

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Esbriet 267 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En kapsel indeholder 267 mg pirfenidon.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel (kapsel).

Todelte kapsler med en hvid til off-white uigennemsigtig krop og hvid til off-white uigennemsigtig hætte med "PFD 267 mg" påtrykt med brun farve og indeholdende et hvidt til svagt lysegult pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Esbriet er indiceret til voksne til behandling af idiopatisk pulmonal fibrose (IPF).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Esbriet bør iværksættes og overvåges af speciallæger med erfaring inden for diagnose og behandling af IPF.

Dosering

Voksne

Efter initiering af behandling bør dosis optitreres til den anbefalede daglige dosis på ni kapsler pr. dag over en 14-dages periode på følgende måde:

- Dag 1-7: en kapsel tre gange dagligt (801 mg/dag)
- Dag 8-14: to kapsler tre gange dagligt (1 602 mg/dag)
- Dag 15 og fremefter: tre kapsler tre gange dagligt (2 403 mg/dag)

Den anbefalede daglige vedligeholdelsesdosis af Esbriet er tre 267 mg kapsler tre gange dagligt med føde, i alt 2 403 mg/dag.

Doser på over 2 403 mg/dag anbefales ikke for nogen patienter (se pkt. 4.9).

Patienter, som glemmer eller af anden årsag afbryder behandlingen med Esbriet i 14 eller flere fortløbende dage, bør reinitiere behandlingen med et indledende 2-ugers titreringsregime op til den anbefalede daglige dosis.

Ved behandlingsafbrydelser på under 14 fortløbende dage kan dosis genoptages ved den tidligere anbefalede daglige dosis uden titrering.

Dosisjusteringer og andre overvejelser vedrørende sikker brug

Bivirkninger i mave-tarm-kanalen: Patienter, som ikke tåler behandlingen på grund af uønskede hændelser i mave-tarm-kanalen, skal mindes om at indtage lægemidlet sammen med føde. Hvis symptomerne varer ved, kan dosis af pirfenidon reduceres til 1-2 kapsler (267 mg-534 mg) to til tre gange dagligt sammen med føde og derefter forhøjes til den anbefalede daglige dosis, som tåles. Hvis

symptomerne fortsætter, kan patienten tilrådes at afbryde behandlingen i en til to uger, således at symptomerne kan forsvinde.

Lysfølsomhedsreaktion eller udslæt: Patienter, som oplever en mild til moderat lysfølsomhedsreaktion eller udslæt, skal mindes om, at de skal bruge solcreme med høj faktor dagligt og undgå udsættelse for sol (se pkt. 4.4). Dosis af pirfenidon kan sættes ned til tre kapsler/dag (én kapsel tre gange dagligt). Hvis udslættet varer ved efter syv dage, bør Esbriet afbrydes i 15 dage og derefter optitreres til den anbefalede daglige dosis på samme måde som den indledende dosistitrering.

Patienter, som oplever en alvorlig lysfølsomhedsreaktion eller udslæt, skal instrueres om, at de skal afbryde dosis og søge læge (se pkt. 4.4). Når udslættet er forsvundet, kan behandlingen med Esbriet fortsætte og dosen forhøjes til den anbefalede daglige dosis efter lægens skøn.

Leverfunktion: I tilfælde af en signifikant forhøjelse af alanin- og/eller aspartat-aminotransferaser (ALAT/ASAT) med eller uden forhøjet bilirubin bør dosis af pirfenidon justeres, eller behandlingen afbrydes i overensstemmelse med retningslinjerne i pkt. 4.4.

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at foretage dosisjustering hos patienter på 65 år eller derover (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion (dvs. Child-Pugh Class A eller B). Da plasmakoncentrationen af pirfenidon kan være forhøjet hos nogle personer med mildt til moderat nedsat leverfunktion, bør der udvises forsigtighed ved behandling med Esbriet i denne population. Esbriet-behandling bør ikke anvendes hos patienter med svært nedsat leverfunktion eller leversygdom i sidste stadie (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at tilpasse dosis hos patienter med mildt nedsat nyrefunktion. Esbriet skal anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat (CrCl 30-50 ml/min) nedsat nyrefunktion. Esbriet-behandling bør ikke anvendes hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance (CrCl) <30 ml/min) eller nyresygdom i sidste stadie, som kræver dialyse (se pkt. 4.3 og 5.2).

Pædiatrisk population

Der er ingen relevant anvendelse af Esbriet i den pædiatriske population til indikationen IPF.

Administration

Esbriet er til oral brug. Kapslerne skal sluges hele med vand og indtages med føde for at mindske muligheden for kvalme og svimmelhed (se pkt. 4.8 og 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Anamnese med angioødem i forbindelse med pirfenidon (se pkt. 4.4).
- Samtidig brug af fluvoxamin (se pkt. 4.5).
- Svært nedsat leverfunktion eller leversygdom i sidste stadie (se pkt. 4.2 og 4.4).
- Svært nedsat nyrefunktion (CrCl <30 ml/min) eller nyresygdom i sidste stadie, som kræver dialyse (se pkt. 4.2 og 5.2).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Leverfunktion

Forhøjede transaminaser har været almindeligt rapporteret hos patienter behandlet med Esbriet. Der bør udføres leverfunktionstest (ALAT, ASAT og bilirubin) før initiering af behandling med Esbriet og derefter hver måned i de første seks måneder og derefter hver tredje måned (se pkt. 4.8).

Hvis en patient har en aminotransferaseforhøjelse på >3 til <5 x ULN uden forhøjelse af bilirubin og uden symptomer eller tegn på lægemiddelinduceret leverskade, efter initiering af Esbriet-behandling, bør andre årsager udelukkes, og patienten overvåges nøje. Seponering af andre lægemidler forbundet med levertoksicitet bør overvejes. Hvis det skønnes klinisk påkrævet, bør dosis af Esbriet sættes ned eller afbrydes. Når leverfunktionstestene er inden for normalværdierne, kan Esbriet optitreres til den anbefalede daglige dosis, hvis dette tolereres.

Lægemiddelinduceret leverskade

Ikke almindelige forhøjelser i ASAT og ALAT var forbundet med samtidig forhøjelse af bilirubin. Episoder med svær lægemiddelinduceret leverskade, herunder isolerede tilfælde med dødelig udgang, har været rapporteret efter markedsføring (se pkt. 4.8).

Ud over den anbefalede monitorering af leverfunktionstest, bør der straks udføres klinisk evaluering og leverfunktionstest, hos patienter, der rapporterer symptomer, der kan indikere leverskade, inklusiv træthed, anoreksi, ubehag i den øverste højre del af maven, mørkfarvet urin eller gulsot.

Hvis en patient har en aminotransferaseforhøjelse på >3 til <5 x ULN ledsaget af hyperbilirubinæmi eller kliniske tegn eller symptomer, der indikerer leverskade, bør Esbriet seponeres permanent, og patienten bør ikke optitreres med lægemidlet igen.

Hvis en patients aminotransferaseværdier stiger til ≥ 5 x ULN, bør Esbriet seponeres permanent, og patienten bør ikke få lægemidlet igen.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (dvs. Child-Pugh Class B) blev pirfenidon-eksponeringen øget med 60 %. Esbriet bør anvendes med forsigtighed til patienter med eksisterende mildt til moderat nedsat leverfunktion (dvs. Child-Pugh Class A og B) i betragtning af risikoen for øget pirfenidon-eksponering. Patienter skal overvåges nøje for tegn på toksicitet, især hvis de samtidig tager en kendt CYP1A2-inhibitor (se pkt. 4.5 og 5.2). Esbriet er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, og Esbriet må ikke anvendes hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Lysfølsomhedsreaktion og udslæt

Eksponering for direkte sollys (herunder solarium) bør undgås eller minimeres under behandling med Esbriet. Patienterne bør instrueres om at anvende solcreme med høj faktor dagligt, klæde sig i tøj, som beskytter mod solen, og undgå andre lægemidler, som vides at forårsage lysfølsomhed. Patienterne bør instrueres i at fortælle deres læge om symptomer på lysfølsomhed eller udslæt. Alvorlige lysfølsomhedsreaktioner er ikke almindelige. Dosisjusteringer eller midlertidig afbrydelse af behandlingen kan være nødvendig ved milde til svære tilfælde af lysfølsomhedsreaktioner eller udslæt (se pkt. 4.2).

Alvorlige hudreaktioner

Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige, har været rapporteret efter markedsføring i forbindelse med behandling med Esbriet. Hvis tegn og symptomer på disse reaktioner forekommer, skal Esbriet straks seponeres. Hvis patienten har udviklet SJS, TEN eller DRESS ved brug af Esbriet, må behandling med Esbriet ikke genoptages og skal permanent seponeres.

Angioødem/Anafylaksi

Efter markedsføringen er der rapporteret om angioødem (herunder alvorlige tilfælde) såsom hævelse af ansigt, læber og/eller tunge, som kan være forbundet med åndedrætsbesvær eller hvæsende vejrtrækning, i forbindelse med brug af Esbriet. Der er også modtaget rapporter om anafylaktiske reaktioner. Derfor skal patienter, der udvikler tegn eller symptomer på angioødem eller allergiske reaktioner af svær grad efter administration af Esbriet, ophøre med behandlingen omgående. Patienter med angioødem eller allergiske reaktioner af svær grad skal behandles efter gældende standarder.

Esbriet må ikke anvendes hos patienter med Esbriet-forårsaget angioødem eller overfølsomhed i anamnesen (se pkt. 4.3).

Svimmelhed

Der er indberetninger om svimmelhed hos patienter, som tager Esbriet. Derfor bør patienterne vide, hvordan de reagerer på dette lægemiddel, før de deltager i aktiviteter, som kræver mental opmærksomhed eller koordinering (se pkt. 4.7). I kliniske studier havde de fleste patienter, som oplevede svimmelhed, en enkelt bivirkning, og de fleste forsvandt inden for en medianvarighed af 22 dage. Hvis svimmelheden ikke forbedres, eller hvis den forværres, kan dosisjustering eller endog seponering af Esbriet være påkrævet.

Træthed

Der er indberetninger om træthed hos patienter, som tager Esbriet. Derfor bør patienterne vide, hvordan de reagerer på dette lægemiddel, før de deltager i aktiviteter, som kræver mental opmærksomhed eller koordinering (se pkt. 4.7).

Vægttab

Der er indberetninger om vægttab hos patienter, som er i behandling med Esbriet (se pkt. 4.8). Læger bør overvåge patientens vægt, og når det er relevant opfordre til øget kalorieindtag, hvis vægttabet betragtes som klinisk signifikant.

Hyponatriæmi

Hyponatriæmi har været rapporteret hos patienter behandlet med Esbriet (se pkt. 4.8). Idet symptomerne på hyponatriæmi kan være diskrete og maskerede af tilstedeværelsen af samtidige følgesygdomme, anbefales det jævnligt at monitorere relevante laboratorieparametre særligt ved tilstedeværelse af tegn og symptomer som kvalme, hovedpine eller svimmelhed.

Natrium

Esbriet indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. kapsel, dvs. det er stort set natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Pirfenidon metaboliseres ca. 70-80 % via CYP1A2 med mindre bidrag fra andre CYP-isoenzymer, herunder CYP2C9, 2C19, 2D6 og 2E1.

Indtagelse af grapefrugtjuice associeres med hæmning af CYP1A2 og bør undgås under behandling med pirfenidon.

Fluvoxamin og CYP1A2-hæmmere

I et fase I-studie resulterede samtidig administration af Esbriet og fluvoxamin (en stærk CYP1A2-hæmmer med hæmmende virkning på andre CYP-isoenzymer [CYP2C9, 2C19 og 2D6]) i en 4-folds stigning i eksponeringen for pirfenidon hos ikke-rygere.

Esbriet er kontraindiceret til patienter ved samtidig brug af fluvoxamin (se pkt. 4.3). Fluvoxamin bør seponeres før initiering af Esbriet-behandling og undgås under Esbriet-behandling på grund af den nedsatte clearance af pirfenidon. Andre behandlinger, som hæmmer både CYP1A2 og et eller flere andre CYP-isoenzymer, som er involveret i pirfenidons metabolisme (f.eks. CYP2C9, 2C19 og 2D6), bør undgås under behandling med pirfenidon.

In vitro- og *in vivo*-ekstrapolationer tyder på, at potente og selektive CYP1A2-hæmmere (f.eks. enoxacin) har potentiale til at øge eksponeringen for pirfenidon ca. 2 til 4 gange. Hvis samtidig brug af Esbriet og en potent, selektiv CYP1A2-hæmmer ikke kan undgås, skal pirfenidon-dosis reduceres til

801 mg dagligt (én kapsel tre gange dagligt). Patienterne skal overvåges nøje for bivirkninger, der er forbundet med Esbriet-behandlingen. Om nødvendigt seponeres Esbriet (se pkt. 4.2 og 4.4).

Samtidig administration af Esbriet og 750 mg ciprofloxacin (en moderat CYP1A2-hæmmer) øgede eksponeringen for pirfenidon med 81 %. Hvis det ikke kan undgås at anvende ciprofloxacin i doseringen 750 mg to gange om dagen, skal pirfenidon-dosis reduceres til 1 602 mg dagligt (to kapsler tre gange dagligt). Esbriet bør anvendes med forsigtighed, når der anvendes en ciprofloxacin-dosis på 250 eller 500 mg én eller to gange om dagen.

Esbriet bør anvendes med forsigtighed til patienter, som er i behandling med andre moderate CYP1A2-hæmmere (f.eks. amiodaron og propafenon).

Der bør også udvises særlig forsigtighed, hvis der anvendes CYP1A2-hæmmere samtidig med potente hæmmere af et eller flere andre CYP-isoenzymmer, som er involveret i pirfenidons metabolisme, såsom CYP2C9 (f.eks. amiodaron, fluconazol), 2C19 (f.eks. chloramphenicol) og 2D6 (f.eks. fluoxetin, paroxetin).

Rygning og CYP1A2-induktorer

Et fase I-interaktionsstudie evaluerede virkningen af rygning (CYP1A2-induktor) på pirfenidons farmakokinetik. Eksponeringen for pirfenidon hos rygere var 50 % af den, der observeredes hos ikke-rygere. Rygning kan potentielt inducere leverenzymproduktion og dermed øge lægemidlets clearance og mindske eksponeringen. Samtidig brug af stærke CYP1A2-induktorer, herunder rygning, bør ud fra det observerede forhold mellem rygning og dens potentielle CYP1A2-induktion undgås under behandling med Esbriet. Patienterne bør opfordres til at ophøre med at bruge stærke CYP1A2-induktorer og til rygestop før og under behandling med pirfenidon.

Samtidig brug af moderate CYP1A2-induktorer (f.eks. omeprazol) kan teoretisk medføre nedsat plasmakoncentration af pirfenidon.

