symptomene kan gå over.

*Lysfølsomhetsreaksjon eller utslett:* Pasienter som får lett til moderat lysfølsomhetsreaksjon eller utslett bør minnes om å bruke solkrem med høy faktor hver dag og unngå soleksponeering (se pkt. 4.4). Dosen av pirfenidon kan reduseres til 801 mg hvert døgn (267 mg tre ganger daglig). Ved vedvarende utslett etter 7 dager bør Esbriet avbrytes i 15 dager, med økning til anbefalt døgndose på samme måte som i dosetitreringsperioden.

Pasienter som får kraftig lysfølsomhetsreaksjon eller utslett bør gis beskjed om å avbryte behandlingen og oppsøke legehjelp (se pkt. 4.4). Når utslettet er forsvunnet, kan behandling med Esbriet startes igjen og økes til anbefalt døgndose basert på legens vurdering.

*Leverfunksjon:* Ved signifikant økning i alanin- og/eller aspartataminotransferase (ALAT/ASAT) med eller uten bilirubinøkning, bør dosen av pirfenidon justeres eller behandlingen seponeres i samsvar med retningslinjene i pkt. 4.4.

#### Spesielle populasjoner

##### Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter over 65 år (se pkt. 5.2).

##### Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (dvs. Child-Pugh grad A og B). Da plasmanivået av pirfenidon kan være økt hos enkelte individer med lett til moderat nedsatt leverfunksjon, bør det imidlertid utvises forsiktighet ved Esbriet-behandling i denne populasjonen. Esbriet skal ikke brukes av pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller terminal leversykdom (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

##### Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Esbriet-behandling skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/minutt) eller terminal nyresykdom som krever dialyse (se pkt. 4.3 og 5.2).

##### Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Esbriet i den pediatriske populasjonen ved indikasjonen ILF.

#### Administrasjonsmåte

Esbriet er til oralt bruk. Tablettene skal svelges hele med vann og tas sammen med mat for å redusere faren for kvalme og svimmelhet (se pkt. 4.8 og 5.2).

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Tidligere angioødem i forbindelse med bruk av pirfenidon (se pkt. 4.4).
- Samtidig bruk av fluvoksamin (se pkt. 4.5).
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon eller terminal leversykdom (se pkt. 4.2 og 4.4).
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/minutt) eller terminal nyresykdom som krever dialyse (se pkt. 4.2 og 4.4).

## 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

### Leverfunksjon

ALAT- og ASAT-økning til  $> 3 \times$  øvre normalgrense (ULN) er rapportert hos pasienter som behandles med Esbriet. Dette blir sjelden forbundet med samtidig økning av total serumbilirubin. Leverfunksjonsprøver (ALAT, ASAT og bilirubin) bør foretas før oppstart av behandling med Esbriet, hver måned de første 6 månedene og deretter hver 3. måned (se pkt. 4.8). Ved signifikant økning i leveraminotransferaser bør dosen av Esbriet justeres eller behandlingen seponeres i samsvar med retningslinjene nedenfor. Hos pasienter med bekreftet økning i ALAT, ASAT eller bilirubin under behandling kan følgende dosejusteringer være nødvendige.

#### Anbefalinger ved ALAT/ASAT-økning

Hvis en pasient får en aminotransferaseøkning til  $> 3$  til  $\leq 5 \times$  ULN etter oppstart av Esbriet-behandling, bør forstyrrende legemidler seponeres, andre årsaker utelukkes og pasienten overvåkes nøye. Hvis klinisk relevant skal doseringen av Esbriet reduseres eller avbrytes. Når leverfunksjonsprøvene er normalisert, kan Esbriet-dosen igjen økes til anbefalt døgndose hvis dette tolereres.

Hvis en pasient får en aminotransferaseøkning til  $\leq 5 \times$  ULN med symptomer eller hyperbilirubinemi, bør Esbriet seponeres og pasienten ikke behandles igjen.

Hvis en pasient får en aminotransferaseøkning til  $> 5 \times$  ULN, bør Esbriet seponeres og pasienten ikke behandles igjen.

#### Nedsatt leverfunksjon

Hos individer med moderat nedsatt leverfunksjon (dvs. Child-Pugh grad B) er pirfenidon-eksponeringen økt med 60 %. Esbriet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med underliggende lett til moderat nedsatt leverfunksjon (dvs. Child-Pugh grad A og B), gitt faren for økt pirfenidon-eksponering. Pasienter bør overvåkes nøye for toksisitetstegn, spesielt hvis de samtidig bruker en CYP1A2-hemmer (se pkt. 4.5 og 5.2). Esbriet er ikke undersøkt hos individer med alvorlig nedsatt leverfunksjon, og Esbriet skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

### Lysfølsomhetsreaksjon og utslett

Eksponering for direkte sollys (inkludert solarium) bør unngås eller begrenses ved behandling med Esbriet. Pasienter bør gis beskjed om å bruke solkrem med høy faktor hver dag, bruke klær som beskytter mot soleksponeering og unngå bruk av andre legemidler som gir lysfølsomhet. Pasienter bør gis beskjed om å rapportere symptomer på lysfølsomhetsreaksjon eller utslett til lege. Alvorlige lysfølsomhetsreaksjoner er mindre vanlige. Dosejustering eller midlertidig behandlingsavbrudd kan være nødvendig ved lette til alvorlige tilfeller av lysfølsomhetsreaksjon eller utslett (se pkt. 4.2).

### Angioødem

Det er rapportert om angioødem (i enkelte tilfeller alvorlig) som hevelse i ansikt, lepper og/eller tunge, noe som kan være forbundet med pusteproblemer eller hvesing, i forbindelse med bruk av Esbriet etter markedsføring. Derfor må pasienter som utvikler tegn eller symptomer på angioødem etter administrasjon av Esbriet umiddelbart avbryte behandlingen. Pasienter med angioødem skal behandles med standardbehandling. Esbriet skal ikke administreres til pasienter som tidligere har hatt angioødem forårsaket av Esbriet (se pkt. 4.3).

### Svimmelhet

Svimmelhet er rapportert hos pasienter som bruker Esbriet. Pasienter bør derfor finne ut hvordan de reagerer på dette legemidlet før de deltar i aktiviteter som krever mental årvåkenhet eller koordinasjon (se pkt. 4.7). I kliniske studier fikk de fleste pasientene som opplevde svimmelhet, kun ett tilfelle av dette, og de fleste tilfellene gikk over, med en median varighet på 22 døgn. Hvis svimmelhet ikke



bedres eller den forverres i styrke, kan det være nødvendig med dosejustering eller seponering av Esbriet.

#### Tretthet (fatigue)

Tretthet (fatigue) er rapportert hos pasienter som bruker Esbriet. Pasienter bør derfor finne ut hvordan de reagerer på dette legemidlet før de deltar i aktiviteter som krever mental årvåkenhet eller koordinasjon (se pkt. 4.7).

#### Vekttap

Vekttap er rapportert hos pasienter som behandles med Esbriet (se pkt. 4.8). Legen bør følge pasientens vekt, og eventuelt oppfordre til økt kaloriinntak hvis vekttapet anses å ha klinisk betydning.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Cirka 70-80 % av pirfenidon metaboliseres via CYP1A2, med mindre bidrag fra andre CYP-isoenzymmer som CYP2C9, 2C19, 2D6 og 2E1.

Inntak av grapefruktjuice er forbundet med CYP1A2-hemming og bør unngås under behandling med pirfenidon.

