

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esbriet 267 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kapsel sisaldab 267 mg pirfenidooni.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel)

Valget kuni helekollast pulbrit sisaldavad kaheosalised kapslid, millel on valge kuni valkjās läbipaistmatu kapslikeha ja valge kuni valkjās läbipaistmatu kapslikaas pruuni kirjaga „PFD 267 mg”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Esbriet on näidustatud kerge kuni mõõduka idiopaatilise kopsufibroosi raviks täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Esbrietiga peab alustama ja kontrollima idiopaatilise kopsufibroosi diagnoosimises ja ravis kogenud eriarst.

Annustamine

Täiskasvanud

Ravi alustamisel tuleb annus 14 päeva jooksul tiitrida soovitatava ööpäevase annuseni 9 kapslit ööpäevas järgnevalt:

- 1.–7. päev: 1 kapsel 3 korda ööpäevas (801 mg ööpäevas)
- 8.–14. päev: 2 kapslit 3 korda ööpäevas (1602 mg ööpäevas)
- Alates 15. päevast: 3 kapslit 3 korda ööpäevas (2403 mg ööpäevas)

Esbrieti soovitatav ööpäevane säilitusannus on kolm 267 mg kapslit võetuna 3 korda ööpäevas koos toiduga, s.t kokku 2403 mg ööpäevas.

Ühelgi patsiendil ei soovitata võtta suuremaid annuseid kui 2403 mg ööpäevas (vt lõik 4.9).

Patsientidel, kellel jääb Esbriet võtmata vähemalt 14 järjestikusel päeval, tuleb ravi alustada uuesti, korrates 14-päevast tiitrimiskeemi täieliku soovitusliku ööpäevase annuseni.

Kui ravi katkeb vähem kui 14 järjestikuseks päevaks, võib ilma tiitrimata jätkata varasema soovitusliku ööpäevase annuse võtmist.

Annuse kohandamine ja muud ohutu kasutamise kaalutlused

Gastrointestinaalsed häired: kui patsientidel ilmneb ravi talumatus tingituna gastrointestinaalsetest kõrvaltoimetest, tuleb neile korrata nõuannet võtta ravimit koos toiduga. Kui sümptomid püsivad, võib pirfenidooni annust vähendada koos toiduga võetava 1...2 kapslini (267...534 mg) kaks kuni kolm korda ööpäevas, mis vastavalt taluvusele suurendatakse uuesti soovitusliku ööpäevase annuseni. Kui sümptomid jätkuvad, võib patsientidel soovitada ravi üheks kuni kaheks nädalaks katkestada, et sümptomid saaksid leeveneda.

Fotosensitiivsusreaktsioon või lööve: kui patsientidel ilmneb kerge kuni mõõdukas fotosensitiivsusreaktsioon või lööve, tuleb neile meelde tuletada, et nad kasutaksid iga päev päikesekaitsekreemi ja väldiksid otsest päikesevalgust (vt lõik 4.4). Pirfenidooni annust võib vähendada 3 kapslini ööpäevas (1 kapsel 3 korda ööpäevas). Kui lööve kestab üle 7 päeva, tuleb Esbrieti kasutamine 15 päevaks katkestada ja seejärel suurendada annust järk-järgult soovitusliku ööpäevase annuseni nagu ravi alguses.

Kui patsientidel ilmneb raske fotosensitiivsusreaktsioon või lööve, tuleb neile soovitada ravi lõpetada ja pöörduda arsti poole (vt lõik 4.4). Pärast lööbe kadumist võib hakata Esbrieti uuesti kasutama ja arsti äranägemisel suurendada annust järk-järgult soovitusliku ööpäevase annuseni.

Maksatalitus: kuialaniini ja/või aspartaadi aminotransferaaside (ALAT/ASAT) aktiivsus on oluliselt tõusnud koos bilirubiini kontsentratsiooni suurenemisega või ilma selleta, tuleb pirfenidooni annust kohandada või ravi katkestada vastavalt lõigu 4.4 juhistelet.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole annust kohandada vaja (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klassid A ja B) patsientidel ei ole annust kohandada vaja. Osadel kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel võib pirfenidooni kontsentratsioon plasmas siiski suurened, mille tõttu tuleb olla ettevaatlik Esbrieti kasutamisel selles patsiendirühmas. Esbriet-ravi ei tohi kasutada raske maksakahjustuse või lõppstaadiumis maksahaigusega patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka neerukahjustusega (CrCl 30...50 ml/min) patsientide puhul peab Esbrieti kasutama ettevaatusega. Esbrieti ei tohi kasutada raske neerukahjustusega (CrCl < 30 ml/min) ega lõppstaadiumis oleva neeruhaigusega patsientidel, kes vajavad dialüüsravi (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Lapsed

Asjakohane näidustus Esbrieti kasutamiseks idiopaatilise kopsufibroosi ravimiseks lastel puudub.