Samtidig administration af lægemidler, der fungerer som potente induktorer af både CYP1A2 og de øvrige CYP-isoenzymmer, som er involveret i pirfenidons metabolisme (f.eks. rifampicin), kan resultere i en signifikant sænkning af pirfenidons plasmakoncentration. Disse lægemidler bør så vidt muligt undgås.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af Esbriet til gravide kvinder.

Hos dyr passerer pirfenidon og/eller dets metabolitter placenta, og der er potentiale for akkumulation af pirfenidon og/eller dets metabolitter i fostervandet.

Ved høje doser (≥ 1000 mg/kg/dag) udviste rotter forlænget drægtighedsperiode og nedsat levedygtighed hos fostre.

For en sikkerheds skyld bør Esbriet undgås under graviditet.

Amning

Det vides ikke, om pirfenidon eller dets metabolitter udskilles i human mælk. De foreliggende data for farmakokinetikken hos dyr har vist, at pirfenidon og/eller dets metabolitter udskilles i mælk, og der er potentiale for akkumulation af pirfenidon og/eller dets metabolitter i mælken (se pkt. 5.3). En risiko for det ammede spædbarn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Esbriet seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der blev ikke observeret nogen bivirkning på fertiliteten i de prækliniske studier (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Esbriet kan forårsage svimmelhed og træthed, som kan have en moderat påvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Derfor bør patienter udøve forsigtighed, når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner, hvis de oplever disse symptomer.

4.8 Bivirkninger

Resume af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger under kliniske studier af Esbriet ved en dosis på 2 403 mg/dag sammenlignet med placebo var kvalme (32,4 % kontra 12,2 %), udslæt (26,2 % kontra 7,7 %), diarré (18,8 % kontra 14,4 %), træthed (18,5 % kontra 10,4 %), dyspepsi (16,1 % kontra 5,0 %), nedsat appetit (20,7 % kontra 8,0 %), hovedpine (10,1 % kontra 7,7 %) og lysfølsomhedsreaktion (9,3 % kontra 1,1 %).

Tabel over bivirkninger

Esbriets sikkerhed er blevet vurderet i kliniske studier med 1 650 frivillige forsøgspersoner og patienter. Mere end 170 patienter er undersøgt i åbne studier i mere end fem år og nogle i op til 10 år.

Tabel 1 viser de bivirkninger, der er indberettet med en hyppighed på ≥ 2 % hos 623 patienter, som fik Esbriet i den anbefalede dosis på 2 403 mg/dag i tre sammenlagte pivotale fase 3-studier. Bivirkninger fra postmarketing-erfaringen er også angivet i tabel 1. Bivirkningerne er anført efter systemorganklasse og grupperet efter hyppighed [meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelig data), og de er anført med de alvorligste bivirkninger først.

Tabel 1 Bivirkninger efter systemorganklasse og hyppighed ifølge MedDRA	
Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig	Infektion i de øvre luftveje
Almindelig	Urinvejsinfektion
Blod og lymfesystem	
Ikke almindelig	Agranulocytose ¹
Immunsystemet	
Ikke almindelig	Angioødem ¹
Ikke kendt	Anafylaksi
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig	Vægttab, nedsat appetit
Ikke almindelig	Hyponatriæmi ¹
Psykkiske forstyrrelser	
Meget almindelig	Insomni
Nervesystemet	
Meget almindelig	Hovedpine, svimmelhed
Almindelig	Døsighed, dysgeusi, letargi
Vaskulære sygdomme	
Almindelig	Hedeture
Luftveje, thorax og mediastinum	
Meget almindelig	Dyspnø, hoste
Almindelig	Produktiv hoste
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Dyspepsi, kvalme, diarré, gastroøsofageal reflukssygdom, opkastning, obstipation
Almindelig	Udspiling af maven, abdominalt ubehag, abdominalsmerter, smerter i øverste del af abdomen, gastrisk ubehag, gastrit, flatulens
Lever og galdeveje	
Almindelig	ALAT forhøjet, ASAT forhøjet, gamma-glutamyltransferase forhøjet
Ikke Almindelig	Serum total bilirubin forhøjet i kombination med stigninger i ALAT og ASAT ¹ ; lægemiddelinduceret leverskade ²
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig	Udslæt
Almindelig	Lysfølsomhedsreaktion, pruritus, erytem, tør hud, erytematøst udslæt, makulært udslæt, kløende udslæt.
Ikke kendt	Stevens-Johnsons syndrom ¹ (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) ¹ , lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ¹
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig	Artralgi
Almindelig	Myalgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig	Træthed
Almindelig	Asteni, ikke-kardielle bryst smerter

Tabel 1 Bivirkninger efter systemorganklasse og hyppighed ifølge MedDRA	
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
Almindelig	Solskoldning

1. Identificeret via overvågningen efter markedsføring (se pkt 4.4)
2. Episoder med svær klinisk lægemiddelinduceret leverskade, herunder tilfælde med dødelig udgang, har været identificeret via overvågning efter markedsføring (se pkt. 4.3, 4.4)

Justeret eksponeringsanalyse af de samlede kliniske studier med IPF bekræftede, at sikkerheden og tolerabiliteten af Esbriet hos IPF patienter med fremskreden sygdom (n = 366) er konsistent med det, som er etableret hos IPF patienter med ikke-fremskreden sygdom (n = 942).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Nedsat appetit

Under de pivotale kliniske studier var episoder med nedsat appetit umiddelbart nemme at behandle og ikke forbundet med signifikante følgevirkninger. Episoder med nedsat appetit, der var forbundet med signifikant vægttab og krævede medicinsk intervention, var ”ikke almindelig” i hyppighed.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med overdosering. Der blev administreret flere doser af pirfenidon op til en samlet dosis på 4806 mg/dag i form af seks kapsler 267 mg tre gange dagligt til raske frivillige forsøgspersoner over en 12-dages dosistitreringsperiode. Bivirkningerne var lette, forbigående og overensstemmende med de hyppigst indberettede bivirkninger for pirfenidon.

I tilfælde af mistanke om overdosering iværksættes understøttende behandling, herunder monitorering af vitale tegn og nøje observation af patientens kliniske status.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunosuppressive stoffer, andre immunosuppressive stoffer, ATC-kode: L04AX05

Pirfenidons virkningsmekanisme er endnu ikke fuldt ud klarlagt. Eksisterende data tyder dog på, at pirfenidon har både antifibrotiske og antiinflammatoriske egenskaber i forskellige *in vitro*-systemer og dyremodeller med lungefibrose (bleomycin- og transplantationsinduceret fibrose).

IPF er en kronisk fibrotisk og inflammatorisk lungesygdom, som påvirkes af syntese og frigivelse af proinflammatoriske cytokiner, herunder tumornekrosefaktor alfa (TNF- α) og interleukin-1-beta (IL-1 β), og pirfenidon er vist at reducere akkumulation af inflammatoriske celler som reaktion på forskellige stimuli.

Pirfenidon svækker fibroblastproliferation, produktion af fibroseassocierede proteiner og cytokiner og øget biosyntese og akkumulation af ekstracellulær matrix som er en reaktion på cytokinvekstfaktor som f.eks. transformerende vækstfaktor beta (TGF- β) og trombocytdriveret vækstfaktor (PDGF).

Klinisk virkning

Den kliniske virkning af Esbriet er undersøgt i fire randomiserede, dobbeltblindede placebokontrollerede fase 3-multicenterstudier med IPF-patienter. Tre af disse fase 3-studier (PIPF-004, PIPF-006 og PIPF-016) var multinationale, mens et (SP3) blev udført i Japan.

PIPF-004 og PIPF-006 sammenlignede behandling med Esbriet 2.403 mg/dag med placebo. Studiernes design var næsten identiske. Der var dog nogle få undtagelser, herunder en mellem dosisgruppe (1.197 mg/dag) i PIPF-004. I begge studier blev behandlingen administreret tre gange dagligt i minimum 72 uger. Det primære effektmål i begge studier var ændringen fra udgangspunktet til uge 72 i procent forventet forceret vitalkapacitet (FVC). I den kombinerede PIPF-004 og PIPF-006 population omfattende 692 patienter behandlet med en dosis på 2 403 mg/dag var den forventede FVC mediane *baseline* procentsværdi 73,9 % i Esbriet gruppen og 72,0 % i placebogruppen (interval: 50 – 123 % og 48 - 138 % hhv.), og den forventede carbonmonooxid diffusionskapacitet (DL_{CO}) mediane *baseline* procentsværdi var 45,1 % i Esbriet gruppen og 45,6 % i placebogruppen (inteval: 25 - 81 % og 21 - 94 %, hhv.). Hos PIPF-004 havde 2,4 % i Esbriet gruppen og 2,1 % i placebogruppen en forventet FVC procent under 50 % og/eller en forventet DL_{CO} procent under 35 % ved *baseline*. Hos PIPF-006 havde 1,0 % i Esbriet gruppen og 1,4 % i placebogruppen en forventet FVC procent under 50 % og/eller en forventede DL_{CO} procent under 35 % ved *baseline*.

I studie PIPF-004 var faldet i procent forventet FVC fra udgangspunktet til uge 72 med behandling signifikant nedsat hos patienter, som fik Esbriet (N=174), sammenlignet med patienter, som fik placebo (N=174, p=0,001, rank ANCOVA). Behandling med Esbriet reducerede også signifikant faldet i procent forventet FVC fra udgangspunktet til uge 24 (P=0,014), 36 (p<0,001), 48 (p<0,001) og 60 (p<0,001). I uge 72 sås der et fald fra udgangspunktet i procent forventet FVC på ≥10 % (en tærskel, der indikerer risiko for mortalitet ved IPF) hos 20 % af patienterne, som fik Esbriet, sammenlignet med 35 % af dem, som fik placebo (tabel 2).

Tabel 2 Kategorisk vurdering af ændring fra udgangspunktet til uge 72 i procent forventet FVC i studie PIPF-004		
	Pirfenidon 2 403 mg/dag (N = 174)	Placebo (N = 174)
Fald på ≥ 10 % eller død eller lungetransplantation	35 (20 %)	60 (34 %)
Fald på mindre end 10 %	97 (56 %)	90 (52 %)
Intet fald (FVC-ændring > 0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)

Der var ingen forskel på de patienter, som fik Esbriet, sammenlignet med de patienter, som fik placebo, med hensyn til ændring fra udgangspunktet til uge 72 i den distance, patienterne kunne gå under en seks minutters gangtest (6MWT) i den præspecificerede rank ANCOVA. I en *ad hoc*-analyse, viste 37 % af de patienter, som fik Esbriet, dog et fald på ≥50 m i 6MWT-distancen, sammenlignet med 47 % af de patienter, som fik placebo i PIPF-004.

I studie PIPF-006 reducerede behandling med Esbriet (N=171) ikke faldet i procent forventet FVC fra udgangspunktet til uge 72 sammenlignet med placebo (N=173, p=0,501). Behandling med Esbriet reducerede dog faldet i procent forventet FVC fra udgangspunktet til uge 24 (P<0,001), 36 (p=0,011) og 48 (p=0,005). I uge 72 sås der et fald i FVC på ≥10 % hos 23 % af de patienter, som fik Esbriet, og 27 % af de patienter, som fik placebo (tabel 3).

Tabel 3 Kategorisk vurdering af ændring fra udgangspunktet til uge 72 i procent forventet FVC i studie PIPF-006		
	Pirfenidon 2 403 mg/dag (N = 171)	Placebo (N = 173)
Fald på ≥ 10 % eller død eller lungetransplantation	39 (23 %)	46 (27 %)

Fald på mindre end 10 %	88 (52 %)	89 (51 %)
Intet fald (FVC-ændring > 0 %)	44 (26 %)	38 (22 %)

Faldet i 6MWT-distance fra udgangspunktet til uge 72 var signifikant reduceret i forhold til placebo i studiet PIPF-006 ($p < 0,001$, rank ANCOVA). I en *ad hoc*-analyse viste 33 % af de patienter, som fik Esbriet, et fald på ≥ 50 m i 6MWT-distancen, sammenlignet med 47 % af de patienter, som fik placebo i PIPF-006.

I en poollet analyse af overlevelsen i PIPF-004 og PIPF-006 var mortalitetsraten i gruppen med Esbriet 2 403 mg/dag 7,8 % sammenlignet med 9,8 % med placebo (HR 0,77 [95 % CI, 0,47–1,28]).

PIPF-016 sammenlignede behandling med Esbriet 2 403 mg/dag og placebo. Behandlingen blev givet tre gange dagligt i 52 uger. Det primære effektmål var ændring i procent forventet FVC fra udgangspunktet til uge 52. Hos i alt 555 patienter var medianprocenten i forventet FVG og % DL_{CO} ved udgangspunktet henholdsvis 68 % (48-91 %) og 42 % (27-170 %). To procent af patienterne havde procent forventet FVC under 50 %, og 21 % af patienterne havde procent forventet DL_{CO} under 35 % ved udgangspunktet.

I studiet PIPF-016 var faldet i procent forventet FVC fra udgangspunktet til behandlingsuge 52 signifikant reduceret hos patienter, som fik Esbriet (N=278), sammenlignet med patienter, som fik placebo (N=277, $p < 0,000001$, rank ANCOVA). Behandling med Esbriet reducerede også faldet i procent forventet FVC fra udgangspunktet til uge 13 ($p < 0,000001$), 26 ($p < 0,000001$) og 39 ($p = 0,000002$) signifikant. Ved uge 52 blev der observeret et fald i forhold til udgangspunktet i procent forventet FVC på ≥ 10 % eller død hos 17 % af de patienter, som fik Esbriet, sammenlignet med hos 32 % af dem, som fik placebo (tabel 4).

Tabel 4 Ændring i procent forventet FVC fra udgangspunktet til uge 52 i studie PIPF-016		
	Pirfenidon 2 403 mg/dag (N = 278)	Placebo (N = 277)
Fald på ≥ 10 % eller død	46 (17 %)	88 (32 %)
Fald på mindre end 10 %	169 (61 %)	162 (58 %)
Intet fald (FVC-ændring > 0 %)	63 (23 %)	27 (10 %)

I PIPF-016 var faldet i den distance, patienterne kunne gå i en seks minutters gangtest (6MWT) fra udgangspunktet til uge 52, signifikant reduceret hos patienter, som fik Esbriet, sammenlignet med patienter, som fik placebo ($p = 0,036$, rank ANCOVA). 26 % af de patienter, som fik Esbriet, viste et fald på ≥ 50 m i 6MWT-distancen sammenlignet med 36 % af de patienter, som fik placebo.