#### Fluvoksamin og CYP1A2-hemmere

I en fase 1-studie medførte samtidig administrasjon av Esbriet og fluvoksamin (en potent CYP1A2-hemmer med hemmende effekt på andre CYP-isoenzymmer [CYP2C9, 2C19, og 2D6]) 4 ganger økt eksponering for pirfenidon hos ikke-røykere.

Esbriet er kontraindisert hos pasienter som samtidig bruker fluvoksamin (se pkt. 4.3). Fluvoksamin skal seponeres før oppstart av Esbriet-behandling og unngås under Esbriet-behandling på grunn av redusert pirfenidonclearance. Annen behandling som hemmer både CYP1A2 og ett eller flere andre CYP-isoenzymmer involvert i pirfenidons metabolisme (f.eks. CYP2C9, 2C19 og 2D6), bør unngås under pirfenidonbehandling.

*In vitro* og *in vivo* ekstrapoleringer indikerer at sterke og selektive hemmere av CYP1A2 (f.eks. enoksacin) har potensiale til å øke eksponeringen for pirfenidon omtrent 2 til 4 ganger. Dersom samtidig bruk av Esbriet og en sterk og selektiv hemmer av CYP1A2 ikke kan unngås, bør dosen av pirfenidon reduseres til 801 mg daglig (267 mg tre ganger daglig). Pasientene bør følges nøye med tanke på utvikling av bivirkninger relatert til behandlingen med Esbriet. Seponer om nødvendig Esbriet (se pkt. 4.2 og 4.4).

Samtidig administrering av Esbriet og 750 mg ciprofloksacin (en moderat hemmer av CYP1A2) økte eksponeringen for pirfenidon med 81 %. Dersom en dosering på 750 mg ciprofloksacin to ganger daglig ikke kan unngås, bør dosen av pirfenidon reduseres til 1602 mg daglig (534 mg tre ganger daglig). Esbriet må brukes med forsiktighet når ciprofloksacin blir brukt i en dose på 250 mg eller 500 mg én eller to ganger daglig.

Esbriet må brukes med forsiktighet hos pasienter som behandles med andre moderate hemmere av CYP1A2 (f.eks. amiodaron, propafenon).

Det bør også utvises spesiell forsiktighet hvis CYP1A2-hemmere brukes samtidig med potente hemmere av ett eller flere andre CYP-isoenzymmer involvert i pirfenidons metabolisme, som CYP2C9 (f.eks. amiodaron, flukonazol), 2C19 (f.eks. kloramfenikol) og 2D6 (f.eks. fluoksetin, paroksetin).

#### Sigarettrøyking og CYP1A2-induktorer

En fase 1 interaksjonsstudie vurderte effekten av sigaretttrøyking (CYP1A2-induktor) på farmakokinetikken til pirfenidon. Pirfenidoneksponeringen hos røykere var 50 % av det som ble observert hos ikke-røykere. Røyking kan indusere leverenzymproduksjon og dermed øke legemiddelclearance og redusere eksponering. Samtidig bruk av sterke CYP1A2-induktorer, inkludert

røyking, bør unngås under Esbriet-behandling, basert på den observerte sammenhengen mellom sigarettøyking og dets evne til å indukere CYP1A2. Pasienter bør oppfordres til å seponere sterke CYP1A2-induktorer og slutte å røyke før og under behandling med pirfenidon.

Samtidig bruk av moderate CYP1A2-induktorer (f.eks. omeprazol) kan teoretisk medføre reduksjon av pirfenidons plasmanivå.

Samtidig bruk av legemidler som er potente induktorer av både CYP1A2 og andre CYP-isoenzymer involvert i pirfenidons metabolisme (f.eks. rifampicin), kan medføre signifikant reduksjon av pirfenidons plasmanivå. Disse legemidlene bør unngås hvis mulig.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Det foreligger ingen data på bruk av Esbriet hos gravide kvinner.

Hos dyr går pirfenidon og/eller metabolitter over i placenta, med fare for akkumulering av pirfenidon og/eller metabolitter i fostervann.

Høye doser ( $\geq 1000$  mg/kg/døgn) gir forlenget drektighet og redusert fosteroverlevelse hos rotter. Som en forholdsregel bør bruk av Esbriet under graviditet unngås.

##### Amming

Det er ukjent om pirfenidon eller metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakokinetiske data fra dyr har vist utskillelse av pirfenidon og/eller metabolitter i melk med fare for akkumulering av pirfenidon og/eller metabolitter i melk (se pkt. 5.3). En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av Esbriet-behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Esbriet skal avsluttes.

##### Fertilitet

Det er ikke sett skadelige effekter med hensyn på fertilitet i prekliniske studier (se pkt. 5.3).

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Esbriet kan gi svimmelhet og tretthet (fatigue) som kan ha en moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter bør derfor utvise forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner dersom de opplever disse symptomene.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De mest hyppige rapporterte bivirkningene i kliniske studier med Esbriet ved en dose på 2403 mg/døgn sammenlignet med placebo, var kvalme (32,4 % mot 12,2 %), utslett (26,2 % mot 7,7 %), diaré (18,8 % mot 14,4 %), fatigue (18,5 % mot 10,4 %), dyspepsi (16,1 % mot 5,0 %) anoreksi (11,4 % mot 3,5 %), hodepine (10,1 % mot 7,7 %) og lysfølsomhetsreaksjon (9,3 % mot 1,1 %).

##### Bivirkninger i tabellform

Sikkerheten til Esbriet er undersøkt i kliniske studier med 1650 friske forsøkspersoner og pasienter. Over 170 pasienter har blitt undersøkt i åpne studier i mer enn fem år og noen i opp til 10 år.

Tabell 1 viser bivirkninger rapportert med en frekvens  $\geq 2$  % hos 623 pasienter som fikk Esbriet i anbefalt dose på 2403 mg/døgn i tre sammenlagte avgjørende fase 3-studier. Bivirkninger observert etter markedsføring vises også i tabell 1. Bivirkningene er presentert etter organklassesystem og innenfor hver frekvensgruppering: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige

( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ) er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

<b>Tabell 1 Bivirkninger etter organklassesystem og MedDRA-frekvens</b>	
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	
Vanlige	Øvre luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Sjeldne	Agranulocytose <sup>1</sup>
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	
Mindre vanlige	Angioødem <sup>1</sup>
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Svært vanlige	Anoreksi
Vanlige	Vekttap, redusert appetitt
<b>Psykiatriske lidelser</b>	
Vanlige	Søvnløshet
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
Svært vanlige	Hodepine
Vanlige	Svimmelhet, søvnighet, dysgeusi, letargi
<b>Karsykdommer</b>	
Vanlige	Hetetokter
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Vanlige	Dyspné, hoste, produktiv hoste
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Svært vanlige	Dyspepsi, kvalme, diaré
Vanlige	Gastroøsofageal reflukssykdom, oppkast, abdominal distensjon, abdominalt ubehag, abdominalsmerter, smerter i øvre abdomen, mageubehag, gastritt, forstoppelse, flatulens
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	
Vanlige	Økt ALAT, økt ASAT, økt gammaglutamyltransferase
Sjeldne	Økning i total serumbilirubin i kombinasjon med økning i ALAT og ASAT <sup>1</sup>
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
Svært vanlige	Lysfølsomhetsreaksjon, utslett
Vanlige	Kløe, erytem, tørr hud, erytematøst utslett, makulært utslett, kløende utslett
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
Vanlige	Myalgi, artralgi
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
Svært vanlige	Tretthet (fatigue)
Vanlige	Asteni, ikke hjerterelaterte brystmerter
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
Vanlige	Solforbrenning

1. Identifisert ved overvåkning etter markedsføring

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Det er begrenset klinisk erfaring med overdosering. Gjentatte pirfenidondoser på inntil total dose 4806 mg/døgn ble gitt som seks 267 mg kapsler tre ganger daglig til friske, voksne forsøkspersoner i en doseøkingsperiode på 12 døgn. Bivirkningene var lette, forbigående og forenlige med de hyppigst rapporterte bivirkningene av pirfenidon.