Manustamisviis

Esbriet on suukaudseks kasutamiseks. Kapslid tuleb tervelt koos veega alla neelata ning võtta koos toiduga, et vähendada iivelduse ja pearingluse tekkimise tõenäosust (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Varasem pirfenidooni kasutamisel tekkinud angioödem (vt lõik 4.4).
- Samaaegne fluvoksamiini kasutamine (vt lõik 4.5).
- Raske maksakahjustus või lõppstaadiumis maksahaigus (vt lõigud 4.2 ja 4.4).
- Raske neerukahjustus (CrCl < 30 ml/min) või lõppstaadiumis olev neeruhaigus, mis vajab dialüüsravi (vt lõikud 4.2 ja 5.2).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksatalitlus

Esbrietiga ravitavatel patsientidel on kirjeldatud ALAT-i ja ASAT-i tõusu $> 3 \times$ üle referentsvahemiku ülemise piiri (ULN). Nendega on harva kaasnenud seerumi üldbilirubiini taseme samaaegne tõus. Maksatalitluse analüüse (ALAT-i, ASAT-i ja bilirubiin) tuleb teha enne ravi alustamist Esbrietiga, esimese 6 kuu jooksul iga kuu aja tagant ja hiljem iga 3 kuu tagant (vt lõik 4.8). Kui maksa aminotransferaaside aktiivsus tõuseb, tuleb Esbrieti annust kohandada või ravi katkestada alljärgnevate juhiste kohaselt. Kui patsientidel sedastatakse ravi ajal ALAT-i, ASAT-i või bilirubiini kontsentratsiooni suurenemine, võib olla vaja annust kohandada.

Soovitud ALAT-i/ASAT-i tõusu korral

Kui patsiendil tõuseb pärast ravi algust Esbrietiga aminotransferaaside aktiivsus $> 3 \dots \leq 5 \times$ üle referentsvahemiku ülemise piiri, tuleb maksafunktsiooni häirivate meditsiinivahetuste kasutamine lõpetada, välistada suurenemise muud võimalikud põhjused ja patsienti hoolikalt jälgida. Kui on kliiniliselt asjakohane, tuleb Esbrieti annust vähendada või ravi katkestada. Kui maksatalitluse analüüsides väärtused on jälle normaalsed, võib taluvuse korral Esbrieti annust järk-järgult suurendada soovitusliku ööpäevase annuseni.

Kui patsiendil tõuseb aminotransferaasi aktiivsus $\leq 5 \times$ üle referentsvahemiku ülemise piiri ja sellega kaasnevad hüperbilirubineemia sümptomid, tuleb Esbrieti kasutamine lõpetada ja patsiendi ravi ei tohi uuesti alustada.

Kui patsiendil tõuseb aminotransferaasi aktiivsus $> 5 \times$ üle referentsvahemiku ülemise piiri, tuleb Esbrieti kasutamine lõpetada ja patsiendi ravi ei tohi uuesti alustada.

Maksakahjustus

Mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B) patsientidel suurenes pirfenidooni ekspositsioon 60% võrra. Pirfenidooni suurenenud ekspositsiooni võimalust arvesse võttes tuleb olla ettevaatlik selle kasutamisel olemasoleva kerge kuni mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klassid A ja B) patsientidel. Patsiente tuleb toksilisuse märkide osas hoolikalt jälgida, eriti kui nad võtavad samal ajal teadaolevat CYP1A2 inhibiitorit (vt lõigud 4.5 ja 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole Esbrieti kasutamist uuritud ja need patsiendid ei tohi Esbrieti kasutada (vt lõik 4.3).