I en forudspecificeret poollet analyse af studierne PIPF-016, PIPF-004 og PIPF-006 ved måned 12 var dødeligheden, uanset årsag, signifikant lavere hos gruppen, der fik Esbriet 2 403 mg/dag (3,5 %, 22 ud af 623 patienter), sammenlignet med den gruppe, der fik placebo (6,7 %, 42 ud af 624 patienter), hvilket resulterede i en reduktion på 48 % i risikoen for død uanset årsag inden for de første 12 måneder (HR 0,52 [95 % CI 0,31–0,87]; $p = 0,0107$, log-rank-test).

Studiet med japanske patienter (SP3) sammenlignede pirfenidon 1 800 mg/dag (sammenligneligt med 2 403 mg/dag i amerikanske og europæiske populationer i PIPF-004/006 med vægtnormalisering) med placebo (henholdsvis N=110, N=109). Behandling med pirfenidon reducerede signifikant det gennemsnitlige fald i vital kapacitet (VC) ved uge 52 (det primære effektmål) sammenlignet med placebo (henholdsvis $-0,09 \pm 0,02$ l kontra $-0,16 \pm 0,02$ l, $p = 0,042$).

IPF patienter med fremskreden nedsat lungefunktion

I en samlet post-hoc analyse af studierne PIPF-004, PIPF-006 og PIPF-016, hos populationen for fremskreden IPF (n = 170) med FVC < 50 % ved *baseline* og/eller DL_{CO} < 35 % ved *baseline*, var den årlige reduktion af FVC hos patienter, som modtog Esbriet (n = 90) sammenlignet med patienter, som modtog placebo (n = 80) -150,9 ml og -277,6 ml, hhv.

I MA29957, et understøttende uge 52 fase IIb, multicenter, randomiserede, dobbeltblindede, placebo-kontrollerede klinisk studie hos IPF patienter med fremskreden nedsat lungefunktion ($DL_{CO} < 40\%$ af det forventede) og høj risiko af grad 3 pulmonal hypertension, havde 89 patienter behandlet med Esbriet monoterapi en lignende reduktion i FVC som hos Esbriet-behandlede patienter i post-hoc analysen af de samlede fase 3 studier PIPF-004, PIPF-006 og PIPF-016.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Esbriet i alle undergrupper af den pædiatriske population med IPF (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Administration af Esbriet kapsler med føde resulterer i en stor reduktion i C_{max} (50 %) og en mindre virkning på AUC sammenlignet med fastende tilstand. Efter oral administration af en enkelt dosis på 801 mg til raske frivillige ældre (50-66 år) i ikke-fastende tilstand faldt pirfenidons absorptionshastighed, mens AUC i ikke-fastende tilstand var omkring 80-85 % af det AUC, der blev observeret i fastende tilstand. Der blev demonstreret bioækvivalens i den fastende tilstand, når 801 mg tabletten sammenlignes med tre 267 mg kapsler. I den ikke-fastende tilstand opfyldte 801 mg tabletten kriterier for bioækvivalens sammenlignet med kapslerne, baseret på AUC målinger, mens 90 % konfidensintervallerne for C_{max} (108,26 % - 125,60 %) overskred den øvre grænse af standard bioækvivalens grænsen en smule (90 % konfidensinterval: 80,00 % - 125,00 %). Effekten af føde på pirfenidon oral AUC var konsistent mellem tablet- og kapselformuleringerne. Sammenlignet med fastende tilstand, reduceres pirfenidon C_{max} ved administrering af de to formuleringer med føde, med Esbriet tablet reduceres C_{max} en anelse mindre (med 40 %) end med Esbriet kapsler (med 50 %). Der blev observeret lavere incidens af bivirkninger (kvalme og svimmelhed) hos ikke-fastende forsøgspersoner sammenlignet med den fastende gruppe. Derfor anbefales det, at Esbriet administreres med føde for at mindske incidensen af kvalme og svimmelhed.

Pirfenidons absolutte biotilgængelighed er endnu ikke klarlagt hos mennesker.

Fordeling

Pirfenidon binder sig til humane plasmaproteiner, primært til serumalbumin. Den samlede gennemsnitlige binding lå på 50 % til 58 % ved koncentrationer, som blev observeret i kliniske studier (1-100 µg/ml). Det tilsyneladende orale gennemsnitlige steady-state-fordelingsvolumen er omkring 70 l, hvilket tyder på, at pirfenidons fordeling i vævene er beskeden.

Biotransformation

Pirfenidon metaboliseres ca. 70-80 % via CYP1A2 med mindre bidrag fra andre CYP-isoenzymer, herunder CYP2C9, 2C19, 2D6 og 2E1. *In vitro*-data indikerer relevant farmakologisk aktivitet med hensyn til den primære metabolit (5-carboxy-pirfenidon) ved koncentrationer, som overstiger maksimale plasmakoncentrationer hos IPF patienter. Dette kan blive klinisk relevant hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, hvor plasmaeksponering for 5-carboxy-pirfenidon er øget.

Elimination

Den orale clearance af pirfenidon synes moderat mætbar. I et multidosisdoseringsstudie hos raske ældre blev der administreret doser fra 267 mg til 1.335 mg tre gange dagligt, og gennemsnitlig clearance faldt med omkring 25 % over en dosis på 801 mg tre gange dagligt. Efter administration af en enkelt dosis pirfenidon hos raske ældre var den tilsyneladende terminale eliminationshalveringstid omkring 2,4 timer. Omkring 80 % af en oralt administreret dosis pirfenidon udskilles i urinen senest 24 timer efter dosering. Størstedelen af pirfenidon udskilles som 5-carboxy-pirfenidon-metabolit (>95 % af den genfundne dosis), og mindre end 1 % pirfenidon udskilles uændret i urinen.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken for pirfenidon og 5-carboxy-pirfenidon-metabolitten blev sammenlignet hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh Class B) og hos patienter med normal leverfunktion. Resultaterne viste, at der var en gennemsnitlig stigning på 60 % i pirfenidoneksponeringen efter en enkelt dosis på 801 mg pirfenidon (3 x 267 mg kapsel) hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Pirfenidon bør anvendes med forsigtighed hos patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion, og patienter bør overvåges nøje for tegn på toksicitet, især hvis de samtidig tager en kendt CYP1A2-hæmmer (se pkt. 4.2 og 4.4). Esbriet er kontraindiceret ved svært nedsat leverfunktion og leversygdom i sidste stadie (se pkt. 4.2 og 4.3).

Nedsat nyrefunktion

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i pirfenidons farmakokinetik hos forsøgspersoner med mildt til svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Moderstoffet metaboliseres hovedsageligt til 5-carboxy-pirfenidon. Det gennemsnitlige (standardafvigelse) $AUC_{0-\infty}$ for 5-carboxy-pirfenidon var signifikant højere i grupperne med moderat ($p = 0,009$) og svært ($p < 0,0001$) nedsat nyrefunktion end i gruppen med normal nyrefunktion, henholdsvis 100 (26,3) $mg \cdot time/l$ og 168 (67,4) $mg \cdot time/l$ sammenlignet med 28,7 (4,99) $mg \cdot time/l$.

Gruppe med nedsat nyrefunktion	Statistik	$AUC_{0-\infty}$ ($mg \cdot time/L$)	
		Pirfenidon	5-carboxy-pirfenidon
Normal n=6	Gennemsnit (standardafvigelse)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Median (25.–75.)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Mildt n=6	Gennemsnit (standardafvigelse)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	Median (25.–75.)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Moderat n=6	Gennemsnit (standardafvigelse)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	Median (25.–75.)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Svært n=6	Gennemsnit (standardafvigelse)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	Median (25.–75.)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

$AUC_{0-\infty}$ = arealet under koncentration-tid-kurven fra tid nul til uendelig.

^ap-værdi versus normal = 1,00 (parvis sammenligning med Bonferroni)

^bp-værdi versus normal = 0,009 (parvis sammenligning med Bonferroni)

^cp-værdi versus normal < 0,0001 (parvis sammenligning med Bonferroni)

Eksposering for 5-carboxy-pirfenidon øges 3,5 gange eller mere hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Klinisk relevant farmakodynamisk aktivitet af metabolitten kan ikke udelukkes hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med mildt nedsat nyrefunktion, som får pirfenidon. Pirfenidon skal anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Pirfenidon er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ($CrCl < 30$ ml/min.) eller nyresygdom i sidste stadie, som kræver dialyse (se pkt. 4.2 og 4.3).

Farmakokinetiske populationsanalyser fra fire studier af raske forsøgspersoner eller forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion og et studie med patienter med IPF viste ingen klinisk relevant indvirkning af alder, køn eller kropsstørrelse på pirfenidons farmakokinetik.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet.

I studier af toksicitet efter gentagne doser blev der observeret stigninger i levervægten hos mus, rotter og hunde. Dette var ofte ledsaget af hepatisk centrilobulær hypertrofi. Der sås reversibilitet efter ophør af behandling. Der blev observeret en stigning i incidensen af levertumorer i karcinogenicitetsstudier på rotter og mus. Disse leverfund er overensstemmende med en induktion af mikrosomale leverenzymmer. Denne virkning er ikke observeret hos patienter, som får Esbriet. Disse resultater betragtes ikke som relevante for mennesker.

Der blev observeret en statistisk signifikant stigning i uterine tumorer hos hunrotter, som fik 1.500 mg/kg/dag, hvilket er 37 gange den humane dosis på 2 403 mg/dag. Resultaterne af mekanistiske studier tyder på, at forekomsten af uterine tumorer sandsynligvis er relateret til en kronisk dopaminmedieret ubalance i kønshormonerne, som involverer en artsspecifik endokrin mekanisme hos rotter, der ikke er til stede hos mennesker.

Reproduktionstoksicitetsstudier viste ingen skadelige virkninger på hanners og hunners fertilitet og postnatale udvikling hos afkommet hos rotter, og der var ingen evidens for teratogenicitet hos rotter (1 000 mg/kg/dag) eller kaniner (300 mg/kg/dag). Hos dyr passerer pirfenidon og/eller dets metabolitter placenta, og der er potentiale for akkumulation af pirfenidon og/eller dets metabolitter i fostervandet. Ved høje doser (≥ 450 mg/kg/dag) udviste rotter en forlænget østralperiode og høj forekomst af irregulære perioder. Ved høje doser ($\geq 1\ 000$ mg/kg/dag) udviste rotter forlænget drægtighedsperiode og nedsat levedygtighed hos fostre. Studier af diegivende rotter tyder på, at pirfenidon og/eller dets metabolitter udskilles i mælken med potentiale for akkumulation af pirfenidon og/eller dets metabolitter i mælken.

Pirfenidon viste ingen indikation af mutagen eller genotoksisk aktivitet i en række standardforsøg, og når det blev testet under UV-eksponering, var det ikke mutagent. Når pirfenidon blev testet under UV-eksponering, var det positivt i en fotoklastogen analyse på kinesiske hamster-lungeceller.

Der blev observeret fototoksicitet og irritation hos marsvin efter oral administration af pirfenidon og med eksponering for UVA/UVB-lys. Graden af fototoksiske læsioner blev minimeret ved anvendelse af solcreme med høj faktor.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapslens indhold

Mikrokrystallinsk cellulose
Croscarmellosenatrium
Povidon
Magnesiumstearat

Kapselskal

Titandioxid (E171)
Gelatine

Prægeblæk

Brun S-1-16530-eller 03A2-blæk indeholdende:
Shellac
Sort jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)

Propylenglycol
Ammoniumhydroxid

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år for blister.
3 år for beholdere.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakningsstørrelser

2-ugers pakning til initiering af behandling

7 x PVC/PE/PCTFE-aluminiumsbliesterstrip med hver 3 kapsler (til dosering i uge 1) pakket sammen med 7 x PVC/PE/PCTFE-aluminiumsbliesterstrip med hver 6 kapsler (til dosering i uge 2). Hver pakke indeholder i alt 63 kapsler.

4-ugers pakning til vedligeholdelse af behandling

14 x PVC/PE/PCTFE-aluminiumsbliesterstrip med hver 18 kapsler (behandling i 2 dage). Der er 14 x 18 kapsler i PVC/PE/PCTFE perforerede aluminiumsbliesterstrip, i alt 252 kapsler pr. pakning.

250 ml hvid HDPE-beholder med børnesikret låg med 270 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. februar 2011
Dato for seneste fornyelse: 08. september 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Esbriet 267 mg filmovertrukne tabletter
Esbriet 534 mg filmovertrukne tabletter
Esbriet 801 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En filmovertrukket tablet indeholder 267 mg pirfenidon.
En filmovertrukket tablet indeholder 534 mg pirfenidon.
En filmovertrukket tablet indeholder 801 mg pirfenidon.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Esbriet 267 mg filmovertrukne tabletter er gule, ovale, omtrent 1,3 x 0,6 cm bikonvekse filmovertrukne tabletter præget med "PFD".

Esbriet 534 mg filmovertrukne tabletter er orange, ovale, omtrent 1,6 x 0,8 cm bikonvekse filmovertrukne tabletter præget med "PFD".

Esbriet 801 mg filmovertrukne tabletter er brune, ovale, omtrent 2 x 0,9 cm bikonvekse filmovertrukne tabletter præget med "PFD".

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Esbriet er indiceret til voksne til behandling af idiopatisk pulmonal fibrose (IPF).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Esbriet bør iværksættes og overvåges af speciallæger med erfaring inden for diagnose og behandling af IPF.

Dosering

Voksne

Efter initiering af behandling bør dosis optitreres til den anbefalede daglige dosis på 2 403 mg/dag over en 14-dages periode på følgende måde:

- Dag 1-7: en dosis på 267 mg administreret tre gange dagligt (801 mg/dag)
- Dag 8-14: en dosis på 534 mg administreret tre gange dagligt (1 602 mg/dag)
- Dag 15 og fremefter: en dosis på 801 mg administreret tre gange dagligt (2 403 mg/dag)

Den anbefalede daglige vedligeholdelsesdosis af Esbriet er 801 mg tre gange dagligt med føde, i alt 2 403 mg/dag.

Doser på over 2 403 mg/dag anbefales ikke for nogen patienter (se pkt. 4.9).

Patienter, som glemmer eller af anden årsag afbryder behandlingen med Esbriet i 14 eller flere fortløbende dage, bør reinitiere behandlingen med et indledende 2-ugers titreringsregime op til den anbefalede daglige dosis.

Ved behandlingsafbrydelser på under 14 fortløbende dage kan dosis genoptages ved den tidligere anbefalede daglige dosis uden titrering.

Dosisjusteringer og andre overvejelser vedrørende sikker brug

Bivirkninger i mave-tarm-kanalen: Patienter, som ikke tåler behandlingen på grund af uønskede hændelser i mave-tarm-kanalen, skal mindes om at indtage lægemidlet sammen med føde. Hvis symptomerne varer ved, kan dosis af pirfenidon reduceres til 267 mg - 534 mg to til tre gange dagligt sammen med føde og derefter forhøjes til den anbefalede daglige dosis, som tåles. Hvis symptomerne fortsætter, kan patienten tilrådes at afbryde behandlingen i en til to uger, således at symptomerne kan forsvinde.