Ved mistanke om overdosering bør det gis støttende medisinsk behandling, inkludert overvåking av vitale tegn og pasientens kliniske status.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, andre immunsuppressiver, ATC-kode: L04A X05

Virkningsmekanismen til pirfenidon er ikke helt klarlagt, men data indikerer at pirfenidon har både antifibrotiske og antiinflammatoriske egenskaper i en rekke *in vitro*-systemer og dyremodeller av lungefibrose (bleomycin- og transplantatindusert fibrose).

ILF er en kronisk fibrotisk og inflammatorisk lungesykdom med syntese og frisetting av inflammatoriske cytokiner, inkludert tumornekrosefaktor-alfa (TNF- $\alpha$ ) og interleukin-1-beta (IL-1 $\beta$ ), og pirfenidon er vist å redusere akkumulering av inflammatoriske celler som respons på ulike stimuli.

Pirfenidon hemmer fibroblastproliferasjon, produksjon av fibroserelaterte proteiner og cytokiner samt økt biosyntese og akkumulering av ekstracellulær matris som respons på cytokinvekstfaktorer som transformerende vekstfaktor-beta (TGF- $\beta$ ) og platerderivert vekstfaktor (PDGF).

#### Klinisk effekt

Klinisk effekt av Esbriet er undersøkt i fire multisenter, randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte fase 3-studier med pasienter med ILF. Tre av fase 3-studiene (PIPF-004, PIPF-006 og PIPF-016) var multinasjonale og den fjerde (SP3) ble utført i Japan.

PIPF-004 og PIPF-006 sammenlignet behandling med Esbriet 2403 mg/døgn og placebo. Studiene hadde nesten identisk design, med få unntak, inkludert en middels dosegruppe (1197 mg/døgn) i PIPF-004. I begge studier ble behandling gitt tre ganger daglig i minst 72 uker. Primært endepunkt i begge studier var endring fra "baseline" til uke 72 i prosentvis anslått forsert vitalkapasitet (FVC).

I studie PIPF-004 var nedgangen i prosentvis anslått FVC fra "baseline" til uke 72 av behandlingen signifikant redusert hos pasienter som fikk Esbriet (n=174), sammenlignet med pasienter som fikk placebo (n=174, p=0,001, rang ANCOVA). Behandling med Esbriet reduserte også signifikant nedgangen i prosentvis anslått FVC fra "baseline" til uke 24 (p=0,014), uke 36 (p < 0,001), uke 48 (p < 0,001) og uke 60 (p < 0,001). I uke 72 ble det sett en nedgang fra "baseline" i prosentvis anslått FVC  $\geq$  10 % (en verdi som indikerer mortalitetsrisiko ved ILF) hos 20 % av pasientene som fikk Esbriet, sammenlignet med 35 % for placebo (tabell 2).

<b>Tabell 2    Kategorisk vurdering av endring fra "baseline" til uke 72 i prosentvis anslått FVC i studie PIPF-004</b>		
	<b>Pirfenidon 2 403 mg/døgn (n=174)</b>	<b>Placebo (n=174)</b>
Nedgang $\geq$ 10 % eller dødsfall eller lungetransplantasjon	35 (20 %)	60 (34 %)
Nedgang mindre enn 10 %	97 (56 %)	90 (52 %)
Ingen nedgang (FVC-endring > 0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)

Selv om det ikke var noen forskjell mellom pasienter som fikk Esbriet og placebo fra "baseline" til uke 72 i endring av gangdistanse i en seks minutters gangtest (6MWT) ut fra forhåndsdefinert rang ANCOVA, hadde 37 % av pasientene som fikk Esbriet  $\geq 50$  m reduksjon i 6MWT-distansse sammenlignet med 47 % hos pasienter som fikk placebo i PIPF-004 i en ad hoc-analyse.

I studie PIPF-006 reduserte ikke behandling med Esbriet (n=171) nedgangen i prosentvis anslått FVC fra "baseline" til uke 72, sammenlignet med placebo (n=173, p=0,501). Behandling med Esbriet reduserte imidlertid nedgangen i prosentvis anslått FVC fra "baseline" til uke 24 (p < 0,001), uke 36 (p=0,011) og uke 48 (p=0,005). I uke 72 ble det sett en nedgang i FVC  $\geq 10$  % hos 23 % av pasientene som fikk Esbriet og 27 % som fikk placebo (tabell 3).

<b>Tabell 3 Kategorisk vurdering av endring fra "baseline" til uke 72 i prosentvis anslått FVC i studie PIPF-006</b>		
	<b>Pirfenidon 2 403 mg/døgn (n=171)</b>	<b>Placebo (n=171)</b>
Nedgang $\geq 10$ % eller dødsfall eller lungetransplantasjon	39 (23 %)	46 (27 %)
Nedgang mindre enn 10 %	88 (52 %)	89 (51 %)
Ingen nedgang (FVC-endring > 0 %)	44 (26 %)	38 (22 %)

Nedgangen i 6MWT-distansse fra "baseline" til uke 72 ble signifikant redusert i forhold til placebo i studie PIPF-006 (p < 0,001, rang ANCOVA). I tillegg hadde 33 % av pasientene som fikk Esbriet  $\geq 50$  m reduksjon i 6MWT-distansse, sammenlignet med 47 % hos pasienter som fikk placebo i PIPF-006 i en ad hoc-analyse.

I en samlet analyse av overlevelse i PIPF-004 og PIPF-006 var dødeligheten med Esbriet 2403 mg/døgn 7,8 % sammenlignet med 9,8 % med placebo (HR 0,77, 95 % KI, 0,47-1,28).

PIPF-016 sammenlignet behandling med Esbriet 2403 mg/dag mot placebo. Behandlingen ble administrert tre ganger daglig i 52 uker. Det primære endepunktet var endring fra "baseline" til uke 52 i prosentvis forventet FVC. Hos til sammen 555 pasienter var prosentvis forventet FVC for median "baseline" og % DL<sub>CO</sub> henholdsvis 68 % (område: 48-91 %) og 42 % (område: 27-170 %). To prosent av pasientene hadde prosentvis FVC under 50 %, og 21 % av pasientene hadde en prosentvis forventet DL<sub>CO</sub> på under 35 % ved "baseline".

I studie PIPF-016 var nedgangen i forventet prosentvis FVC fra "baseline" etter 52 ukers behandling signifikant redusert hos pasienter som fikk Esbriet (n=278), sammenlignet med pasienter som fikk placebo (n=277, p < 0,000001, rang ANCOVA). Behandling med Esbriet reduserte også signifikant nedgangen i forventet prosentvis FVC fra "baseline" etter 13 uker (p < 0,000001), 26 uker (p < 0,000001) og 39 uker (p=0,000002). Ved uke 52 ble det registrert en nedgang fra "baseline" i forventet prosentvis FVC på  $\geq 10$  % eller død hos 17 % av pasientene som fikk Esbriet, sammenlignet med 32 % som fikk placebo (tabell 4).