Fotosensitiivsusreaktsioon või lööve

Ravi ajal Esbrietiga tuleb vältida või minimeerida vahetat kokkupuudet otsese päikesevalgusega (sh solaariumivalgusega). Patsientidele tuleb soovitada kasutada iga päev päikesekaitsekreemi, kanda päikese eest varjavaid riideid ja mitte kasutada muid meditsiinivahetusi, mis teadaolevalt põhjustavad fotosensitiivsust. Patsientidele tuleb anda korraldus teatada arstile fotosensitiivsusreaktsiooni ja lööbe sümptomitest. Raskeid fotosensitiivsusreaktsioone esineb harva. Fotosensitiivsusreaktsiooni või lööbe korral võib nii kerge- kui ka raskekujulistel juhtudel olla vaja annust kohandada või ravi ajutiselt katkestada (vt lõik 4.2).

Angioödeem

Esbrieti turuletulekujärgsel kasutamisel on ravimit seostatud (mõnikord tõsiste) angioödeemi, näiteks näo, huulte ja/või keeleturse juhtudega, millega võivad kaasneda hingamisraskus või vilistav hingamine. Seetõttu tuleb patsientidel, kellel tekivad pärast Esbrieti manustamist angioödeemi nähud või tunnused, ravi kohe katkestada. Angioödeemiga patsiente tuleb ravida vastavate juhiste kohaselt. Esbrieti ei tohi kasutada patsientidel, kellel on tekkinud Esbrieti tõttu angioödeem (vt lõik 4.3).

Pearinglus

Esbrieti võtvatel patsientidel on kirjeldatud pearinglust. Sel põhjusel peavad patsiendid enne vaimset erksust või head koordinatsiooni nõudvate tegevuste alustamist välja selgitama, kuidas nad reageerivad ravimile (vt lõik 4.7). Kliinilistes uuringutes esines pearinglust enamasti üksikjuhtudena ja enamasti oli see mööduv; kestuse mediaanväärtus oli 22 päeva. Kui pearinglus ei leevene või süveneb, võib olla põhjendatud Esbrieti annust kohandada või isegi ravi lõpetada.

Väsimus

Esbrieti võtvatel patsientidel on kirjeldatud väsimust. Sel põhjusel peavad patsiendid enne vaimset erksust või head koordinatsiooni nõudvate tegevuste alustamist välja selgitama, kuidas nad reageerivad ravimile (vt lõik 4.7).

Kehakaalu langus

Esbrieti võtvatel patsientidel on kirjeldatud kehakaalu langust (vt lõik 4.8). Arstid peavad jälgima patsiendi kehakaalu ja vajaduse korral, kui ilmneb kliiniliselt oluline kaalulangus, julgustama patsienti suurendama oma toidu energiasaldust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ligikaudu 70...80% pirfenidoonist metaboliseeritakse CYP1A2 kaudu ning vähesel määral muude CYP-isoensüümide, sh CYP2C9, 2C19, 2D6 ja 2E1 kaudu.

Greibimahla tarbimisega kaasneb CYP1A2 inhibeerimine ja pirfenidoonravi ajal tuleb seda vältida.

Fluvoksamiin ja CYP1A2 inhibiitorid

Esbrieti ja fluvoksamiini (tugev CYP1A2 inhibiitor, millel on inhibeeriv toime ka teistele CYP-isoensüümidele (CYP2C9, 2C19 ja 2D6)) koos manustamisel suurenes I faasi uuringus mittesuitsetajatel pirfenidooni ekspositsioon 4 korda.

Esbriet on vastunäidustatud samal ajal fluvoksamiini kasutavatele patsientidele (vt lõik 4.3). Enne ravi alustamist Esbrietiga tuleb fluvoksamiini kasutamine lõpetada ja vältida selle kasutamist ravi ajal, sest see vähendab pirfenidooni eliminatsiooni. Pirfenidooniravi ajal tuleb vältida muid ravimeid, mis inhibeerivad nii CYP1A2 kui ka vähemalt ühte muud pirfenidooni metabolismis osalevat CYP-isoensüümi (nt CYP2C9, 2C19 ja 2D6).