Lysfølsomhedsreaktion eller udslæt: Patienter, som oplever en mild til moderat lysfølsomhedsreaktion eller udslæt, skal mindes om, at de skal bruge solcreme med høj faktor dagligt og undgå udsættelse for sol (se pkt. 4.4). Dosis af pirfenidon kan sættes ned til 801 mg om dagen (267 mg tre gange dagligt). Hvis udslættet varer ved efter syv dage, bør Esbriet afbrydes i 15 dage og derefter optitreres til den anbefalede daglige dosis på samme måde som den indledende dosistitrering.

Patienter, som oplever en alvorlig lysfølsomhedsreaktion eller udslæt, skal instrueres om, at de skal afbryde dosis og søge læge (se pkt. 4.4). Når udslættet er forsvundet, kan behandlingen med Esbriet fortsætte og dosen forhøjes til den anbefalede daglige dosis efter lægens skøn.

Leverfunktion: I tilfælde af en signifikant forhøjelse af alanin- og/eller aspartat-aminotransferaser (ALAT/ASAT) med eller uden forhøjet bilirubin bør dosis af pirfenidon justeres, eller behandlingen afbrydes i overensstemmelse med retningslinjerne i pkt. 4.4.

Særlige populationer

Eldre

Det er ikke nødvendigt at foretage dosisjustering hos patienter på 65 år eller derover (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion (dvs. Child-Pugh Class A eller B). Da plasmakoncentrationen af pirfenidon kan være forhøjet hos nogle personer med mildt til moderat nedsat leverfunktion, bør der udvises forsigtighed ved behandling med Esbriet i denne population. Esbriet-behandling bør ikke anvendes hos patienter med svært nedsat leverfunktion eller leversygdom i sidste stadie (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at tilpasse dosis hos patienter med mildt nedsat nyrefunktion. Esbriet skal anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat (CrCl 30-50 ml/min) nedsat nyrefunktion. Esbriet-behandling bør ikke anvendes hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance (CrCl) <30 ml/min) eller nyresygdom i sidste stadie, som kræver dialyse (se pkt. 4.3 og 5.2).

Pædiatrisk population

Der er ingen relevant anvendelse af Esbriet i den pædiatriske population til indikationen IPF.

Administration

Esbriet er til oral brug. Tabletterne skal sluges hele med vand og indtages med føde for at mindske muligheden for kvalme og svimmelhed (se pkt. 4.8 og 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Anamnese med angioødem i forbindelse med pirfenidon (se pkt. 4.4).
- Samtidig brug af fluvoxamin (se pkt. 4.5).
- Svært nedsat leverfunktion eller leversygdom i sidste stadie (se pkt. 4.2 og 4.4).
- Svært nedsat nyrefunktion (CrCl <30 ml/min) eller nyresygdom i sidste stadie, som kræver dialyse (se pkt. 4.2 og 5.2).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Leverfunktion

Forhøjede transaminaser har været almindeligt rapporteret hos patienter behandlet med Esbriet. Der bør udføres leverfunktionstest (ALAT, ASAT og bilirubin) før initiering af behandling med Esbriet og derefter hver måned i de første seks måneder og derefter hver tredje måned (se pkt. 4.8).

Hvis en patient har en aminotransferaseforhøjelse på >3 til <5 x ULN, uden forhøjelse af bilirubin og uden symptomer eller tegn på lægemiddelinduceret leverskade, efter initiering af Esbriet-behandling, bør andre årsager udelukkes, og patienten overvåges nøje. Seponering af andre lægemidler forbundet med levertoksicitet bør overvejes.

Hvis det skønnes klinisk påkrævet, bør dosis af Esbriet sættes ned eller afbrydes. Når leverfunktionstestene er inden for normalværdierne, kan Esbriet optitreres til den anbefalede daglige dosis, hvis dette tolereres.

Lægemiddelinduceret leverskade

Ikke almindelige forhøjelser i ASAT og ALAT var forbundet med samtidig forhøjelse af bilirubin. Episoder med svær lægemiddelinduceret leverskade, herunder isolerede tilfælde med dødelig udgang, har været rapporteret efter markedsføring (se pkt. 4.8).

Ud over den anbefalede monitorering af leverfunktionstest, bør der straks udføres klinisk evaluering og leverfunktionstest, hos patienter, der rapporterer symptomer, der kan indikere leverskade, inklusiv træthed, anoreksi, ubehag i den øverste højre del af maven, mørkfarvet urin eller gulsot.

Hvis en patient har en aminotransferaseforhøjelse på >3 til <5 x ULN ledsaget af hyperbilirubinæmi eller kliniske tegn eller symptomer, der indikerer leverskade, bør Esbriet seponeres permanent, og patienten bør ikke optitreres med lægemidlet igen.

Hvis en patients aminotransferaseværdier stiger til ≥ 5 x ULN, bør Esbriet seponeres permanent, og patienten bør ikke få lægemidlet igen.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (dvs. Child-Pugh Class B) blev pirfenidon-eksponeringen øget med 60 %. Esbriet bør anvendes med forsigtighed til patienter med eksisterende mildt til moderat nedsat leverfunktion (dvs. Child-Pugh Class A og B) i betragtning af risikoen for øget pirfenidon-eksponering. Patienter skal overvåges nøje for tegn på toksicitet, især hvis de samtidig tager en kendt CYP1A2-inhibitor (se pkt. 4.5 og 5.2). Esbriet er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, og Esbriet må ikke anvendes hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Lysfølsomhedsreaktion og udslæt

Eksposering for direkte sollys (herunder solarium) bør undgås eller minimeres under behandling med Esbriet. Patienterne bør instrueres om at anvende solcreme med høj faktor dagligt, klæde sig i tøj, som beskytter mod solen, og undgå andre lægemidler, som vides at forårsage lysfølsomhed. Patienterne bør instrueres i at fortælle deres læge om symptomer på lysfølsomhed eller udslæt. Alvorlige lysfølsomhedsreaktioner er ikke almindelige. Dosisjusteringer eller midlertidig afbrydelse af behandlingen kan være nødvendig ved milde til svære tilfælde af lysfølsomhedsreaktioner eller udslæt (se pkt. 4.2).

Alvorlige hudreaktioner

Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige, har været rapporteret efter markedsføring i forbindelse med behandling med Esbriet. Hvis tegn og symptomer på disse reaktioner forekommer, skal Esbriet straks seponeres. Hvis patienten har udviklet

SJS, TEN eller DRESS ved brug af Esbriet, må behandling med Esbriet ikke genoptages og skal permanent seponeres.

Angioødem/Anafylaksi

Efter markedsføringen er der rapporteret om angioødem (herunder alvorlige tilfælde) såsom hævelse af ansigt, læber og/eller tunge, som kan være forbundet med åndedrætsbesvær eller hvæsende vejtrækning, i forbindelse med brug af Esbriet. Der er også modtaget rapporter om anafylaktiske reaktioner. Derfor skal patienter, der udvikler tegn eller symptomer på angioødem eller allergiske reaktioner af svær grad efter administration af Esbriet, ophøre med behandlingen omgående. Patienter med angioødem eller allergiske reaktioner af svær grad skal behandles efter gældende standarder. Esbriet må ikke anvendes hos patienter med Esbriet-forårsaget angioødem eller overfølsomhed i anamnesen (se pkt. 4.3).

Svimmelhed

Der er indberetninger om svimmelhed hos patienter, som tager Esbriet. Derfor bør patienterne vide, hvordan de reagerer på dette lægemiddel, før de deltager i aktiviteter, som kræver mental opmærksomhed eller koordinering (se pkt. 4.7). I kliniske studier havde de fleste patienter, som oplevede svimmelhed, en enkelt bivirkning, og de fleste forsvandt inden for en medianvarighed af 22 dage. Hvis svimmelheden ikke forbedres, eller hvis den forværres, kan dosisjustering eller endog seponering af Esbriet være påkrævet.

Træthed

Der er indberetninger om træthed hos patienter, som tager Esbriet. Derfor bør patienterne vide, hvordan de reagerer på dette lægemiddel, før de deltager i aktiviteter, som kræver mental opmærksomhed eller koordinering (se pkt. 4.7).

Vægttab

Der er indberetninger om vægttab hos patienter, som er i behandling med Esbriet (se pkt. 4.8). Læger bør overvåge patientens vægt, og når det er relevant opfordre til øget kalorieindtag, hvis vægttabet betragtes som klinisk signifikant.

Hyponatriæmi

Hyponatriæmi har været rapporteret hos patienter behandlet med Esbriet (se pkt. 4.8). Idet symptomerne på hyponatriæmi kan være diskrete og maskerede af tilstedeværelsen af samtidige følgesygdomme, anbefales det jævnligt at monitorere relevante laboratorieparametre særligt ved tilstedeværelse af tegn og symptomer som kvalme, hovedpine eller svimmelhed.

Natrium

Esbriet indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. det er stort set natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Pirfenidon metaboliseres ca. 70-80 % via CYP1A2 med mindre bidrag fra andre CYP-isoenzymmer, herunder CYP2C9, 2C19, 2D6 og 2E1.

Indtagelse af grapefrugtjuice associeres med hæmning af CYP1A2 og bør undgås under behandling med pirfenidon.

Fluvoxamin og CYP1A2-hæmmere

I et fase I-studie resulterede samtidig administration af Esbriet og fluvoxamin (en stærk CYP1A2-hæmmer med hæmmende virkning på andre CYP-isoenzymmer [CYP2C9, 2C19 og 2D6]) i en 4-folds stigning i eksponeringen for pirfenidon hos ikke-rygere.

Esbriet er kontraindiceret til patienter ved samtidig brug af fluvoxamin (se pkt. 4.3). Fluvoxamin bør seponeres før initiering af Esbriet-behandling og undgås under Esbriet-behandling på grund af den nedsatte clearance af pirfenidon. Andre behandlinger, som hæmmer både CYP1A2 og et eller flere andre CYP-isoenzymmer, som er involveret i pirfenidons metabolisme (f.eks. CYP2C9, 2C19 og 2D6), bør undgås under behandling med pirfenidon.

In vitro- og *in vivo*-ekstrapolationer tyder på, at potente og selektive CYP1A2-hæmmere (f.eks. enoxacin) har potentiale til at øge eksponeringen for pirfenidon ca. 2 til 4 gange. Hvis samtidig brug af Esbriet og en potent, selektiv CYP1A2-hæmmer ikke kan undgås, skal pirfenidon-dosis reduceres til 801 mg dagligt (267 mg tre gange dagligt). Patienterne skal overvåges nøje for bivirkninger, der er forbundet med Esbriet-behandlingen. Om nødvendigt seponeres Esbriet (se pkt. 4.2 og 4.4).

Samtidig administration af Esbriet og 750 mg ciprofloxacin (en moderat CYP1A2-hæmmer) øgede eksponeringen for pirfenidon med 81 %. Hvis det ikke kan undgås at anvende ciprofloxacin i doseringen 750 mg to gange om dagen, skal pirfenidon-dosis reduceres til 1602 mg dagligt (534 mg tre gange dagligt). Esbriet bør anvendes med forsigtighed, når der anvendes en ciprofloxacidosis på 250 eller 500 mg én eller to gange om dagen.

Esbriet bør anvendes med forsigtighed til patienter, som er i behandling med andre moderate CYP1A2-hæmmere (f.eks. amiodaron og propafenon).

Der bør også udvises særlig forsigtighed, hvis der anvendes CYP1A2-hæmmere samtidig med potente hæmmere af et eller flere andre CYP-isoenzymmer, som er involveret i pirfenidons metabolisme, såsom CYP2C9 (f.eks. amiodaron, fluconazol), 2C19 (f.eks. chloramphenicol) og 2D6 (f.eks. fluoxetin, paroxetin).

Rygning og CYP1A2-induktorer

Et fase I-interaktionsstudie evaluerede virkningen af rygning (CYP1A2-induktor) på pirfenidons farmakokinetik. Eksponeringen for pirfenidon hos rygere var 50 % af den, der observeredes hos ikke-rygere. Rygning kan potentielt inducere leverenzymproduktion og dermed øge lægemidlets clearance og mindske eksponeringen. Samtidig brug af stærke CYP1A2-induktorer, herunder rygning, bør ud fra det observerede forhold mellem rygning og dens potentielle CYP1A2-induktion undgås under behandling med Esbriet. Patienterne bør opfordres til at ophøre med at bruge stærke CYP1A2-induktorer og til rygestop før og under behandling med pirfenidon.

Samtidig brug af moderate CYP1A2-induktorer (f.eks. omeprazol) kan teoretisk medføre nedsat plasmakoncentration af pirfenidon.

Samtidig administration af lægemidler, der fungerer som potente induktorer af både CYP1A2 og de øvrige CYP-isoenzymmer, som er involveret i pirfenidons metabolisme (f.eks. rifampicin), kan resultere i en signifikant sænkning af pirfenidons plasmakoncentration. Disse lægemidler bør så vidt muligt undgås.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af Esbriet til gravide kvinder. Hos dyr passerer pirfenidon og/eller dets metabolitter placenta, og der er potentiale for akkumulation af pirfenidon og/eller dets metabolitter i fostervandet.

Ved høje doser (≥ 1000 mg/kg/dag) udviste rotter forlænget drægtighedsperiode og nedsat levedygtighed hos fostre. For en sikkerheds skyld bør Esbriet undgås under graviditet.

Amning

Det vides ikke, om pirfenidon eller dets metabolitter udskilles i human mælk. De foreliggende data for farmakokinetikken hos dyr har vist, at pirfenidon og/eller dets metabolitter udskilles i mælk, og der er

potentiale for akkumulation af pirfenidon og/eller dets metabolitter i mælken (se pkt. 5.3). En risiko for det ammede spædbarn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Esbriet seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der blev ikke observeret nogen bivirkning på fertiliteten i de prækliniske studier (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Esbriet kan forårsage svimmelhed og træthed, som kan have en moderat påvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Derfor bør patienter udøve forsigtighed, når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner, hvis de oplever disse symptomer.

4.8 Bivirkninger

Resume af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger under kliniske studier af Esbriet ved en dosis på 2 403 mg/dag sammenlignet med placebo var kvalme (32,4 % kontra 12,2 %), udslæt (26,2 % kontra 7,7 %), diarré (18,8 % kontra 14,4 %), træthed (18,5 % kontra 10,4 %), dyspepsi (16,1 % kontra 5,0 %), nedsat appetit (20,7 % kontra 8,0 %), hovedpine (10,1 % kontra 7,7 %) og lysfølsomhedsreaktion (9,3 % kontra 1,1 %).