<b>Tabell 4 Kategorisk vurdering av endring fra "baseline" til uke 52 i forventet prosentvis FVC i studie PIPF-016</b>		
	<b>Pirfenidon 2403 mg/dag (n=278)</b>	<b>Placebo (n=277)</b>
Nedgang på $\geq 10$ % eller død	46 (17 %)	88 (32 %)
Nedgang på mindre enn 10 %	169 (61 %)	162 (58 %)
Ingen nedgang (FVC-endring > 0 %)	63 (23 %)	27 (10 %)

Nedgangen i 6MWT-distansse fra "baseline" til uke 52 ble signifikant redusert hos pasienter som fikk Esbriet, sammenlignet med pasienter som fikk placebo i PIPF-016 (p=0,036, rang ANCOVA). I tillegg

hadde 26 % av pasientene som fikk Esbriet en nedgang på  $\geq 50$  m i 6MWT-distanse, sammenlignet med 36 % av pasientene som fikk placebo.

I en forhåndsdefinert, samlet analyse av studie PIPF-016, PIPF-004 og PIPF-006 ved måned 12, var mortalitet uansett årsak signifikant lavere hos gruppen med Esbriet 2 403 mg/dag (3,5 %, 22 av 623 pasienter), sammenlignet med placebo (6,7 %, 42 av 624 pasienter). Dette resulterte i en 48 % reduksjon i risikoen for mortalitet uansett årsak i løpet av de første 12 månedene (HR 0,52[95 % KI, 0,31-0,87],  $p=0,0107$ , log-rank-test).

Studie (SP3) med japanske pasienter sammenlignet pirfenidon 1 800 mg/døgn (sammenlignbart med 2 403 mg/døgn hos populasjonene i USA og Europa i PIPF-004/006 på vektnormalisert basis) med placebo ( $n=110$  og  $n=109$ ). Behandling med pirfenidon reduserte gjennomsnittlig fall i vitalkapasitet (VC) ved uke 52 (primært endepunkt) signifikant, sammenlignet med placebo ( $-0,09 \pm 0,02$  l mot  $-0,16 \pm 0,02$  l,  $p=0,042$ ).

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Esbriet i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved ILF (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Administrasjon av Esbriet kapsler sammen med mat medfører en stor reduksjon i  $C_{max}$  (50 %) og en mindre effekt på AUC, sammenlignet med fastende tilstand. Etter oral administrasjon av en enkeltdose på 801 mg til friske, eldre forsøkspersoner (50-66 år) som hadde spist, ble pirfenidons absorpsjon forsinket, mens AUC var ca. 80-85 % av AUC observert i fastende tilstand. Bioekvivalens ble vist i den fastende tilstanden ved sammenligning av 801 mg tablett mot tre 267 mg kapsler. Hos de som hadde spist nådde 801 mg tablett bioekvivalens kriteriene basert på AUC målinger sammenlignet med kapsler, mens 90 % konfidensintervall for  $C_{max}$  (108,26% - 125,60%) delvis gikk over den øvre grense for standard bioekvivalens (90% KI; 80,00%-125,00%). Effekten av mat på oral AUC for pirfenidon var konsistent mellom tablett og kapselformuleringene. Sammenlignet med fastende tilstand, ble  $C_{max}$  for pirfenidon redusert for begge formuleringene ved administrasjon sammen med mat, hvor Esbriet tablett reduserte  $C_{max}$  litt mindre (med 40 %) enn Esbriet kapsler (med 50 %). Redusert forekomst av bivirkninger (kvalme og svimmelhet) ble sett hos forsøkspersoner som hadde spist, sammenlignet med en fastende gruppe. Det anbefales derfor å ta Esbriet sammen med mat for å redusere forekomsten av kvalme og svimmelhet.

Pirfenidons absolutte biotilgjengelighet er ikke undersøkt hos mennesker.

### Distribusjon

Pirfenidon bindes til humane plasmaproteiner, hovedsakelig serumalbumin. Samlet gjennomsnittlig binding var 50 % til 58 % ved konsentrasjoner observert i kliniske studier (1 til 100 mikrog/ml). Gjennomsnittlig tilsynelatende oralt distribusjonsvolum ved steady state er ca. 70 liter, noe som indikerer liten pirfenidondistribusjon til vev.

### Biotransformasjon

Cirka 70-80 % av pirfenidon metaboliseres via CYP1A2, med mindre bidrag fra andre CYP-isozymer som CYP2C9, 2C19, 2D6 og 2E1. *In vitro*- og *in vivo*-studier har ikke vist noen aktivitet hos hovedmetabolitten (5-karboksympirfenidon), selv ved konsentrasjoner eller doser langt over deforbundet med pirfenidons aktivitet.

### Eliminasjon

Oral clearance av pirfenidon synes i liten grad å være mettbart. I en dosefinnende studie hos friske, eldre forsøkspersoner med gjentatt dosering med 267 mg til 1335 mg tre ganger daglig, falt gjennomsnittlig clearance med ca. 25 % ved doser over 801 mg tre ganger daglig. Etter administrasjon

av enkeltdoser med pirfenidon til friske, eldre forsøkspersoner var gjennomsnittlig, tilsynelatende, terminal eliminasjonshalveringstid ca. 2,4 timer. Ca. 80 % av en oral dose av pirfenidon utskilles i urin innen 24 timer etter dosering. Mesteparten av pirfenidon utskilles som metabolitten 5-karboksyppirfenidon (> 95 % av det som gjenfinnes), og under 1 % pirfenidon utskilles uendret i urin.

### Spesielle populasjoner

#### Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til pirfenidon og 5-karboksyppirfenidonmetabolitten ble sammenlignet mellom personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh grad B) og personer med normal leverfunksjon. Resultater viste gjennomsnittlig 60 % økning i pirfenidoneksponering etter en enkeltdose på 801 mg pirfenidon (3 x 267 mg kapsel) hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Pirfenidon bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon, og pasienter bør overvåkes nøye for toksisitetstegn, spesielt hvis de samtidig bruker en CYP1A2-hemmer (se pkt. 4.2 og 4.4). Esbriet er kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon og terminal leversykdom (se pkt. 4.2 og 4.3).

#### Nedsatt nyrefunksjon

Det ble ikke sett klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til pirfenidon hos personer med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Modersubstansen metaboliseres hovedsakelig til 5-karboksyppirfenidon, og farmakokinetikken til denne metabolitten er endret hos personer med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Anslått metabolittakkumulering ved steady state er imidlertid ikke av farmakodynamisk betydning da terminal eliminasjonshalveringstid bare er 1–2 timer hos disse personene. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon som får pirfenidon. Bruk av pirfenidon er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/minutt) eller terminal nyresykdom som krever dialyse (se pkt. 4.2 og 4.3).

Populasjonsfarmakokinetiske analyser fra 4 studier med friske forsøkspersoner og personer med nedsatt nyrefunksjon og én studie med pasienter med ILF, viste ingen klinisk relevant effekt av alder, kjønn eller kroppsstørrelse på pirfenidons farmakokinetikk.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

Toksisitetstester ved gjentatt dosering viste økt levervekt hos mus, rotter og hunder, ofte ledsaget av centrilobulær leverhypertrofi, reversibelt ved seponering av behandling. Karsinogenitetsstudier viste økt forekomst av leversvulster hos rotter og mus. Leverfunnene er forenlige med induksjon av mikrosomale leverenzym, en effekt som ikke er sett hos pasienter som får Esbriet. Funnene anses ikke relevante for mennesker.