In vitro ja in vivo ekstrapolatsioonid näitavad, et tugevatoimelised ja selektiivsed CYP1A2 inhibiitorid (nt enoksatsiin) omavad potentsiaali suurendada pirfenidooni toimet ligikaudu 2 kuni 4 korda. Kui Esbrieti kasutamist samaaegselt CYP1A2 inhibiitoriga ei ole võimalik vältida, tuleb pirfenidooni annust vähendada 801 mg-ni ööpäevas (üks kapsel, kolm korda ööpäevas). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida erakorralist sekkumist vajavate kõrvaltoimete suhtes, mis on seotud Esbriet-raviga. Vajadusel katkestada Esbriet-ravi (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Esbrieti ja 750 mg tsiprofloksatsiini (mõõdukas CYP1A2 inhibiitor) samaaegsel koosmanustamisel suurenes pirfenidooni ekspositsioon 81%. Kui tsiprofloksatsiini annuses 750 mg kaks korda ööpäevas ei ole võimalik vältida, tuleb vähendada pirfenidooni annust kuni 1602 mg-ni ööpäevas (kaks kapslit kolm korda ööpäevas). Kui tsiprofloksatsiini kasutatakse annuses 250 mg või 500 mg üks või kaks korda ööpäevas, tuleb Esbrieti kasutada ettevaatusega.

Muude mõõdukate CYP1A2 inhibiitoritega (nt amiodaroon, propafenoon) ravitavatel patsientidel tuleb Esbrieti kasutada ettevaatusega.

Eriti ettevaatlik tuleb olla CYP1A2 inhibiitorite samaaegsel kasutamisel koos pirfenidooni metabolismis osaleva vähemalt ühe muu CYP-isoensüümi, nagu CYP2C9 (nt amiodaroon, flukonasool), 2C19 (nt klooramfenikool) ja 2D6 (nt fluoksetiin, paroksetiin), tugeva inhibiitoriga.

Sigaretisuitsetamine ja ensüümi CYP1A2 indutseerivad ained

Ühes I faasi koostoimeuuringus hinnati sigaretisuitsetamise (ensüümi CYP1A2 indutseerija) mõju pirfenidooni farmakokineetikale. Pirfenidooni ekspositsioon oli suitsetajatel 50% mittesuitsetajatel täheldatust. Suitsetamine võib suurendada maksaensüümide produktsiooni, mille tõttu võib kiirenedu ravimi elimineerimine ja väheneda ekspositsioon. Tugevate ensüümi CYP1A2 indutseerivate ainete samaaegset kasutamist, sh suitsetamist tuleb vältida Esbrietiga ravimise ajal, sest on täheldatud seost sigaretisuitsetamise ja CYP1A2 indutseeriva toime vahel. Pirfenidooniravi ajal ja enne seda tuleb

patsiente julgustada tugevate ensüümi CYP1A2 indutseerivate ainete kasutamist lõpetama ja suitsetamisest loobuma.

Mõõdukate ensüümi CYP1A2 indutseerivate ainete korral (nt omeprasool) võib samaaegne kasutamine teoreetiliselt põhjustada pirfenidooni plasmakontsentratsiooni vähenemist.

Samaaegne kasutamine koos muude ravimitega, mis tugevalt indutseerivad nii ensüümi CYP1A2 kui ka muid pirfenidooni metabolismis osalevaid CYP-isoensüüme (nt rifampitsiin), võib põhjustada pirfenidooni plasmakontsentratsiooni olulist vähenemist. Kui võimalik, tuleb selliste ravimite kasutamist vältida.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Esbrieti kasutamise kohta raseduse ajal ei ole piisavalt andmeid.

Loomkatsetel on täheldatud, et pirfenidoon ja/või selle metaboliidid läbivad platsenta, mille tõttu on olemas tõenäosus, et pirfenidoon ja/või selle metaboliidid kogunevad lootevedelikku.

Suurte annuste korral (≥ 1000 mg ööpäevas) pikenes rottidel tiinus ja vähenes loote elujõulisus. Ettevaatusabinõuna on soovitatav vältida Esbrieti kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas pirfenidoon või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Kättesaadavad farmakokineetikaandmed loomadel näitavad pirfenidooni ja/või selle metaboliitide eritumist rinnapiima ning tõenäosust, et pirfenidoon ja/või selle metaboliidid kogunevad piima (vt lõik 5.3). Riski rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi lõpetamine tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu emale.