Tabel over bivirkninger

Esbriets sikkerhed er blevet vurderet i kliniske studier med 1 650 frivillige forsøgspersoner og patienter. Mere end 170 patienter er undersøgt i åbne studier i mere end fem år og nogle i op til 10 år.

Tabel 1 viser de bivirkninger, der er indberettet med en hyppighed på ≥ 2 % hos 623 patienter, som fik Esbriet i den anbefalede dosis på 2 403 mg/dag i tre sammenlagte pivotale fase 3-studier. Bivirkninger fra postmarketing-erfaringen er også angivet i tabel 1. Bivirkningerne er anført efter systemorganklasse og grupperet efter hyppighed [meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelig data), og de er anført med de alvorligste bivirkninger først.

Tabel 1 Bivirkninger efter systemorganklasse og hyppighed ifølge MedDRA	
Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig	Infektion i de øvre luftveje
Almindelig	Urinvejsinfektion
Blod og lymfesystem	
Ikke almindelig	Agranulocytose ¹
Immunsystemet	
Ikke almindelig	Angioødem ¹
Ikke kendt	Anafylaksi ¹
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig	Vægttab, nedsat appetit
Ikke almindelig	Hyponatriæmi ¹
Psykiske forstyrrelser	
Meget almindelig	Insomni
Nervesystemet	
Meget almindelig	Hovedpine, svimmelhed,
Almindelig	Døsighed, dysgeusi, letargi
Vaskulære sygdomme	
Almindelig	Hedeture
Luftveje, thorax og mediastinum	
Meget almindelig	Dyspnø, hoste
Almindelig	Produktiv hoste
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Dyspepsi, kvalme, diarré, gastroøsofageal reflukssygdom, opkastning, obstipation
Almindelig	Udspiling af maven, abdominalt ubehag, abdominalsmerter, smerter i øverste del af abdomen, gastrisk ubehag, gastrit, flatulens
Lever og galdeveje	
Almindelig	ALAT forhøjet, ASAT forhøjet, gamma-glutamyltransferase forhøjet
Ikke almindelig	Serum total bilirubin forhøjet i kombination med stigninger i ALAT og ASAT ¹ ; lægemiddelinduceret leverskade ²
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig	Udslæt
Almindelig	Lysfølsomhedsreaktion, pruritus, erytem, tør hud, erytematøst udslæt, makulært udslæt, kløende udslæt.
Ikke kendt	Stevens-Johnsons syndrom ¹ (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) ¹ , lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ¹
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig	Artralgi
Almindelig	Myalgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig	Træthed
Almindelig	Asteni, ikke-kardielle bryst smerter

Tabel 1 Bivirkninger efter systemorganklasse og hyppighed ifølge MedDRA	
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
Almindelig	Solskoldning

1. Identificeret via overvågningen efter markedsføring (se pkt. 4.4)
2. Episoder med svær klinisk lægemiddelinduceret leverskade, herunder tilfælde med dødelig udgang, har været identificeret via overvågning efter markedsføring (se pkt. 4.3, 4.4)

Justeret eksponeringsanalyse af de samlede kliniske studier med IPF bekræftede, at sikkerheden og tolerabiliteten af Esbriet hos IPF patienter med fremskreden sygdom (n = 366) er konsistent med det, som er etableret hos IPF patienter med ikke-fremskreden sygdom (n = 942).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Nedsat appetit

Under de pivotale kliniske studier var episoder med nedsat appetit umiddelbart nemme at behandle og ikke forbundet med signifikante følgevirkninger. Episoder med nedsat appetit, der var forbundet med signifikant vægttab og krævede medicinsk intervention, var ”ikke almindelig” i hyppighed.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med overdosering. Der blev administreret flere doser af pirfenidon op til en samlet dosis på 4.806 mg/dag i form af seks kapsler 267 mg tre gange dagligt til raske frivillige forsøgspersoner over en 12-dages dosistitreringsperiode. Bivirkningerne var lette, forbigående og overensstemmende med de hyppigst indberettede bivirkninger for pirfenidon.

I tilfælde af mistanke om overdosering iværksættes understøttende behandling, herunder monitorering af vitale tegn og nøje observation af patientens kliniske status.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunosuppressive stoffer, andre immunosuppressive stoffer, ATC-kode: L04AX05

Pirfenidons virkningsmekanisme er endnu ikke fuldt ud klarlagt. Eksisterende data tyder dog på, at pirfenidon har både antifibrotiske og antiinflammatoriske egenskaber i forskellige *in vitro*-systemer og dyremodeller med lungefibrose (bleomycin- og transplantationsinduceret fibrose).

IPF er en kronisk fibrotisk og inflammatorisk lungesygdom, som påvirkes af syntese og frigivelse af proinflammatoriske cytokiner, herunder tumornekrosefaktor alfa (TNF- α) og interleukin-1-beta (IL-1 β), og pirfenidon er vist at reducere akkumulation af inflammatoriske celler som reaktion på forskellige stimuli.

Pirfenidon svækker fibroblastproliferation, produktion af fibroseassocierede proteiner og cytokiner og øget biosyntese og akkumulation af ekstracellulær matrix som er en reaktion på cytokinvekstfaktor som f.eks. transformerende vækstfaktor beta (TGF- β) og trombocytdriveret vækstfaktor (PDGF).

Klinisk virkning

Den kliniske virkning af Esbriet er undersøgt i fire randomiserede, dobbeltblindede placebokontrollerede fase 3-multicenterstudier med IPF-patienter. Tre af disse fase 3-studier (PIPF-004, PIPF-006 og PIPF-016) var multinationale, mens et (SP3) blev udført i Japan.

PIPF-004 og PIPF-006 sammenlignede behandling med Esbriet 2 403 mg/dag med placebo. Studiernes design var næsten identiske. Der var dog nogle få undtagelser, herunder en mellem dosisgruppe (1 197 mg/dag) i PIPF-004. I begge studier blev behandlingen administreret tre gange dagligt i minimum 72 uger. Det primære effektmål i begge studier var ændringen fra udgangspunktet til uge 72 i procent forventet forceret vitalkapacitet (FVC). I den kombinerede PIPF-004 og PIPF-006 population omfattende 692 patienter behandlet med en dosis på 2 403 mg/dag var den forventede FVC mediane *baseline* procentsværdi 73,9 % i Esbriet gruppen og 72,0 % i placebogruppen (interval: 50 – 123 % og 48 - 138 % hhv.), og den forventede carbonmonooxid diffusionskapacitet (DL_{CO}) mediane *baseline* procentsværdi var 45,1 % i Esbriet gruppen og 45,6 % i placebogruppen (inteval: 25 - 81 % og 21 - 94 %, hhv.). Hos PIPF-004 havde 2,4 % i Esbriet gruppen og 2,1 % i placebogruppen en forventet FVC procent under 50 % og/eller en forventet DL_{CO} procent under 35 % ved *baseline*. Hos PIPF-006 havde 1,0 % i Esbriet gruppen og 1,4 % i placebogruppen en forventede FVC procent under 50 % og/eller en forventet DL_{CO} procent under 35 % ved *baseline*.

I studie PIPF-004 var faldet i procent forventet FVC fra udgangspunktet til uge 72 med behandling signifikant nedsat hos patienter, som fik Esbriet (N=174), sammenlignet med patienter, som fik placebo (N=174, p=0,001, rank ANCOVA). Behandling med Esbriet reducerede også signifikant faldet i procent forventet FVC fra udgangspunktet til uge 24 (P=0,014), 36 (p<0,001), 48 (p<0,001) og 60 (p<0,001). I uge 72 sås der et fald fra udgangspunktet i procent forventet FVC på ≥10 % (en tærskel, der indikerer risiko for mortalitet ved IPF) hos 20 % af patienterne, som fik Esbriet, sammenlignet med 35 % af dem, som fik placebo (tabel 2).

Tabel 2 Kategorisk vurdering af ændring fra udgangspunktet til uge 72 i procent forventet FVC i studie PIPF-004		
	Pirfenidon 2 403 mg/dag (N = 174)	Placebo (N = 174)
Fald på ≥ 10 % eller død eller lungetransplantation	35 (20 %)	60 (34 %)
Fald på mindre end 10 %	97 (56 %)	90 (52 %)
Intet fald (FVC-ændring > 0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)

Der var ingen forskel på de patienter, som fik Esbriet, sammenlignet med de patienter, som fik placebo, med hensyn til ændring fra udgangspunktet til uge 72 i den distance, patienterne kunne gå under en seks minutters gangtest (6MWT) i den præspecificerede rank ANCOVA. I en *ad hoc*-analyse, viste 37 % af de patienter, som fik Esbriet, dog et fald på ≥50 m i 6MWT-distancen, sammenlignet med 47 % af de patienter, som fik placebo i PIPF-004.

I studie PIPF-006 reducerede behandling med Esbriet (N=171) ikke faldet i procent forventet FVC fra udgangspunktet til uge 72 sammenlignet med placebo (N=173, p=0,501). Behandling med Esbriet reducerede dog faldet i procent forventet FVC fra udgangspunktet til uge 24 (P<0,001), 36 (p=0,011) og 48 (p=0,005). I uge 72 sås der et fald i FVC på ≥10 % hos 23 % af de patienter, som fik Esbriet, og 27 % af de patienter, som fik placebo (tabel 3).

Tabel 3 Kategorisk vurdering af ændring fra udgangspunktet til uge 72 i procent forventet FVC i studie PIPF-006		
	Pirfenidon 2 403 mg/dag (N = 171)	Placebo (N = 173)
Fald på ≥ 10 % eller død eller lungetransplantation	39 (23 %)	46 (27 %)

Fald på mindre end 10 %	88 (52 %)	89 (51 %)
Intet fald (FVC-ændring > 0 %)	44 (26 %)	38 (22 %)

Faldet i 6MWT-distance fra udgangspunktet til uge 72 var signifikant reduceret i forhold til placebo i studiet PIPF-006 ($p < 0,001$, rank ANCOVA). I en *ad hoc*-analyse viste 33 % af de patienter, som fik Esbriet, et fald på ≥ 50 m i 6MWT-distancen, sammenlignet med 47 % af de patienter, som fik placebo i PIPF-006.

I en poollet analyse af overlevelsen i PIPF-004 og PIPF-006 var mortalitetsraten i gruppen med Esbriet 2 403 mg/dag 7,8 % sammenlignet med 9,8 % med placebo (HR 0,77 [95 % CI, 0,47–1,28]).

PIPF-016 sammenlignede behandling med Esbriet 2 403 mg/dag og placebo. Behandlingen blev givet tre gange dagligt i 52 uger. Det primære effektmål var ændring i procent forventet FVC fra udgangspunktet til uge 52. Hos i alt 555 patienter var medianprocenten i forventet FVG og % DL_{CO} ved udgangspunktet henholdsvis 68 % (48-91 %) og 42 % (27-170 %). To procent af patienterne havde procent forventet FVC under 50 %, og 21 % af patienterne havde procent forventet DL_{CO} under 35 % ved udgangspunktet.

I studiet PIPF-016 var faldet i procent forventet FVC fra udgangspunktet til behandlingsuge 52 signifikant reduceret hos patienter, som fik Esbriet (N=278), sammenlignet med patienter, som fik placebo (N=277, $p < 0,000001$, rank ANCOVA). Behandling med Esbriet reducerede også faldet i procent forventet FVC fra udgangspunktet til uge 13 ($p < 0,000001$), 26 ($p < 0,000001$) og 39 ($p = 0,000002$) signifikant. Ved uge 52 blev der observeret et fald i forhold til udgangspunktet i procent forventet FVC på ≥ 10 % eller død hos 17 % af de patienter, som fik Esbriet, sammenlignet med hos 32 % af dem, som fik placebo (tabel 4).

Tabel 4 Ændring i procent forventet FVC fra udgangspunktet til uge 52 i studie PIPF-016		
	Pirfenidon 2 403 mg/dag (N = 278)	Placebo (N = 277)
Fald på ≥ 10 % eller død	46 (17 %)	88 (32 %)
Fald på mindre end 10 %	169 (61 %)	162 (58 %)
Intet fald (FVC-ændring > 0 %)	63 (23 %)	27 (10 %)

I PIPF-016 var faldet i den distance, patienterne kunne gå i en seks minutters gangtest (6MWT) fra udgangspunktet til uge 52, signifikant reduceret hos patienter, som fik Esbriet, sammenlignet med patienter, som fik placebo ($p = 0,036$, rank ANCOVA). 26 % af de patienter, som fik Esbriet, viste et fald på ≥ 50 m i 6MWT-distancen sammenlignet med 36 % af de patienter, som fik placebo.

I en forudspecificeret poollet analyse af studierne PIPF-016, PIPF-004 og PIPF-006 ved måned 12 var dødeligheden, uanset årsag, signifikant lavere hos gruppen, der fik Esbriet 2 403 mg/dag (3,5 %, 22 ud af 623 patienter), sammenlignet med den gruppe, der fik placebo (6,7 %, 42 ud af 624 patienter), hvilket resulterede i en reduktion på 48 % i risikoen for død uanset årsag inden for de første 12 måneder (HR 0,52 [95 % CI 0,31–0,87]; $p = 0,0107$, log-rank-test).

Studiet med japanske patienter (SP3) sammenlignede pirfenidon 1 800 mg/dag (sammenligneligt med 2 403 mg/dag i amerikanske og europæiske populationer i PIPF-004/006 med vægtnormalisering) med placebo (henholdsvis N=110, N=109). Behandling med pirfenidon reducerede signifikant det gennemsnitlige fald i vital kapacitet (VC) ved uge 52 (det primære effektmål) sammenlignet med placebo (henholdsvis $-0,09 \pm 0,02$ l kontra $-0,16 \pm 0,02$ l, $p = 0,042$).

IPF patienter med fremskreden nedsat lungefunktion

I en samlet post-hoc analyse af studierne PIPF-004, PIPF-006 og PIPF-016, hos populationen for fremskreden IPF (n = 170) med FVC < 50 % ved *baseline* og/eller DL_{CO} < 35 % ved *baseline*, var den årlige reduktion af FVC hos patienter, som modtog Esbriet (n = 90) sammenlignet med patienter, som modtog placebo (n = 80) -150,9 ml og -277,6 ml, hhv.