Statistisk signifikant økt forekomst av livmorsvulster ble sett hos hunnrotter som fikk 1500 mg/kg/døgn, 37 ganger den humane dosen på 2403 mg/døgn. Mekanistiske studier indikerer at forekomst av livmorsvulster sannsynligvis er relatert til en kronisk dopaminmediert kjønnshormonforstyrrelse som omfatter en artsspesifikk endokrin mekanisme hos rotter som ikke forekommer hos mennesker.

Studier av reproduksjonstoksitet viste ingen negative effekter på fertilitet hos hanner og hunner eller postnatal utvikling av avkom hos rotter, og det var ingen holdepunkter for teratogenitet hos rotter (1000 mg/kg/døgn) eller kaniner (300 mg/kg/døgn). Hos dyr går pirfenidon og/eller dets metabolitter over i placenta, med fare for akkumulering av pirfenidon og/eller dets metabolitter i fostervann. Høye doser ( $\geq 450$  mg/kg/døgn) gir forlenget brunstperiode og høy forekomst av uregelmessige perioder hos rotter. Høye doser ( $\geq 1000$  mg/kg/døgn) gir forlenget drektighet og redusert fosteroverlevelse hos rotter. Studier med diende rotter indikerer at pirfenidon og/eller dets metabolitter utskilles i melk med fare for akkumulering av pirfenidon og/eller dets metabolitter i melk.

Pirfenidon viste ingen tegn på mutagen eller gentoksisk aktivitet i et standardutvalg av tester og var ikke mutagent ved UV-eksponering. Ved UV-eksponering testet pirfenidon positivt i en fotoklastogenitetstest med lungeceller fra kinesisk hamster.

Fototoksisitet og irritasjon ble registrert hos marsvin etter oral administrasjon av pirfenidon og ved eksponering for UVA/UVB-lys. Alvorlighetsgraden av fototoksisitetslesjoner ble redusert ved bruk av solbeskyttelse.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettinnhold

Cellulose, mikrokrystallinsk  
Krysskarmellosenatrium  
Povidon K30  
Silika, kolloidal vannfri  
Magnesiumstearat

#### Filmdrasjering

Polyvinylalkohol  
Titandioksid (E171)  
Makrogol 3350  
Talkum  
*267 mg tablett*  
Gult jernoksid (E172)  
*534 mg tablett*  
Gult jernoksid (E172)  
Rødt jernoksid (E172)  
*801 mg tablett*  
Rødt jernoksid (E172)  
Svart jernoksid (E172)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

High-Density Polyethylene (HDPE) boks med barnesikret og forseglet skrukork.

#### Pakningsstørrelser

*267 mg filmdrasjerte tablett*  
1 boks med 21 filmdrasjerte tablett  
2 bokser á 21 filmdrasjerte tablett (totalt 42 filmdrasjerte tablett)  
1 boks med 90 filmdrasjerte tablett  
2 bokser á 90 filmdrasjerte tablett (totalt 180 filmdrasjerte tablett)



534 mg filmdrasjerte tabletter

1 boks á 21 filmdrasjerte tabletter

1 boks á 90 filmdrasjerte tabletter

801 mg filmdrasjerte tabletter

1 boks á 90 filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. februar 2011

Dato for siste fornyelse: 8. september 2015

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
D-79639 Grenzach-Whylen  
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal iverksette en sikkerhetsstudie etter lansering (post-authorisation safety study - PASS) i form av et observasjonsregister for innhenting av informasjon om demografi hos pasienter som får foreskrevet Esbriet og mistenkte bivirkninger. Dette for ytterligere å karakterisere pifafenidons langtids sikkerhetsprofil basert på viktig påvist, mulig risiko og manglende informasjon som beskrevet i Esbriets risikohåndteringsplan.

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at alle leger som forventes å foreskrive Esbriet, ved lansering mottar en informasjonspakke inneholdende følgende:

- Produktinformasjon (preparatomtale)
- Legeinformasjon (sikkerhetssjekklistene)
- Pasientinformasjon (pakkingsvedlegg)

Sikkerhetssjekklistene om Esbriet bør inneholde følgende nøkkelementer relatert til leverfunksjon og lysfølsomhet:

#### *Leverfunksjon*

- Esbriet er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller terminal leversykdom.
- Økning i serumtransaminaser kan forekomme ved behandling med Esbriet.
- Leverfunksjonsprøver skal tas før oppstart av behandling med Esbriet og deretter med regelmessige mellomrom.
- Det kreves tett oppfølging av pasienter som får leverenzymøkning samt dosejustering eller seponering.

#### *Lysfølsomhet*

- Pasienter bør informeres om at Esbriet er forbundet med lysfølsomhetsreaksjoner og at forebyggende tiltak må iverksettes.
- Pasienter anbefales å unngå eller begrense eksponering for direkte sollys (inkludert solarium)
- Pasienter bør gis beskjed om å bruke solkrem med høy faktor hver dag, bruke klær som beskytter mot soleksposering og unngå bruk av andre legemidler som gir lysfølsomhet.

Legeinformasjonen bør oppfordre foreskrivere til å rapportere alvorlige bivirkninger og klinisk signifikante bivirkninger av spesiell interesse, inkludert:

- Lysfølsomhetsreaksjoner og hudutslett
- Leverfunksjonsforstyrrelser
- Andre bivirkninger som foreskriver anser som klinisk signifikante
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Sikkerhetsstudie etter godkjenning (PASS) av Esbriet (pirfenidon): Et prospektivt observasjonsregister for evaluering av langsiktig sikkerhet i en reell setting. Sikkerhetsoppdateringer skal sammenfalle med tidsplanen for PSUR-innsendelser. Innsendelse av endelig PASS-rapport – 30. september 2017.	30. september 2017

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**ESKE - BOKS 250 ML**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Esbriet 267 mg kapsler, harde

pirfenidon

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder 267 mg pirfenidon.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsel, hard

270 kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30°C

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/667/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Esbriet

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**ESKE – STARTPAKNING TIL 2 UKERS BEHANDLING (KONFIGURERT SOM 7 X 3 KAPSLER OG 7 X 6 KAPSLER)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Esbriet 267 mg kapsler, harde

pirfenidon

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder 267 mg pirfenidon.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsel, hard

Startpakning

Startpakning til 2 ukers behandling(63 kapsler):

Uke 1 – 21 kapsler (7 blisterstrimler, hver med 3 kapsler)

Uke 2 – 42 kapsler (7 blisterstrimler, hver med 6 kapsler)

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/667/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSEKATEGORISERING FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Esbriet

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTRE ESKE I VEDLIKEHOLDSPAKNING TIL 4 UKERS BEHANDLING MED  
252 KAPSLER (KONFIGURERT SOM 14 X 18 KAPSLER)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Esbriet 267 mg kapsler, harde

pirfenidon

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder 267 mg pirfenidon.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsel, hard

4-ukers behandlingspakning med 252 kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/667/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSEKATEGORISERING FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Esbriet

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**ETIKETT - BOKS 250 ML**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Esbriet 267 mg kapsler, harde

pirfenidon

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder 267 mg pirfenidon.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsel, hard  
270 kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Roche Registration Limited  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/667/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTERSTRIMLER – 2-UKES BEHANDLINGSPAKNING (KONFIGURERT SOM 7 X 3  
KAPSLER OG 7 X 6 KAPSLER)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Esbriet 267 mg kapsler, harde

pirfenidon

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Roche Registration Ltd.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