Fertiilsus

Prekliinilistes uuringutes ei täheldatud kõrvaltoimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Esbriet võib põhjustada peeringlust ja väsimust, mis võivad mõõdukalt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Seetõttu peavad patsiendid nimetatud sümptomite korral olema ettevaatlikud autojuhtimisel või masinate käsitlemisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kliinilises uuringus, milles võrreldi Esbrieti 2403 mg ööpäevast annust platseeboga, teatati kõige sagedamini järgmistest kõrvaltoimetest: iiveldus (Esbriet 32,4%; platseebo 12,2%), lööve (26,2%; 7,7%), kõhulahtisus (18,8%; 14,4%), väsimus (18,5%; 10,4%), düspepsia (16,1%; 5,0%), anoreksia (11,4%; 3,5%), peavalu (10,1%; 7,7%) ja fotosensitiivsusreaktsioon (9,3%; 1,1%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Esbrieti ohutust hinnati kliinilistes uuringutes, kus osales 1650 vabatahtlikku ja patsienti. Rohkem kui 170 patsienti uuriti avatud uuringutes rohkem kui viie aasta jooksul ja mõnda neist kuni 10 aasta jooksul.

Tabelis 1 on loetletud kõrvaltoimed, mida teatati kolmes kombineeritud 3. faasi keskses uuringus osalenud ja Esbrieti soovitatavas annuses 2403 mg ööpäevas saanud 623 patsiendil sagedusega $\geq 2\%$. Tabelis 1 on loetletud ka turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide järgi ja igas esinemissageduse rühmas (väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni

< 1/10), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni < 1/100), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni < 1/1000)) on need loetletud raskuse vähenemise järjekorras.

Tabel 1 Kõrvaltoimed organklasside ja MedDRA esinemissageduste konventsiooni järgi	
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Sage	ülemiste hingamisteede infektsioonid; kuseteede infektsioonid
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Harv	agranulotsütoos ¹
Immuunsüsteemi häired	
Aeg-ajalt	angioödeem ¹
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	Anoreksia
Sage	kehakaalu vähenemine; söögiisu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	
Sage	Unetus
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	Peavalu
Sage	pearinglus; somnolentsus; düsgeusia; letargia
Vaskulaarsed häired	
Sage	Kuumahood
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage	düspnoe; köha; rögaeritusega köha
Seedetrakti häired	
Väga sage	düspepsia; iiveldus; kõhulahtisus
Sage	gastroösofageaalne reflukshaigus; oksendamine; gaaside kogunemine; ebamugavustunne kõhus; kõhuvalu; valu ülakõhus; ebamugavustunne maos; gastriit; kõhukinnisus; kõhupuhitus
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	ALAT-i suurenenud väärtus; ASAT-i suurenenud väärtus; gammaglutamüültransferaasi suurenenud väärtus
Harv	seerumi üldbilirubiini taseme tõus seoses ALAT-i ja ASAT-i tõusuga ¹
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	fotosensitiivsusreaktsioon; lööve
Sage	kihelus; erüteem; nahakuivus; erütematoosne lööve; makulaarne lööve; pruriitiline lööve
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Sage	müalgia; artralgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	Väsimus
Sage	asteenia; mittekardiaalne valu rindkeres
Vigastused, mürgistused ja protseduuri tüsistused	
Sage	Päikesepõletus

1. Turuletulekujärgse järelevalve põhjal

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kohta on kliinilist teavet vähe. Tervetele täiskasvanud vabatahtlikele anti 12 päeva jooksul annust järk-järgult suurendades kokku kuni 4806 mg pirferidooni ööpäevas, manustatuna kuue 267 mg kapslina kolm korda ööpäevas. Kõrvaltoimed olid kerged, mööduvad ja kooskõlas pirfenidooni kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimetega.

Üleannustamise kahtlustuse korral tuleb anda toetavat ravi, sealhulgas jälgida elutähtsaid näitajaid ja hoolikalt jälgida patsiendi kliinilist seisundit.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, teised immunosupressandid, ATC-kood: L04AX05

Pirfenidooni toimemehhanism ei ole lõplikult välja selgitatud. Olemasolevad andmed näitavad siiski, et kopsufibroosi (bleomütsiinist ja transplantaadist põhjustatud fibroos) *in vitro* süsteemides ja loomudelites on pirfenidoonil nii antifibrootiline kui ka põletikuvastane toime.