I MA29957, et understøttende uge 52 fase IIb, multicenter, randomiserede, dobbeltblindede, placebo-kontrollerede klinisk studie hos IPF patienter med fremskreden nedsat lungefunktion ($DL_{CO} < 40\%$ af det forventede) og høj risiko af grad 3 pulmonal hypertension, havde 89 patienter behandlet med Esbriet monoterapi en lignende reduktion i FVC som hos Esbriet-behandlede patienter i post-hoc analysen af de samlede fase 3 studier PIPF-004, PIPF-006 og PIPF-016.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Esbriet i alle undergrupper af den pædiatriske population med IPF (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Administration af Esbriet kapsler med føde resulterer i en stor reduktion i C_{max} (50 %) og en mindre virkning på AUC sammenlignet med fastende tilstand. Efter oral administration af en enkelt dosis på 801 mg til raske frivillige ældre (50-66 år) i ikke-fastende tilstand faldt pirfenidons absorptionshastighed, mens AUC i ikke-fastende tilstand var omkring 80-85 % af det AUC, der blev observeret i fastende tilstand. Der blev demonstreret bioækvivalens i den fastende tilstand, når 801 mg tabletten sammenlignes med tre 267 mg kapsler. I den ikke-fastende tilstand opfyldte 801 mg tabletten kriterier for bioækvivalens sammenlignet med kapslerne, baseret på AUC målinger, mens 90 % konfidensintervallerne for C_{max} (108,26 % - 125,60 %) overskred den øvre grænse af standard bioækvivalens grænsen en smule (90 % konfidensinterval: 80,00 % - 125,00 %). Effekten af føde på pirfenidon oral AUC var konsistent mellem tablet- og kapselformuleringerne. Sammenlignet med fastende tilstand, reduceres pirfenidon C_{max} ved administrering af de to formuleringer med føde, med Esbriet tablet reduceres C_{max} en anelse mindre (med 40 %) end med Esbriet kapsler (med 50 %). Der blev observeret lavere incidens af bivirkninger (kvalme og svimmelhed) hos ikke-fastende forsøgspersoner sammenlignet med den fastende gruppe. Derfor anbefales det, at Esbriet administreres med føde for at mindske incidensen af kvalme og svimmelhed.

Pirfenidons absolutte biotilgængelighed er endnu ikke klarlagt hos mennesker.

Fordeling

Pirfenidon binder sig til humane plasmaproteiner, primært til serumalbumin. Den samlede gennemsnitlige binding lå på 50 % til 58 % ved koncentrationer, som blev observeret i kliniske studier (1-100 µg/ml). Det tilsyneladende orale gennemsnitlige steady-state-fordelingsvolumen er omkring 70 l, hvilket tyder på, at pirfenidons fordeling i vævene er beskeden.

Biotransformation

Pirfenidon metaboliseres ca. 70-80 % via CYP1A2 med mindre bidrag fra andre CYP-isoenzymer, herunder CYP2C9, 2C19, 2D6 og 2E1. *In vitro*-data indikerer relevant farmakologisk aktivitet med hensyn til den primære metabolit (5-carboxy-pirfenidon) ved koncentrationer, som overstiger maksimale plasmakoncentrationer hos IPF patienter. Dette kan blive klinisk relevant hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, hvor plasmaeksponering for 5-carboxy-pirfenidon er øget.

Elimination

Den orale clearance af pirfenidon synes moderat mætbar. I et multidosisdoseringsstudie hos raske ældre blev der administreret doser fra 267 mg til 1.335 mg tre gange dagligt, og gennemsnitlig clearance faldt med omkring 25 % over en dosis på 801 mg tre gange dagligt. Efter administration af en enkelt dosis pirfenidon hos raske ældre var den tilsyneladende terminale eliminationshalveringstid omkring 2,4 timer. Omkring 80 % af en oralt administreret dosis pirfenidon udskilles i urinen senest 24 timer efter dosering. Størstedelen af pirfenidon udskilles som 5-carboxy-pirfenidon-metabolit (>95 % af den genfundne dosis), og mindre end 1 % pirfenidon udskilles uændret i urinen.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken for pirfenidon og 5-carboxy-pirfenidon-metabolitten blev sammenlignet hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh Class B) og hos patienter med normal leverfunktion. Resultaterne viste, at der var en gennemsnitlig stigning på 60 % i pirfenidoneksponeringen efter en enkelt dosis på 801 mg pirfenidon (3 x 267 mg kapsel) hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Pirfenidon bør anvendes med forsigtighed hos patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion, og patienter bør overvåges nøje for tegn på toksicitet, især hvis de samtidig tager en kendt CYP1A2-hæmmer (se pkt. 4.2 og 4.4). Esbriet er kontraindiceret ved svært nedsat leverfunktion og leversygdom i sidste stadie (se pkt. 4.2 og 4.3).

Nedsat nyrefunktion

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i pirfenidons farmakokinetik hos forsøgspersoner med mildt til svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Moderstoffet metaboliseres hovedsageligt til 5-carboxy-pirfenidon. Det gennemsnitlige (standardafvigelse) $AUC_{0-\infty}$ for 5-carboxy-pirfenidon var signifikant højere i grupperne med moderat ($p = 0,009$) og svært ($p < 0,0001$) nedsat nyrefunktion end i gruppen med normal nyrefunktion, henholdsvis 100 (26,3) $mg \cdot time/l$ og 168 (67,4) $mg \cdot time/l$ sammenlignet med 28,7 (4,99) $mg \cdot time/l$.

Gruppe med nedsat nyrefunktion	Statistik	$AUC_{0-\infty}$ ($mg \cdot time/L$)	
		Pirfenidon	5-carboxy-pirfenidon
Normal n=6	Gennemsnit (standardafvigelse)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Median (25.–75.)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Mildt n=6	Gennemsnit (standardafvigelse)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	Median (25.–75.)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Moderat n=6	Gennemsnit (standardafvigelse)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	Median (25.–75.)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Svært n=6	Gennemsnit (standardafvigelse)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	Median (25.–75.)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

$AUC_{0-\infty}$ = arealet under koncentration-tid-kurven fra tid nul til uendelighed.

^ap-værdi versus normal = 1,00 (parvis sammenligning med Bonferroni)

^bp-værdi versus normal = 0,009 (parvis sammenligning med Bonferroni)

^cp-værdi versus normal < 0,0001 (parvis sammenligning med Bonferroni)

Eksposering for 5-carboxy-pirfenidon øges 3,5 gange eller mere hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Klinisk relevant farmakodynamisk aktivitet af metabolitten kan ikke udelukkes hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med mildt nedsat nyrefunktion, som får pirfenidon. Pirfenidon skal anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Pirfenidon er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ($CrCl < 30$ ml/min.) eller nyresygdom i sidste stadie, som kræver dialyse (se pkt. 4.2 og 4.3).

Farmakokinetiske populationsanalyser fra fire studier af raske forsøgspersoner eller forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion og et studie med patienter med IPF viste ingen klinisk relevant indvirkning af alder, køn eller kropstørrelse på pirfenidons farmakokinetik.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet.

I studier af toksicitet efter gentagne doser blev der observeret stigninger i levervægten hos mus, rotter og hunde. Dette var ofte ledsaget af hepatisk centrilobulær hypertrofi. Der sås reversibilitet efter ophør af behandling. Der blev observeret en stigning i incidensen af levertumorer i karcinogenicitetsstudier på rotter og mus. Disse leverfund er overensstemmende med en induktion af mikrosomale leverenzymmer. Denne virkning er ikke observeret hos patienter, som får Esbriet. Disse resultater betragtes ikke som relevante for mennesker.

Der blev observeret en statistisk signifikant stigning i uterine tumorer hos hunrotter, som fik 1 500 mg/kg/dag, hvilket er 37 gange den humane dosis på 2 403 mg/dag. Resultaterne af mekanistiske studier tyder på, at forekomsten af uterine tumorer sandsynligvis er relateret til en kronisk dopaminmedieret ubalance i kønshormonerne, som involverer en artsspecifik endokrin mekanisme hos rotter, der ikke er til stede hos mennesker.

Reproduktionstoksicitetsstudier viste ingen skadelige virkninger på hanners og hunners fertilitet og postnatale udvikling hos afkommet hos rotter, og der var ingen evidens for teratogenicitet hos rotter (1 000 mg/kg/dag) eller kaniner (300 mg/kg/dag). Hos dyr passerer pirfenidon og/eller dets metabolitter placenta, og der er potentiale for akkumulation af pirfenidon og/eller dets metabolitter i fostervandet. Ved høje doser (≥ 450 mg/kg/dag) udviste rotter en forlænget østralperiode og høj forekomst af irregulære perioder. Ved høje doser ($\geq 1\ 000$ mg/kg/dag) udviste rotter forlænget drægtighedsperiode og nedsat levedygtighed hos fostre. Studier af diegivende rotter tyder på, at pirfenidon og/eller dets metabolitter udskilles i mælken med potentiale for akkumulation af pirfenidon og/eller dets metabolitter i mælken.

Pirfenidon viste ingen indikation af mutagen eller genotoksisk aktivitet i en række standardforsøg, og når det blev testet under UV-eksponering, var det ikke mutagent. Når pirfenidon blev testet under UV-eksponering, var det positivt i en fotoklastogen analyse på kinesiske hamster-lungeceller.

Der blev observeret fototoksicitet og irritation hos marsvin efter oral administration af pirfenidon og med eksponering for UVA/UVB-lys. Graden af fototoksiske læsioner blev minimeret ved anvendelse af solcreme med høj faktor.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkernen

Mikrokrystallinsk cellulose
Croscarmellosenatrium
Povidon K30
Kolloid vandfri silica
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Polyvinyl alkohol
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350
Talkum
267 mg tablet
Gul jernoxid (E172)
534 mg tablet
Gul jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)

801 mg tablet
Rød jernoxid (E172)
Sort jernoxid (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

267 mg tablet og 801 mg tablet
3 år for blister.
4 år for beholdere.

534 mg tablet
2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ikke specielle opbevaringsbetingelser.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Højdensitetspolyethylen (HDPE)-beholder med et børnesikret og brudsikret skruelåg
Pakningsstørrelser

267 mg fillovertrukne tabletter
1 beholder indeholdende 90 fillovertrukne tabletter
2 beholdere hver indeholdende 90 fillovertrukne tabletter (180 fillovertrukne tabletter i alt)

534 mg fillovertrukne tabletter
1 beholder indeholdende 21 fillovertrukne tabletter
1 beholder indeholdende 90 fillovertrukne tabletter

801 mg fillovertrukne tabletter
1 beholder indeholdende 90 fillovertrukne tabletter

PVC/Aclar (PCTFE) aluminiumsfolie blisterpakninger
Pakningsstørrelser

267 mg fillovertrukne tabletter
1 blister indeholdende 21 fillovertrukne tabletter (21 i alt)
2 blister hver indeholdende 21 fillovertrukne tabletter (42 i alt)
4 blister hver indeholdende 21 fillovertrukne tabletter (84 i alt)
8 blister hver indeholdende 21 fillovertrukne tabletter (168 i alt)

2-ugers pakning til initiering af behandling: multipakning indeholdende 63 fillovertrukne tabletter (1 pakning indeholdende 1 blister a 21 og 1 pakning indeholdende 2 blister a 21)

Vedligeholdelsespakning: multipakning indeholdende 252 fillovertrukne tabletter (3 pakninger hver indeholdende 4 blister a 21)

801 mg fillovertrukne tabletter
4 blister hver indeholdende 21 fillovertrukne tabletter (84 i alt)

Vedligeholdelsespakning: multipakning indeholdende 252 fillovertrukne tabletter (3 pakninger hver indeholdende 4 blister a 21)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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
EU/1/11/667/012
EU/1/11/667/013
EU/1/11/667/014
EU/1/11/667/015
EU/1/11/667/016
EU/1/11/667/017
EU/1/11/667/018
EU/1/11/667/019

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. februar 2011
Dato for seneste fornyelse: 8. september 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside, <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2. i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur.
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal ved lanceringen sikre, at alle læger, der forventes at ordinere Esbriet, får udleveret en informationspakke til læger med følgende indhold:

- Produktoplysninger (produktresumé)
- Lægeinformation (sikkerhedstjeklister)
- Patientinformation (indlægsseddel)

Sikkerhedstjeklisten om Esbriet skal indeholde følgende nøgleelementer med hensyn til leverfunktion, lægemiddelinduceret leverskade og lysfølsomhed:

Leverfunktion, lægemiddelinduceret leverskade

- Esbriet er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion eller leversygdom i sidste stadie.
- Der kan forekomme forhøjelser af serumtransaminaser under behandling med Esbriet.
- Det er nødvendigt at overvåge leverfunktionstest inden initiering af behandling med Esbriet og med regelmæssige mellemrum derefter.
- Nøje overvågning er påkrævet af enhver patient, som udvikler leverenzymforhøjelse, med passende dosisjustering eller seponering.
- Der bør omgående udføres klinisk evaluering og leverfunktionstest hos patienter, der udvikler tegn eller symptomer på leverskade

Lysfølsomhed

- Patienter skal oplyses om, at Esbriet er forbundet med lysfølsomhedsreaktioner, og at der skal træffes forebyggende foranstaltninger.
- Patienter anbefales at undgå eller nedsætte eksponering for direkte sol (også solarier).
- Patienter skal informeres om at anvende solcreme hver dag, at bruge tøj, der beskytter mod solekspose, og at undgå andre lægemidler, som forårsager lysfølsomhed.