1. uke, 2. uke   

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTERSTRIMLER – 4-UKES BEHANDLINGSPAKNING MED 252 KAPSLER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Esbriet 267 mg kapsler, harde

pirfenidon

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Roche Registration Ltd.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**





**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

ESKE

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Esbriet 267 mg filmdrasjerte tabletter  
pirfenidon

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 267 mg pirfenidon.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

21 tabletter  
42 tabletter (2 x 21)  
90 tabletter  
180 tabletter (2 x 90)

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

esbriet 267 mg tabletter

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Esbriet 534 mg filmdrasjerte tabletter

pirfenidon

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 534 mg pirfenidon.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

21 tabletter

90 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

esbriet 534 mg tabletter

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Esbriet 801 mg filmdrasjerte tabletter

pirfenidon

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 801 mg pirfenidon.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter

90 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/667/011 90 tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

esbriet 801 mg tabletter

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**ETIKETT - BOKS 70 ML**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Esbriet 267 mg filmdrasjerte tabletter

pirfenidon

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 267 mg pirfenidon.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

21 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Roche Registration Limited

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/667/005

EU/1/11/667/006

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE  
ETIKETT – BOKS 200 ML**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Esbriet 267 mg filmdrasjerte tabletter  
pirfenidon

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 267 mg pirfenidon.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

90 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Roche Registration Limited

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/667/007

EU/1/11/667/008

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE  
ETIKETT – BOKS 70 ML**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Esbriet 534 mg filmdrasjerte tabletter  
pirfenidon

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 534 mg pirfenidon.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

21 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Roche Registration Limited

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/667/009

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE  
ETIKETT – BOKS 200 ML**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Esbriet 534 mg filmdrasjerte tabletter  
pirfenidon

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 534 mg pirfenidon.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

90 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Roche Registration Limited

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/667/0010

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE  
ETIKETT – BOKS 200 ML**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Esbriet 801 mg filmdrasjerte tabletter  
pirfenidon

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 801 mg pirfenidon.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

90 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPEIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Roche Registration Limited

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/667/011

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**



## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Esbriet 267 mg kapsler, harde pirfenidon

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se sist i punkt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Esbriet er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Esbriet
3. Hvordan du bruker Esbriet
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Esbriet
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Esbriet er og hva det brukes mot**

Esbriet inneholder virkestoffet pirfenidon og brukes til behandling av lett til moderat idiopatisk lungefibrose (ILF) hos voksne.

ILF er en tilstand hvor lungevevet blir hovent og arrete over tid, noe som gjør det vanskelig å puste dypt. Det gjør det vanskelig for lungene å fungere som de skal. Esbriet bidrar til å redusere arrdannelse og hevelse i lungene, og gjør det lettere å puste bedre.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Esbriet**

##### **Bruk ikke Esbriet**

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor virkestoffet eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- hvis du tidligere har hatt angioødem i forbindelse med bruk av pirfenidon, inkludert symptomer som hevelse i ansikt, lepper og/eller tunge, noe som kan være forbundet med pusteproblemer eller hvesing
- hvis du bruker et legemiddel som kalles fluvoksamin (brukes til behandling av depresjon og tvangslidelse)
- hvis du har alvorlig eller terminal leversykdom
- hvis du har alvorlig eller terminal nyresykdom som krever dialyse

Ikke ta Esbriet hvis noe av det ovennevnte gjelder deg. Rådfør deg med lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller apotek før du bruker Esbriet

- Du kan bli mer følsom for sollys (lysfølsomhetsreaksjon) mens du tar Esbriet. Unngå sol (inkludert solarium) mens du tar Esbriet. Bruk solbeskyttelse daglig og dekk til armer, ben og hode for å redusere eksponering for sollys (se avsnitt 4: Mulige bivirkninger).
- Du bør ikke ta andre legemidler, som tetracyclinantibiotika (som doksykyklin), som kan gjøre deg mer følsom for sollys.
- Informer legen dersom du har lette til moderate leverproblemer.
- Du bør slutte å røyke før og under behandling med Esbriet. Sigarettøyking kan redusere virkningen av Esbriet.
- Esbriet kan gi svimmelhet og kronisk tretthet. Vær forsiktig dersom du skal delta i aktiviteter hvor du må være årvåken og ha god koordinasjon.
- Esbriet kan gi vekttap. Legen vil sjekke vekten din mens du tar dette legemidlet.

Du må ta en blodprøve før du begynner med Esbriet, hver måned de første 6 månedene og deretter hver 3. måned mens du tar dette legemidlet, for å sjekke om leveren fungerer som den skal. Det er viktig at du tar disse regelmessige blodprøvene så lenge du tar Esbriet.

### **Barn og ungdom**

Esbriet skal ikke gis til barn og ungdom under 18 år.

### **Andre legemidler og Esbriet**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Dette er spesielt viktig dersom du bruker følgende legemidler, da de kan endre virkningen av Esbriet.

Legemidler som kan øke Esbriets bivirkninger:

- enoksacin (en type antibiotika)
- ciprofloksacin (en type antibiotika)
- amiodaron (brukes til behandling av visse typer hjertesykdom)
- propafenon (brukes til behandling av visse typer hjertesykdom)
- fluvoksamin (brukes til behandling av depresjon og tvangslidelse).

Legemidler som kan redusere Esbriets virkning:

- omeprazol (brukes til behandling av tilstander som fordøyelsesbesvær, gastroøsofageal reflukssykdom)
- rifampicin (en type antibiotika).

### **Inntak av Esbriet sammen med mat og drikke**

Drikk ikke grapefruktjuice mens du tar dette legemidlet. Grapefrukt kan hindre at Esbriet virker som det skal.

### **Graviditet og amming**

Som en forsiktighetsregel, er det best å unngå bruk av Esbriet dersom du er gravid, planlegger å bli gravid eller tror at du kan være gravid. Risikoen for det ufødte barnet er ukjent.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar Esbriet hvis du ammer eller planlegger å amme. Det er ukjent om Esbriet går over i morsmelk. Hvis du ønsker å amme, vil legen snakke med deg om risiko og nytte ved å ta dette legemidlet mens du ammer.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Ikke kjør eller bruk maskiner hvis du er svimmel eller trett etter inntak av Esbriet.

### 3. Hvordan du bruker Esbriet

Behandling med Esbriet bør startes og overvåkes av spesialist med erfaring i diagnose og behandling av idiopatisk lungefibrose.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Du vil vanligvis få legemidlet i økende doser som følger:

- de første 7 dagene tas 1 kapsel 3 ganger daglig sammen med mat (totalt 801 mg/døgn)
- fra dag 8 til 14 tas 2 kapsler 3 ganger daglig sammen med mat (totalt 1602 mg/døgn)
- fra dag 15 og videre (vedlikehold) tas 3 kapsler 3 ganger daglig sammen med mat (totalt 2403 mg/døgn).

Den anbefalte daglige vedlikeholdsdosen med Esbriet er 3 kapsler tre ganger daglig sammen med mat, totalt 2403 mg/døgn.

Svelg kapslene hele med vann, under eller etter et måltid for å redusere faren for bivirkninger som kvalme og svimmelhet. Oppsøk lege dersom symptomene fortsetter.

#### Dosereduksjon ved bivirkninger

Legen kan redusere dosen dersom du får bivirkninger som mageproblemer, hudreaksjoner på sollys eller solarium eller betydelige leverenzymforandringer.