Idiopaatiline kopsufibroos on krooniline fibrootiline ja põletikuline kopsuhaigus, mille kulgu mõjutavad proinflammatoorsete tsütokiinide, sealhulgas tuumorinekroosifaktor α (TNF- α) ja interleukiin-1-beeta (IL-1 β) süntees ja vabanemine. On näidatud, et pirfenidoon vähendab põletikurakkude kogunemist reaktsioonina mitmesugustele stiimulitele.

Pirfenidoon vähendab fibroblastide proliferatsiooni, fibroosiga seotud valkude ja tsütokiinide teket ning ekstratsellulaarse maatriksi biosünteesi ja akumulatsioonireaktsioonina tsütokiinide kasvuteguritele, näiteks transformeerivale β -kasvutegurile (TGF- β) ja trombotsüütidest pärinevale kasvutegurile (PDGF).

Kliiniline efektiivsus

Esbrieti kliinilist efektiivsust idiopaatilise kopsufibroosiga patsientidel on uuritud neljas mitme keskusega 3. faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Kolm 3. faasi uuringut (PIPF-004, PIPF-006 ja PIPF-016) olid rahvusvahelised ja üks (SP3) toimus Jaapanis.

Uuringutes PIPF-004 ja PIPF-006 võrreldi ravi Esbrieti annusega 2403 mg ööpäevas platseeboraviga. Uuringud olid ülesehituselt peaaegu samad, väiksed erinevused olid ainult PIPF-004 uuringus, milles oli ka vahepealse annusega rühm (1197 mg ööpäevas). Mõlemas uuringus manustati ravimit kolm korda ööpäevas vähemalt 72 nädala jooksul. Mõlemas uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks see, kui palju muutus eeldatav forsseeritud vitaalkapatsiteet (FVC) protsentides algtasemest kuni 72. nädalani.

Uuringus PIPF-004 vähenes Esbrieti saanud patsientidel (n = 174) eeldatav FVC protsentides 72. ravinädalaks algtasemega võrreldes oluliselt vähem kui platseebot saanud patsientidel (n = 174; p = 0,001, astakteisendustega kovariatsioonanalüüs). Ravi Esbrietiga vähendas ka oluliselt eeldatava FVC protsendi vähenemist algtasemelt 24. nädalal (p = 0,014), 36. nädalal (p < 0,001), 48. nädalal (p < 0,001) ja 60. nädalal (p < 0,001). 72. nädalaks ilmnes eeldatava FVC protsendi \geq 10% vähenemine algtasemest (surma riski näitav lävi idiopaatilise kopsufibroosi korral) 20% Esbrieti saanud patsientidel ja 35% platseebot saanud patsientidel (tabel 2).

Tabel 2 Kategoriliselt hinnatud eeldatava FVC protsendi muutus algtasemest 72. nädalani uuringus PIPF-004		
	Pirfenidoon 2403 mg/päevas (n = 174)	Platseebo (n = 174)
≥ 10% vähenemine või surm või kopsutransplantaat	35 (20%)	60 (34%)
Vähem kui 10% vähenemine	97 (56%)	90 (52%)
Vähennemist ei ole (FVC muutus > 0%)	42 (24%)	24 (14%)

Ehkki eelmääratud astakteisendustega kovariatsioonanalüüs ei näidanud, et 6 minuti kõndimistestis (6MWT) läbitud kauguse algtasemest vähenemine oleks platseebot ja Esbrieti saanud patsientidel 72. nädalal olnud erinev, näitas *ad hoc*-analüüs, et 6MWT kaugus vähenes ≥ 50 m võrra 37% Esbrieti saanud patsientidel ja 47% platseebot saanud patsientidel uuringus PIPF-004.

Uuringus PIPF-006 ei vähendanud Esbrietiga ravimine (n = 171) eeldatava FVC protsendi vähenemist algtasemest 72. nädalaks võrreldes platseeboga (n = 173; p = 0,501). Ravi Esbrietiga vähendas siiski eeldatava FVC protsendi vähenemist algtasemelt 24. nädalal (p < 0,001), 36. nädalal (p = 0,011) ja 48. nädalal (p = 0,005). 72. nädalaks ilmnis FVC ≥ 10% vähenemine algtasemest 23% Esbrieti saanud patsientidel ja 27% platseebot saanud patsientidel (tabel 3).