Lægeinformationen skal opfordre de ordinerende læger til at rapportere alvorlige bivirkninger og klinisk signifikante uønskede bivirkninger af særlig interesse, herunder:

- Lysfølsomhedsreaktioner og hududslæt
- Unormale leverfunktionstest
- Lægemiddelinduceret leverskade
- Evt. andre klinisk signifikante uønskede bivirkninger baseret på den ordinerende læges skøn

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE – BEHOLDER 250 ML

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Esbriet 267 mg hårde kapsler

pirfenidon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En kapsel indeholder 267 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel

270 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/667/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Esbriet

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE – 2-UGERS PAKNING TIL INITIERING AF BEHANDLING (INDHOLD: 7 X 3 KAPSLER OG 7 X 6 KAPSLER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Esbriet 267 mg hårde kapsler

pirfenidon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En kapsel indeholder 267 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel

Initieringspakning

2-ugers pakning til initiering af behandling (63 kapsler):

Uge 1 – 21 kapsler (7 blisterstrip med hver 3 kapsler)

Uge 2 – 42 kapsler (7 blisterstrip med hver 6 kapsler)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/667/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Esbriet

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE – 4-UGERS PAKNING TIL VEDLIGEHOLDELSE AF BEHANDLING MED 252 KAPSLER (INDHOLD: 14 X 18 KAPSLER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Esbriet 267 mg hårde kapsler

pirfenidon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En kapsel indeholder 267 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel

Pakning til 4 uger med 252 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug

Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/667/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Esbriet

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET – BEHOLDER 250 ML

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Esbriet 267 mg hårde kapsler

pirfenidon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En kapsel indeholder 267 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel

270 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/667/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERSTRIP

BLISTERSTRIP – 2-UGERS PAKNING TIL INITIERING AF BEHANDLING (INDHOLD: 7 X 3 KAPSLER OG 7 X 6 KAPSLER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Esbriet 267 mg hårde kapsler

pirfenidon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Uge 1, Uge 2   

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERSTRIP

BLISTERSTRIP – 4-UGERS PAKNING TIL BEHANDLING MED 252 KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Esbriet 267 mg hårde kapsler

pirfenidon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET



MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Esbriet 267 mg filmovertrukne tabletter

pirfenidon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En tablet indeholder 267 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

90 tabletter

180 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/667/007 90 tabletter
EU/1/11/667/008 180 tabletter (2 x 90)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

esbriet 267 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Esbriet 534 mg filmovertrukne tabletter

pirfenidon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En tablet indeholder 534 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

21 tabletter

90 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

esbriet 534 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Esbriet 801 mg filmovertrukne tabletter

pirfenidon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En tablet indeholder 801 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

90 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/667/011 90 tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

esbriet 801 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE - filmovertrukne tabletter i blister****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Esbriet 267 mg filmovertrukne tabletter

pirfenidon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En tablet indeholder 267 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

- 1 blister indeholdende 21 filmovertrukne tabletter (21 i alt)
- 2 blister hver indeholdende 21 filmovertrukne tabletter (42 i alt)
- 4 blister hver indeholdende 21 filmovertrukne tabletter (84 i alt)
- 8 blister hver indeholdende 21 filmovertrukne tabletter (168 i alt)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/667/012 21 tabletter
EU/1/11/667/013 42 tabletter (2 x 21)
EU/1/11/667/014 84 tabletter (4 x 21)
EU/1/11/667/015 168 tabletter (8 x 21)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

esbriet 267 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE - filmovertrukne tabletter i blister multipakning 63 – (MED BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Esbriet 267 mg filmovertrukne tabletter

pirfenidon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En tablet indeholder 267 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

Multipakning: 63 filmovertrukne tabletter (1 pakning indeholdende 1 blister af 21 og 1 pakning indeholdende 2 blister af 21)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/667/016 63 tabletter (21 + 42)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

esbriet 267 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE - filmovertrukne tabletter i blister multipakning 252 – (MED BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Esbriet 267 mg filmovertrukne tabletter

pirfenidon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En tablet indeholder 267 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

Multipakning indeholdende 252 filmovertrukne tabletter (3 pakninger hver indeholdende 4 blister af 21)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/667/017 252 tabletter (3 x 84)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

esbriet 267 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE - filmovertrukne tabletter i blister

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Esbriet 801 mg filmovertrukne tabletter

pirfenidon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En tablet indeholder 801 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

4 blister hver indeholdende 21 filmovertrukne tabletter (84 i alt)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/667/018 84 tabletter (4 x 21)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

esbriet 801 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE - filmovertrukne tabletter i blister 252 multipakning (MED BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Esbriet 801 mg filmovertrukne tabletter

pirfenidon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En tablet indeholder 801 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

Multipakning indeholdende 252 filmovertrukne tabletter (3 pakninger hver indeholdende 4 blister af 21)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/667/019 252 tabletter (3 x 84)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

esbriet 801 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ETIKET – MELLEMLIGGENDE ÆSKE AF MULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Esbriet 267 mg filmovertrukne tabletter

pirfenidon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En tablet indeholder 267 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

21 filmovertrukne tabletter. En del af en multipakning, som ikke sælges separat

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/667/016 63 tabletter (21 + 42)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

esbriet 267 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ETIKET – MELLEMLIGGENDE ÆSKE AF MULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Esbriet 267 mg filmovertrukne tabletter

pirfenidon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En tablet indeholder 267 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

42 filmovertrukne tabletter. En del af en multipakning, som ikke sælges separat

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/667/016 63 tabletter (21 + 42)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

esbriet 267 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ETIKET – MELLEMLIGGENDE ÆSKE AF MULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Esbriet 267 mg filmovertrukne tabletter

pirfenidon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En tablet indeholder 267 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

84 filmovertrukne tabletter. En del af en multipakning, som ikke sælges separat

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/667/017 252 tabletter (3 x 84)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

esbriet 267 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ETIKET – MELLEMLIGGENDE ÆSKE AF MULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Esbriet 801 mg filmovertrukne tabletter

pirfenidon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En tablet indeholder 801 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

84 filmovertrukne tabletter. En del af en multipakning, som ikke sælges separat

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/667/019 252 tabletter (3 x 84)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

esbriet 801 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET – BEHOLDER 200 ML

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Esbriet 267 mg filmovertrukne tabletter

pirfenidon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En tablet indeholder 267 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

90 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/667/007

EU/1/11/667/008

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET – BEHOLDER 70 ML

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Esbriet 534 mg filmovertrukne tabletter

pirfenidon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En tablet indeholder 534 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

21 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/667/009

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET – BEHOLDER 200 ML

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Esbriet 534 mg filmovertrukne tabletter

pirfenidon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En tablet indeholder 534 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

90 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/667/010

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET – BEHOLDER 200 ML

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Esbriet 801 mg filmovertrukne tabletter

pirfenidon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En tablet indeholder 801 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

90 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/667/011

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERSTRIP

BLISTERSTRIP

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Esbriet 267 mg filmovertrukne tabletter

pirfenidon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERSTRIP

BLISTERSTRIP

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Esbriet 801 mg filmovertrukne tabletter

pirfenidon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET



Man. Tirs. Ons. Tors. Fre. Lør. Søn.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren
Esbriet 267 mg hårde kapsler
pirfenidon

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Esbriet til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Esbriet
3. Sådan skal du tage Esbriet
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Esbriet indeholder det aktive stof pirfenidon og bruges til behandling af idiopatisk lungefibrose (IPF) hos voksne.

IPF er en sygdom, hvor vævet i lungerne hæver og bliver arret over tid, og det gør det svært at trække vejret dybt. Dette gør, at det bliver svært for lungerne at fungere rigtigt. Esbriet hjælper med at mindske ardannelsen og hævelsen i lungerne og hjælper dig med at trække vejret bedre.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Esbriet

Tag ikke Esbriet

- hvis du er allergisk over for pirfenidon eller et af de øvrige indholdsstoffer i Esbriet (angivet i punkt 6)
- hvis du tidligere har fået angioødem i forbindelse med brug af pirfenidon. Symptomerne omfatter hævelse af ansigtet, læberne og/eller tungen og kan være forbundet med vejrtrækningsbesvær eller hvesende vejrtrækning
- hvis du tager et lægemiddel ved navn fluvoxamin (som bruges til at behandle depression og tvangssyndrom (OCD))
- hvis du har svær leversygdom eller leversygdom i sidste stadie
- hvis du har svær nyresygdom eller nyresygdom i sidste stadie, som kræver dialyse.

Hvis noget af ovennævnte gælder for dig, må du ikke tage Esbriet. Spørg lægen eller på apoteket, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apoteketspersonalet, før du tager Esbriet

- Du kan blive mere følsom over for sollys (lysfølsomhedsreaktion), når du tager Esbriet. Undgå solen (også solarier), mens du tager Esbriet. Brug solcreme med høj faktor hver dag, og tildæk arme, ben og hoved for at mindske udsættelsen for sollys (se pkt. 4: Bivirkninger).
- Du må ikke tage anden medicin som antibiotika af tetracyclintypen (f.eks. doxycyclin), som kan gøre dig mere følsom over for sollys.
- Fortæl det til lægen, hvis du lider af nyreproblemer.

- Fortæl det til lægen, hvis du lider af milde til moderate leverproblemer.
- Hold op med at ryge før og under behandlingen med Esbriet. Rygning kan mindske Esbriets virkning.
- Esbriet kan give svimmelhed og træthed. Vær forsigtig, hvis du deltager i aktiviteter, hvor du skal være vågen og koordineret.
- Esbriet kan give vægttab. Din læge skal holde øje med din vægt, mens du tager lægemidlet.
- Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), har været rapporteret i forbindelse med behandling med Esbriet. Stop med at tage Esbriet og kontakt lægen med det samme, hvis du bemærker nogen af symptomerne beskrevet i afsnit 4 relateret til disse alvorlige hudreaktioner.

Esbriet kan forårsage alvorlige leverproblemer og visse tilfælde har været dødelige. Du skal have taget en blodprøve, før du begynder at tage Esbriet og hver måned i de første seks måneder og derefter hver tredje måned, mens du tager dette lægemiddel, for at kontrollere om leveren fungerer, som den skal. Det er vigtigt, at du får taget blodprøver jævnlige, så længe du tager Esbriet.

Børn og unge

Giv ikke Esbriet til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Esbriet

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, har gjort det for nylig eller vil tage anden medicin.

Det er især vigtigt, hvis du tager følgende lægemidler, da de kan påvirke Esbriets virkning.

Lægemidler, som kan øge Esbriets bivirkninger:

- enoxacin (et antibiotikum)
- ciprofloxacin (et antibiotikum)
- amiodaron (bruges til at behandle visse former for hjertesygdom)
- propafenon (bruges til at behandle visse former for hjertesygdom)
- fluvoxamin (bruges til at behandle depression og tvangssyndrom (OCD)).

Lægemidler, som kan gøre Esbriets virkning dårligere:

- omeprazol (bruges til at behandle lidelser som fordøjelsesbesvær, opstød)
- rifampicin (et antibiotikum).

Brug af Esbriet sammen med mad og drikke

Du må ikke drikke grapefrugtjuice, når du tager dette lægemiddel. Grapefrugt kan forhindre, at Esbriet virker rigtigt.

Graviditet og amning

Som en sikkerhedsforanstaltning, foretrækkes det at undgå brugen af Esbriet, hvis du er gravid, har planer om at blive gravid eller tror, at du kan være gravid, da de potentielle risici for det ufødte barn ikke er kendte.

Hvis du ammer eller har planer om at amme, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, før du begynder at tage Esbriet. Da det ikke vides, om Esbriet udskilles i human mælk, vil lægen tale med dig om risici og fordele ved at tage medicinen, mens du ammer, hvis du beslutter dig for det.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du må ikke køre bil eller betjene maskiner, hvis du føler dig svimmel eller træt efter at have taget Esbriet.

Esbriet indeholder natrium

Esbriet indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. kapsel, dvs. det er stort set natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Esbriet

Behandling med Esbriet bør opstartes og overvåges af en speciallæge med erfaring inden for diagnosen og behandling af IPF.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisninger. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Du får normalt medicinen i stigende doser, nemlig følgende:

- i de første syv dage tager du én kapsel tre gange om dagen sammen med mad (i alt 801 mg/dag)
- fra dag 8 til 14 tager du to kapsler tre gange om dagen sammen med mad (i alt 1 602 mg/dag)
- fra dag 15 og fremefter (vedligeholdelse) tager du tre kapsler tre gange om dagen sammen med mad (i alt 2 403 mg/dag).

Den anbefalede daglige vedligeholdelsesdosis af Esbriet er 3 kapsler tre gange om dagen med mad, i alt 2 403 mg/dag.

Kapslerne sluges hele med et glas vand under eller efter et måltid for at mindske risikoen for bivirkninger som kvalme og svimmelhed. Kontakt din læge, hvis symptomerne varer ved.

Nedsættelse af dosis på grund af bivirkninger

Din læge kan beslutte at sætte dosen ned, hvis du får bivirkninger såsom maveproblemer, hudreaktioner på sollys eller solarium eller betydelige leverenzymændringer.

Hvis du har taget for mange Esbriet-kapsler

Kontakt straks din læge, apoteket eller nærmeste skadestue, hvis du har taget flere kapsler, end du skal. Tag medicinen med dig.

Hvis du har glemt at tage Esbriet

Hvis du har glemt en dosis, skal du tage den, så snart du husker det. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Der skal være mindst 3 timer mellem hver dosis. Tag ikke flere kapsler per dag end lægen har ordineret til dig.

Hvis du holder op med at tage Esbriet

I nogle situationer, kan din læge råde dig til at stoppe med at tage Esbriet. Hvis du af en eller anden grund er nødt til at holde op med at tage Esbriet i mere end 14 dage efter hinanden, skal din læge starte behandlingen igen med én kapsel tre gange dagligt og gradvist øge dosen til tre kapsler tre gange dagligt.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hold op med at tage Esbriet, og kontakt straks din læge, hvis du oplever nogle af de nedenstående symptomer eller tegn

- Hævelse i ansigt, læber og/eller tunge, kløe, nældefeber, har vejrtrækningsproblemer eller hvæser, eller føler dig mat, hvilket er tegn på angioødem, som er en alvorlig form for allergisk reaktion eller anafylaksi.
- Gulfarvning af øjne eller hud eller mørk urin, eventuelt ledsaget af hudkløe, smerter i øverste højre side af maveområdet (abdomen), tab af appetit, tendens til at bløde eller få blå mærker mere end normalt eller at føle dig træt. Disse bivirkninger kan være tegn på unormal leverfunktion og kunne indikere leverskade, som er en ikke almindelig bivirkning ved Esbriet.

- Rødlige ikke hævede eller runde områder på kroppen, ofte med blærer i midten, hudafskalning, sår i mund, hals, næse, kønsorganer og øjne. Disse alvorlige hududslæt kan opstå efter forudgående feber og influenzalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse).
- Udbredt udslæt, forhøjet kropstemperatur og hævede lymfeknuder (DRESS syndrom eller lægemiddel overfølsomhedssyndrom).

Andre bivirkninger kan være

Tal med lægen, hvis du får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- infektioner i hals eller luftveje, som går ned i lungerne og/eller bihulebetændelse
- kvalme
- maveproblemer som sure opstød, opkastning og følelsen af forstoppelse
- diarré
- fordøjelsesbesvær eller dårlig mave
- vægttab
- nedsat appetit
- søvnbesvær
- træthed
- svimmelhed
- hovedpine
- kortåndethed
- hoste
- ømme led/ledsmerter.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- blæreinfektioner
- søvnighed
- smagsændringer
- hedeture
- maveproblemer som oppustethed, mavesmerter og ubehag i maven, halsbrand og luft i maven
- blodprøver kan vise forhøjede leverenzzymer
- hudreaktioner efter at have været ude i solen eller efter brug af solarium
- hudproblemer som kløe i huden, rødme af huden, tør hud, hududslæt
- muskelsmerter
- følelse af svaghed eller mangel på energi
- brystmerter
- solskoldning.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- lave niveauer af natrium i blodet. Dette kan medføre hovedpine, svimmelhed, forvirring, svaghed, muskelkramper eller kvalme og opkast
- blodprøver kan vise nedsat antal hvide blodlegemer.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderens etiket, blisterkortet og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Denne medicin må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Esbriet indeholder:

Aktivt stof: pirfenidon. En kapsel indeholder 267 mg pirfenidon.