#### **Dersom du tar for mye av Esbriet**

Kontakt omgående lege, apotek eller legevakt hvis du har fått i deg for mange kapsler, og ta med deg legemidlet.

#### **Dersom du har glemt å ta Esbriet**

Dersom du har glemt en dose, skal du ta den så snart du husker det. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Det skal gå minst 3 timer mellom hver dose. Du må ikke ta flere kapsler per dag enn det legen har bestemt.

#### **Dersom du avbryter behandling med Esbriet**

I noen situasjoner kan legen din anbefale deg å avbryte behandlingen med Esbriet. Hvis du av en eller annen årsak må slutte med Esbriet i mer enn 14 påfølgende dager, vil legen starte behandlingen på nytt med 1 kapsel 3 ganger daglig og gradvis øke til 3 kapsler 3 ganger daglig.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt å ta Esbriet og informer legen omgående

- Hvis du får hevelse i ansikt, lepper og/eller tunge, pustevansker eller piping i brystet, noe som kan være tegn på angioødem, en alvorlig allergisk reaksjon. Dette er en mindre vanlig bivirkning.
- Hvis du opplever at det hvite i øynene blir gulfarget, eller urinen blir mørk, eventuelt ledsaget av kløe i huden, noe som kan være tegn på unormale leverfunksjonstester. Dette er sjeldne bivirkninger.

#### **Andre bivirkninger**

Snakk med legen hvis du merker noen bivirkninger.

**Svært vanlige bivirkninger** (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- hudreaksjoner etter at du har vært utsatt for sol eller solarium
- kvalme
- tretthet (fatigue)

- diaré
- fordøyelsesbesvær og urolig mage
- tap av appetitt
- hodepine.

**Vanlige bivirkninger** (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- infeksjoner i hals eller luftveiene til lungene og/eller bihulebetennelse
- urinveisinfeksjoner
- vekttap
- søvnvansker
- svimmelhet
- søvnighet
- smaksforandringer
- hetetokter
- kortpustethet
- hoste
- mageproblemer som sure oppstøt, oppkast, oppblåsthet, magesmerter og ubehag, halsbrann, forstoppelse og luft i magen
- blodprøver kan vise økte nivåer av leverenzymmer
- hudproblemer som kløende hud, rød hud, tørr hud, hudutslett
- muskelsmerter, leddsmerter
- svakhetsfølelse eller manglende energi
- brystmerter
- solforbrenning.

**Sjeldne bivirkninger** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- blodprøver kan vise nedgang i hvite blodceller.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Esbriet**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på boksen, blisterpakningen og esken etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet skal oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Esbriet**

Virkestoff er pirfenidon. Hver kapsel inneholder 267 mg pirfenidon.

Andre innholdstoffer er:

- Kapselfyll: mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, povidon, magnesiumstearat
- Kapselskall: gelatin, titandioksid (E171)
- Kapsel brun trykkfarge: skjellakk, svart jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172), gult jernoksid (E172), propylenglykol, ammoniumhydroksid

### **Hvordan Esbriet ser ut og innholdet i pakningen**




Esbriet harde kapsler har hvit til off-white ugjennomsiktig bunn og hvit til off-white ugjennomsiktig topp med 'PFD 267 mg' i brunt trykk. Kapslene inneholder et hvitt til lysegult pulver.

Legemidlet leveres i en startpakning til 2-ukers behandling, en pakning til 4-ukers behandling eller i en boks.

Startpakningen til 2-ukers behandling inneholder totalt 63 kapsler. Det er 7 blisterstrimler med 3 kapsler per strimle (1 kapsel per lomme for uke 1) og 7 blisterstrimler med 6 kapsler per strimle (2 kapsler per lomme for uke 2).

Pakningen til 4-ukers behandling inneholder totalt 252 kapsler. Det er 14 x 2-dagers blisterstrimler som hver inneholder 18 kapsler (3 kapsler per lomme).

Blisterstrimlene i startpakningen til 2-ukers behandling og pakningen til 4-ukers vedlikeholdsbehandling er merket med følgende symboler, som en påminnelse om at dosen skal tas tre ganger daglig:

 (soloppgang; morgendose)  (sol, midt på dagen dose) og  (måne, kveldsdose).

Boksen inneholder 270 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
D-79639 Grenzach-Whylen  
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**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 47 22 333

**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

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

**Malta**

(See United Kingdom)

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**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 ☐

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Sverige**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**United Kingdom**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.



## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

**Esbriet 267 mg filmdrasjerte tablett**

**Esbriet 534 mg filmdrasjerte tablett**

**Esbriet 801 mg filmdrasjerte tablett**

pirfenidon

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se sist i punkt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Esbriet er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Esbriet
3. Hvordan du bruker Esbriet
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Esbriet
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Esbriet er og hva det brukes mot**

Esbriet inneholder virkestoffet pirfenidon og brukes til behandling av lett til moderat idiopatisk lungefibrose (ILF) hos voksne.

ILF er en tilstand hvor lungevevet blir hovent og arrete over tid, noe som gjør det vanskelig å puste dypt. Det gjør det vanskelig for lungene å fungere som de skal. Esbriet bidrar til å redusere arrdannelse og hevelse i lungene, og gjør det lettere å puste bedre.

### **2. Hva du må vite før du bruker Esbriet**

#### **Bruk ikke Esbriet**

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor virkestoffet eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- hvis du tidligere har hatt angioødem i forbindelse med bruk av pirfenidon, inkludert symptomer som hevelse i ansikt, lepper og/eller tunge, noe som kan være forbundet med pusteproblemer eller hvesing
- hvis du bruker et legemiddel som kalles fluvoksamin (brukes til behandling av depresjon og tvangslidelse)
- hvis du har alvorlig eller terminal leversykdom
- hvis du har alvorlig eller terminal nyresykdom som krever dialyse

Ikke ta Esbriet hvis noe av det ovennevnte gjelder deg. Rådfør deg med lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller apotek før du bruker Esbriet

- Du kan bli mer følsom for sollys (lysfølsomhetsreaksjon) mens du tar Esbriet. Unngå sol (inkludert solarium) mens du tar Esbriet. Bruk solbeskyttelse daglig og dekk til armer, ben og hode for å redusere eksponering for sollys (se avsnitt 4: Mulige bivirkninger).
- Du bør ikke ta andre legemidler, som tetracyclinantibiotika (som doksyzyklin), som kan gjøre deg mer følsom for sollys.
- Informer legen dersom du har lette til moderate leverproblemer.
- Du bør slutte å røyke før og under behandling med Esbriet. Sigarettøyking kan redusere virkningen av Esbriet.
- Esbriet kan gi svimmelhet og kronisk tretthet. Vær forsiktig dersom du skal delta i aktiviteter hvor du må være årvåken og ha god koordinasjon.
- Esbriet kan gi vekttaap. Legen vil sjekke vekten din mens du tar dette legemidlet.

Du må ta en blodprøve før du begynner med Esbriet, hver måned de første 6 månedene og deretter hver 3. måned mens du tar dette legemidlet, for å sjekke om leveren fungerer som den skal. Det er viktig at du tar disse regelmessige blodprøvene så lenge du tar Esbriet.

### **Barn og ungdom**

Esbriet skal ikke gis til barn og ungdom under 18 år.

### **Andre legemidler og Esbriet**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Dette er spesielt viktig dersom du bruker følgende legemidler, da de kan endre virkningen av Esbriet.