Tabel 3 Kategoriliselt hinnatud eeldatava FVC protsendi muutus algtasemest 72. nädalani uuringus PIPF-006		
	Pirfenidoon 2403 mg/päevas (n = 171)	Platseebo (n = 173)
≥ 10% vähenemine või surm või kopsutransplantaat	39 (23%)	46 (27%)
Vähem kui 10% vähenemine	88 (52%)	89 (51%)
Vähennemist ei ole (FVC muutus > 0%)	44 (26%)	38 (22%)

Uuringus PIPF-006 vähenes 6MWT kaugus algtasemest 72. nädalaks oluliselt vähem kui platseebo korral (p < 0,001, astakteisendustega kovariatsioonanalüüs). Peale selle näitas *ad hoc*-analüüs, et 6MWT kaugus vähenes ≥ 50 m võrra 33% Esbrieti saanud patsientidel ja 47% platseebot saanud patsientidel uuringus PIPF-006.

PIPF-004 ja PIPF-006 elulemuse koondanalüüsis oli 2403 mg ööpäevas Esbrieti saanud rühmas suremus 7,8% ja platseebot saanud rühmas 9,8% (riskisuhe 0,77 (95% usaldusvahemik 0,47...1,28)).

Uuringus PIPF-016 võrreldi ravi Esbrietiga 2403 mg päevas platseeboga. Ravi manustati kolm korda päevas 52 nädala jooksul. Esmane tulemusnäitaja oli eeldatava FVC protsendi muutus algtasemega võrreldes 52. nädalaks. Kokku 555 patsiendil olid mediaanne algtaseme eeldatav FVC ja %DL_{CO} vastavalt 68% (vahemik: 48...91%) ja 42% (vahemik: 27...170%). 2% patsientidest oli algtaseme eeldatav FVC protsentides alla 50% ning 21% patsientidest oli algtaseme eeldatav DL_{CO} protsentides alla 35%.

Uuringus PIPF-016 eeldatava FVC protsendi langus algtasemega võrreldes 52. nädalaks Esbrieti kasutanud patsientidel (N = 278) oluliselt vähenes võrreldes platseebot kasutanud patsientidega (N = 277; p < 0,000001, astakteisendustega kovariatsioonanalüüs). Ravi Esbrietiga vähendas oluliselt eeldatava FVC protsendi langust algtasemega võrreldes ka 13. (p < 0,000001), 26. (p < 0,000001) ja 39. nädalaks (p = 0,000002). 52. nädalaks täheldati eeldatava FVC protsendi langust algtasemega võrreldes ≥ 10% või surma 17%-l Esbrieti kasutanud patsientidest võrreldes 32%-ga platseebot kasutanud patsientidest (tabel 4).

Tabel 4 Kategooriliselt hinnatud eeldatava FVC protsendi muutus algtasemest 52. nädalani uuringus PIPF-016		
	Pirfenidoon 2403 mg/päevas (N = 278)	Platseebo (N = 277)
≥ 10% vähenemine või surm	46 (17%)	88 (32%)
Vähem kui 10% vähenemine	169 (61%)	162 (58%)
Vähennemist ei ole (FVC muutus > 0%)	63 (23%)	27 (10%)

6MWT kauguse vähenemine algtasemest 52. nädalani vähenes uuringus PIPF-016 Esbrieti kasutanud patsientidel oluliselt võrreldes platseebot kasutanud patsientidega ($p = 0,036$, astakteisendustega kovariatsioonanalüüs); 26%-l Esbrieti kasutanud patsientidest vähenes 6MWT kaugus ≥ 50 m võrreldes 36%-ga platseebot kasutanud patsientidest.

Uuringute PIPF-016, PIPF-004 ja PIPF-006 eelnevalt määratletud koondanalüüsis 12. kuul oli Esbrieti 2403 mg päevas kasutanud rühmal suurem kõikidel põhjustel oluliselt väiksem (3,5%, 22 patsienti 623-st) võrreldes platseeboga (6,7%, 42 patsienti 624-st), mille tulemusena vähenes kõikidel põhjustel suremuse risk esimese 12 kuuga 48% [riskisuhe 0,52 (95% usaldusvahemik, 0,31...0,87), $p = 0,0107$, logaritmiline astaktest].