Øvrige indholdsstoffer:

- Kapslens indhold: Mikrokrystallinsk cellulose, croscarmellosenatrium (se afsnit 2 "Esbriet indeholder natrium"), povidon, magnesiumstearat.
- Kapselskal: gelatine, titandioxid (E171).
- Kapsels brune tryksvæerte: shellac, sort jernoxid (E172), rød jernoxid (E172), gul jernoxid (E172), propylenglycol, ammoniumhydroxid.

Udseende og pakningsstørrelser




Esbriet hårde kapsler (kapsler) har en hvid til off-white uigennemsigtig "krop" og en hvid til off-white uigennemsigtig hætte med "PFD 267 mg" påtrykt med brun farve. Kapslerne indeholder et hvidt til svagt lysegult pulver.

Lægemidlet leveres enten i en initieringspakning til 2 ugers behandling, i en pakning til 4 ugers behandling eller i en beholder.

Initieringspakningen til 2 ugers behandling indeholder 63 kapsler i alt. Der er 7 blisterstrip med 3 kapsler pr. strip (1 kapsel pr. lomme til uge 1) og 7 blisterstrip med 6 kapsler pr. strip (2 kapsler pr. lomme til uge 2).

Pakningen til 4 ugers behandling indeholder i alt 252 kapsler. Der er 14 x 2 dages blisterstrip med hver 18 kapsler (3 kapsler pr. lomme).

Blisterstrip i initieringspakningen til 2 ugers behandling og pakningen til 4 ugers vedligeholdelse af behandling er hver mærket med følgende symboler som en påmindelse om, at tage en dosis 3 gange dagligt:

 (solopgang: morgen dosis)  (sol: middags dosis) og  (måne: aften dosis).

Beholderen indeholder 270 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

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

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

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 (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om Esbriet på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Indlægsseddel: Information til brugeren
Esbriet 267 mg filmovertrukne tabletter
Esbriet 534 mg filmovertrukne tabletter
Esbriet 801 mg filmovertrukne tabletter
pirfenidon

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Esbriet til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Esbriet
3. Sådan skal du tage Esbriet
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Esbriet indeholder det aktive stof pirfenidon og bruges til behandling af idiopatisk pulmonal fibrose (IPF) hos voksne.

IPF er en sygdom, hvor vævet i lungerne hæver og bliver arret over tid, og det gør det svært at trække vejret dybt. Dette gør, at det bliver svært for lungerne at fungere rigtigt. Esbriet hjælper med at mindske ardannelsen og hævelsen i lungerne og hjælper dig med at trække vejret bedre.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Esbriet

Tag ikke Esbriet

- hvis du er allergisk over for pirfenidon eller et af de øvrige indholdsstoffer i Esbriet (angivet i punkt 6).
- hvis du tidligere har fået angioødem i forbindelse med brug af pirfenidon. Symptomerne omfatter hævelse af ansigtet, læberne og/eller tungen og kan være forbundet med vejrtrækningsbesvær eller hvæsende vejrtrækning.
- hvis du tager et lægemiddel ved navn fluvoxamin (som bruges til at behandle depression og tvangssyndrom (OCD)).
- hvis du har svær leversygdom eller leversygdom i sidste stadie.
- hvis du har svær nyresygdom eller nyresygdom i sidste stadie, som kræver dialyse.

Hvis noget af ovennævnte gælder for dig, må du ikke tage Esbriet. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apoteketspersonalet, før du tager Esbriet

- Du kan blive mere følsom over for sollys (lysfølsomhedsreaktion), når du tager Esbriet. Undgå solen (også solarier), mens du tager Esbriet. Brug solcreme med høj faktor hver dag, og tildæk arme, ben og hoved for at mindske udsættelsen for sollys (se pkt. 4: Bivirkninger).
- Du må ikke tage anden medicin som antibiotika af tetracyclintypen (f.eks. doxycyclin), som kan gøre dig mere følsom over for sollys.
- Fortæl det til lægen, hvis du lider af nyreproblemer.
- Fortæl det til lægen, hvis du lider af milde til moderate leverproblemer.
- Hold op med at ryge før og under behandlingen med Esbriet. Rygning kan mindske Esbriets virkning.
- Esbriet kan give svimmelhed og træthed. Vær forsigtig, hvis du deltager i aktiviteter, hvor du skal være vågen og koordineret.
- Esbriet kan give vægttab. Din læge skal holde øje med din vægt, mens du tager lægemidlet.
- Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), har været rapporteret i forbindelse med behandling med Esbriet. Stop med at tage Esbriet og kontakt lægen med det samme, hvis du bemærker nogen af symptomerne beskrevet i afsnit 4 relateret til disse alvorlige hudreaktioner.

Esbriet kan forårsage alvorlige leverproblemer og visse tilfælde har været dødelige. Du skal have taget en blodprøve, før du begynder at tage Esbriet og hver måned i de første seks måneder og derefter hver tredje måned, mens du tager dette lægemiddel, for at kontrollere om leveren fungerer, som den skal. Det er vigtigt, at du får taget blodprøver jævnlige, så længe du tager Esbriet.

Børn og unge

Giv ikke Esbriet til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Esbriet

Fortæl altid lægen eller apoteketspersonalet, hvis du bruger anden medicin, har gjort det for nylig eller vil tage anden medicin.

Det er især vigtigt, hvis du tager følgende lægemidler, da de kan påvirke Esbriets virkning.

Lægemidler, som kan øge Esbriets bivirkninger:

- enoxacin (et antibiotikum)
- ciprofloxacin (et antibiotikum)
- amiodaron (bruges til at behandle visse former for hjertesygdom)
- propafenon (bruges til at behandle visse former for hjertesygdom)
- fluvoxamin (bruges til at behandle depression og tvangssyndrom (OCD)).

Lægemidler, som kan gøre Esbriets virkning dårligere:

- omeprazol (bruges til at behandle lidelser som fordøjelsesbesvær, opstød)
- rifampicin (et antibiotikum).

Brug af Esbriet sammen med mad og drikke

Du må ikke drikke grapefrugtjuice, når du tager dette lægemiddel. Grapefrugt kan forhindre, at Esbriet virker rigtigt.

Graviditet og amning

Som en sikkerhedsforanstaltning, foretrækkes det at undgå brugen af Esbriet, hvis du er gravid, har planer om at blive gravid eller tror, at du kan være gravid, da de potentielle risici for det ufødte barn ikke er kendte.

Hvis du ammer eller har planer om at amme, skal du tale med lægen eller apoteketspersonalet, før du begynder at tage Esbriet. Da det ikke vides, om Esbriet udskilles i human mælk, vil lægen tale med dig om risici og fordele ved at tage medicinen, mens du ammer, hvis du beslutter dig for det.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du må ikke køre bil eller betjene maskiner, hvis du føler dig svimmel eller træt efter at have taget Esbriet.

Esbriet indeholder natrium

Esbriet indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. det er stort set natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Esbriet

Behandling med Esbriet bør opstartes og overvåges af en speciallæge med erfaring inden for diagnosen og behandling af IPF.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisninger. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Du får normalt medicinen i stigende doser, nemlig følgende:

- i de første syv dage tager du en dosis på 267 mg (1 gul tablet) tre gange om dagen sammen med mad (i alt 801 mg/dag)
- fra dag 8 til 14 tager du en dosis på 534 mg (2 gule tabletter eller 1 orange tablet) tre gange om dagen sammen med mad (i alt 1 602 mg/dag)
- fra dag 15 og fremefter (vedligeholdelse) tager du en dosis på 801 mg (3 gule tabletter eller 1 brun tablet) tre gange om dagen sammen med mad (i alt 2 403 mg/dag).

Den anbefalede daglige vedligeholdelsesdosis af Esbriet er 801 mg (3 gule tabletter eller 1 brun tablet) tre gange om dagen med mad, i alt 2 403 mg/dag.

Tabletterne sluges hele med et glas vand under eller efter et måltid for at mindske risikoen for bivirkninger som kvalme og svimmelhed. Kontakt din læge, hvis symptomerne varer ved.

Nedsættelse af dosis på grund af bivirkninger

Din læge kan beslutte at sætte dosen ned, hvis du får bivirkninger såsom maveproblemer, hudreaktioner på sollys eller solarium eller betydelige leverenzymændringer.

Hvis du har taget for mange Esbriet-tabletter

Kontakt straks din læge, apotekspersonalet eller nærmeste skadestue, hvis du har taget flere tabletter, end du skal. Tag medicinen med dig.

Hvis du har glemt at tage Esbriet

Hvis du har glemt en dosis, skal du tage den, så snart du husker det. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Der skal være mindst 3 timer mellem hver dosis. Tag ikke flere tabletter per dag end lægen har ordineret til dig.

Hvis du holder op med at tage Esbriet

I nogle situationer, kan din læge råde dig til at stoppe med at tage Esbriet. Hvis du af en eller anden grund er nødt til at holde op med at tage Esbriet i mere end 14 dage efter hinanden, skal din læge starte behandlingen igen med en dosis på 267 mg tre gange dagligt og gradvist øge dosen til 801 mg tre gange dagligt.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hold op med at tage Esbriet, og kontakt straks din læge, hvis du oplever nogle af de nedenstående symptomer eller tegn

- Hævelse i ansigt, læber og/eller tunge, kløe, nældefeber, har vejtrækningsproblemer eller hvæser, eller føler dig mat, hvilket er tegn på angioødem, som er en alvorlig form for allergisk reaktion eller anafylaksi.
- Gulfarvning af øjne eller hud eller mørk urin, eventuelt ledsaget af hudkløe, smerter i øverste højre side af maveområdet (abdomen), tab af appetit, tendens til at bløde eller få blå mærker mere end normalt eller at føle dig træt. Disse bivirkninger kan være tegn på unormal leverfunktion og kunne indikere leverskade, som er en ikke almindelig bivirkning ved Esbriet.
- Rødlige ikke hævede eller runde områder på kroppen, ofte med blærer i midten, hudafskalning, sår i mund, hals, næse, kønsorganer og øjne. Disse alvorlige hududslæt kan opstå efter forudgående feber og influenzalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse).
- Udbredt udslæt, forhøjet kropstemperatur og hævede lymfeknuder (DRESS syndrom eller lægemiddel overfølsomhedssyndrom).

Andre bivirkninger kan være

Tal med lægen, hvis du får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- infektioner i hals eller luftveje, som går ned i lungerne, og/eller bihulebetændelse
- kvalme
- maveproblemer som sure opstød, opkastning og følelse af forstoppelse
- diarré
- fordøjelsesbesvær eller dårlig mave
- vægttab
- nedsat appetit
- søvnbesvær
- træthed
- svimmelhed
- hovedpine
- kortåndethed
- hoste
- ømme led/ledsmerter.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- blæreinfektioner
- søvnighed
- smagsændringer
- hedeture
- maveproblemer som oppustethed, mavesmerter og ubehag i maven, halsbrand og luft i maven
- blodprøver kan vise forhøjede leverenzymmer
- hudreaktioner efter at have været ude i solen eller efter brug af solarium
- hudproblemer som kløe i huden, rødme af huden, tør hud, hududslæt
- muskelsmerter
- følelse af svaghed eller mangel på energi
- brystmerter
- solskoldning.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- lave niveauer af natrium i blodet. Dette kan medføre hovedpine, svimmelhed, forvirring, svaghed, muskelkramper eller kvalme og opkast
- blodprøver kan vise nedsat antal hvide blodlegemer.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderens etiket, blister og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Denne medicin kræver ikke specielle opbevaringsbetingelser.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Esbriet indeholder:

267 mg tablet

Aktivt stof: pirfenidon. En filmovertrukket tablet indeholder 267 mg pirfenidon.

Øvrige indholdsstoffer: MikrokrySTALLinsk cellulose, croscarmellosenatrium (se afsnit 2 "Esbriet indeholder natrium"), povidon K30, kolloid vandfri silica, magnesiumstearat.

Filmovertrækket består af: polyvinyl alkohol, titandioxid (E171), makrogol 3350, talkum, gul jernoxid (E172).

534 mg tablet

Aktivt stof: pirfenidon. En filmovertrukket tablet indeholder 534 mg pirfenidon.

Øvrige indholdsstoffer: MikrokrySTALLinsk cellulose, croscarmellosenatrium (se afsnit 2 "Esbriet indeholder natrium"), povidon K30, kolloid vandfri silica, magnesiumstearat.

Filmovertrækket består af: polyvinyl alkohol, titandioxid (E171), makrogol 3350, talkum, gul jernoxid (E172) og rød jernoxid (E172).

801 mg tablet

Aktivt stof: pirfenidon. En filmovertrukket tablet indeholder 801 mg pirfenidon.

Øvrige indholdsstoffer: MikrokrySTALLinsk cellulose, croscarmellosenatrium (se afsnit 2 "Esbriet indeholder natrium"), povidon K30, kolloid vandfri silica, magnesiumstearat.

Filmovertrækket består af: polyvinyl alkohol, titandioxid (E171), makrogol 3350, talkum, rød jernoxid (E172) og sort jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

267 mg tablet

Esbriet 267 mg filmovertrukne tabletter er gule, ovale, bikonvekse filmovertrukne tabletter præget med "PFD".

Beholderemballagen indeholder en beholder indeholdende 90 tabletter eller to beholdere indeholdende hver 90 tabletter (180 tabletter i alt).

Blisterpakningerne indeholder 21, 42, 84 eller 168 filmovertrukne tabletter og multipakningerne indeholder 63 (2-ugers pakning til initiering af behandling 21+42) eller 252 (vedligeholdelsespakning 3x84) filmovertrukne tabletter.

534 mg tablet

Esbriet 534 mg filmovertrukne tabletter er orange, ovale, bikonvekse filmovertrukne tabletter præget med "PFD".

Beholderemballagen indeholder enten en beholder indeholdende 21 tabletter eller en beholder indeholdende 90 tabletter.




801 mg tablet

Esbriet 801 mg filmovertrukne tabletter er brune, ovale, bikonvekse filmovertrukne tabletter præget med "PFD".

Beholderemballagen indeholder en beholder indeholdende 90 tabletter.

Blisterpakningerne indeholder 84 filmovertrukne tabletter og multipakken indeholder 252 (vedligeholdelsespakning 3x84) filmovertrukne tabletter.

Hver 801 mg blisterstrip er markeret med følgende symboler og forkortelser for ugedagene, som en påmindelse om at tage en dosis tre gange om dagen:

 (solopgang: dosis om morgenen)  (sol: dosis om dagen)  (måne: dosis om aftenen).

Man. Tirs. Ons. Tors. Fre. Lør. Søn.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

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 4722 333

Ireland

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals 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

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om Esbriet på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.