Legemidler som kan øke Esbriets bivirkninger:

- enoksacin (en type antibiotika)
- ciprofloksacin (en type antibiotika)
- amiodaron (brukes til behandling av visse typer hjertesykdom)
- propafenon (brukes til behandling av visse typer hjertesykdom)
- fluvoksamin (brukes til behandling av depresjon og tvangslidelse).

Legemidler som kan redusere Esbriets virkning:

- omeprazol (brukes til behandling av tilstander som fordøyelsesbesvær, gastroøsofageal reflukssykdom)
- rifampicin (en type antibiotika).

### **Inntak av Esbriet sammen med mat og drikke**

Drikk ikke grapefruktjuice mens du tar dette legemidlet. Grapefrukt kan hindre at Esbriet virker som det skal.

### **Graviditet og amming**

Som forsiktighetsregel, er det best å unngå bruk av Esbriet dersom du er gravid, planlegger å bli gravid eller tror at du kan være gravid. Risikoen for det ufødte barnet er ukjent.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar Esbriet hvis du ammer eller planlegger å amme. Det er ukjent om Esbriet går over i morsmelk. Hvis du ønsker å amme, vil legen snakke med deg om risiko og nytte ved å ta dette legemidlet mens du ammer.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Ikke kjør eller bruk maskiner hvis du er svimmel eller tretthet etter inntak av Esbriet.

### 3. Hvordan du bruker Esbriet

Behandling med Esbriet bør startes og overvåkes av spesialist med erfaring i diagnose og behandling av idiopatisk lungefibrose.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Du vil vanligvis få legemidlet i økende doser som følger:

- de første 7 dagene tas én dose på 267 mg (1 gul tablett) 3 ganger daglig sammen med mat (totalt 801 mg/døgn)
- fra dag 8 til 14 tas én dose på 534 mg (2 gule tabletter eller 1 oransje tablett) 3 ganger daglig sammen med mat (totalt 1602 mg/døgn)
- fra dag 15 og videre (vedlikehold) tas én dose på 801 mg (3 gule tabletter eller 1 brun tablett) 3 ganger daglig sammen med mat (totalt 2403 mg/døgn).

Den anbefalte daglige vedlikeholdsdosen med Esbriet er 801 mg (3 gule tabletter eller 1 brun tablett) tre ganger daglig sammen med mat, totalt 2403 mg/døgn.

Svelg tablettene hele med vann, under eller etter et måltid for å redusere faren for bivirkninger som kvalme og svimmelhet. Oppsøk lege dersom symptomene fortsetter.

#### Dosereduksjon ved bivirkninger

Legen kan redusere dosen dersom du får bivirkninger som mageproblemer, hudreaksjoner på sollys eller solarium eller betydelige leverenzymforandringer.

#### **Dersom du tar for mye av Esbriet**

Kontakt omgående lege, apotek eller legevakt hvis du har fått i deg for mange tabletter, og ta med deg legemidlet.

#### **Dersom du har glemt å ta Esbriet**

Dersom du har glemt en dose, skal du ta den så snart du husker det. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Det skal gå minst 3 timer mellom hver dose. Du må ikke ta flere tabletter per dag enn det legen har bestemt.

#### **Dersom du avbryter behandling med Esbriet**

I noen situasjoner kan legen din anbefale deg å avbryte behandlingen med Esbriet. Hvis du av en eller annen årsak må slutte med Esbriet i mer enn 14 påfølgende dager, vil legen starte behandlingen på nytt med én dose på 267 mg 3 ganger daglig og gradvis øke til én dose på 801 mg 3 ganger daglig.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt å ta Esbriet og informer legen omgående

- Hvis du får hevelse i ansikt, lepper og/eller tunge, pustevansker eller piping i brystet, noe som kan være tegn på angioødem, en alvorlig allergisk reaksjon. Dette er en mindre vanlig bivirkning.
- Hvis du opplever at det hvite i øynene blir gulfarget, eller urinen blir mørk, eventuelt ledsaget av kløe i huden, noe som kan være tegn på unormale leverfunksjonstester. Dette er sjeldne bivirkninger.

### **Andre bivirkninger**

Snakk med legen hvis du merker noen bivirkninger.

**Svært vanlige bivirkninger** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- hudreaksjoner etter at du har vært utsatt for sol eller solarium
- kvalme
- tretthet (fatigue)
- diaré
- fordøyelsesbesvær og urolig mage
- tap av appetitt
- hodepine.

**Vanlige bivirkninger** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- infeksjoner i hals eller luftveiene til lungene og/eller bihulebetennelse
- urinveisinfeksjoner
- vekttap
- søvnvansker
- svimmelhet
- søvnighet
- smaksforandringer
- hetetokter
- kortpustethet
- hoste
- mageproblemer som sure oppstøt, oppkast, oppblåsthet, magesmerter og ubehag, halsbrann, forstoppelse og luft i magen
- blodprøver kan vise økte nivåer av leverenzymmer
- hudproblemer som kløende hud, rød hud, tørr hud, hudutslett
- muskelsmerter, leddsmerter
- svakhetsfølelse eller manglende energi
- brystmerter
- solforbrenning.

**Sjeldne bivirkninger** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- blodprøver kan vise nedgang i hvite blodceller.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Esbriet**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på boksen og esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Esbriet

#### 267 mg tablett

Virkestoffet er pirfenidon. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 267 mg pirfenidon.

Andre innholdsstoffer er: mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, povidon K30, silica, kolloidal vannfri, magnesiumstearat

Filmdrasjeringen består av: polyvinylalkohol, titandioksid (E171), makrogol 3350, talkum, gult jernoksid (E172)

#### 534 mg tablett

Virkestoffet er pirfenidon. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 534 mg pirfenidon.

Andre innholdsstoffer er: mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, povidon K30, silica, kolloidal vannfri, magnesiumstearat

Filmdrasjeringen består av: polyvinylalkohol, titandioksid (E171), makrogol 3350, talkum, gult jernoksid (E172) og rødt jernoksid (E172)

#### 801 mg tablett

Virkestoffet er pirfenidon. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 801 mg pirfenidon.

Andre innholdsstoffer er: mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, povidon K30, silica, kolloidal vannfri, magnesiumstearat

Filmdrasjeringen består av: polyvinylalkohol, titandioksid (E171), makrogol 3350, talkum, rødt jernoksid (E172) og svart jernoksid (E172)

### Hvordan Esbriet ser ut og innholdet i pakningen

#### 267 mg tablett

Esbriet 267 mg filmdrasjerte tabletter er gule, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter, merket med "PFD".

Pakningen inneholder enten én boks med 21 tabletter, to bokser som hver inneholder 21 tabletter (42 tabletter totalt), én boks med 90 tabletter eller to bokser som hver inneholder 90 tabletter (180 tabletter totalt).

#### 534 mg tablett

Esbriet 534 mg filmdrasjerte tabletter er oransje, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter, merket med "PFD".

Pakningen inneholder enten én boks med 21 tabletter eller én boks med 90 tabletter.

#### 801 mg tablett

Esbriet 801 mg filmdrasjerte tabletter er brune, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter, merket med "PFD".

Pakningen inneholder én boks med 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

## Tilvirker

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
D-79639 Grenzach-Whylen  
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

### **Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### **Ελλάδα**

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

### **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 47 22 333

### **Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

### **Malta**

(See United Kingdom)

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

### **Österreich**

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

### **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

**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

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.