Jaapani patsientidega toimunud uuringus (SP3) võrreldi pirfenidooni 1800 mg ööpäevast annust (kaalu alusel normaliseerituna võrdub 2403 mg-ga ööpäevas uuringutes PIPF-004 ja 006 vaadeldud Ameerika Ühendriikide ja Euroopa populatsioonides) platseeboga (vastavalt $n = 110$ ja $n = 109$). Pirfenidooniga ravimine vähendas oluliselt vitaalkapatsiteedi (VC) vähenemist 52. nädalaks (esmane tulemusnäitaja) võrreldes platseeboga ($-0,09 \pm 0,02$ l ja $-0,16 \pm 0,02$ l; $p = 0,042$).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Esbrietiga idiopaatilise kopsufibroosi näidustusel tehtud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Võrreldes Esbrieti kapslite tühja kõhuga manustamisega vähendab koos toiduga manustamine oluliselt C_{max} (50% võrra) ja vähem ka kõveraalu pindala. Pärast pirfenidooni suukaudset manustamist tervetele eakatele (50–66 a) täiskasvanud vabatahtlikele ühekordse annusena 801 mg oli pirfenidooni imendumise kiirus täis kõhuga manustamisel väiksem kui tühja kõhuga manustamisel. Kõveraalu pindala oli täis kõhu korral 80–85% tühja kõhu korral täheldatavast. Kui 801 mg tabletti võrreldi kolme 267 mg kapsliga, leidis tühja kõhuga manustamise puhul tõestust bioekvivalentsus. Täis kõhuga manustamisel vastas 801 mg tablett bioekvivalentsuse kriteeriumidele AUC mõõtmiste põhjal võrreldes kapslitega, samal ajal kui C_{max} -i 90% usaldusvahemikud (108,26...125,60%) ületasid vähesel määral standardse bioekvivalentsusvahemiku ülempiiri (90% CI: 80,00...125,00%). Toidu mõju pirfenidooni suukaudsele AUC-le oli ühesugune tablettide ja kapslite puhul. Võrreldes tühja kõhuga manustamisega viis kummagi ravimvormi manustamine koos toiduga pirfenidooni C_{max} -i vähenemiseni; Esbrieti tablettide puhul oli C_{max} -i langus veidi väiksem (40%) kui Esbrieti kapslite puhul (50%). Võrreldes tühja kõhuga manustava rühmaga täheldati täis kõhuga manustajatel kõrvaltoimete (iiveldus ja pearinglus) väiksemat esinemist. Seetõttu soovitatakse Esbrieti manustada koos toiduga, et vähendada iivelduse ja pearingluse esinemist.

Pirfenidooni absoluutset biosaadavust inimestel ei ole määratud.

Jaotumine

Pirfenidoon seondub inimese plasmavalkudega, eelkõige seerumi albumiiniga. Kliinilistes uuringutes täheldatud kontsentratsioonide (1...100 $\mu\text{g/ml}$) korral oli keskmine seondumine vahemikus 50...58%.

Suukaudsel manustamisel saavutatud püsikontsentratsiooni korral oli keskmine näiv jaotusruumala ligikaudu 70 l, mis näitab pirfenidooni vähest jaotumist kudedes.

Biotransformatsioon

Ligikaudu 70...80% pirfenidoonist metaboliseeritakse CYP1A2 kaudu ning vähesel määral muude CYP-isoensüümide, sh CYP2C9, 2C19, 2D6 ja 2E1 kaudu. *In vitro* andmed näitavad peamise metaboliidi (5-karboksüpirfenidooni) teatavat farmakoloogiliselt olulist toimet kontsentratsioonide juures, mis ületavad idiopaatilise kopsufibroosiga patsientidel saavutatavaid maksimaalseid plasmakontsentratsioone. See võib olla kliiniliselt oluline mõõduka neerukahjustusega patsientide puhul, kellel 5-karboksüpirfenidooni sisaldus plasmas on suurenenud.

Eritumine

Pirfenidooni suukaudne kliirens näib olevat väheküllastuv. Korduvate ja muutuvate annustega uuringus, kus tervetele eakatele täiskasvanutele manustati kolm korda ööpäevas annuseid 267...1335 mg, vähenes 801 mg kolm korda ööpäevas ületanud annuste korral keskmine kliirens ligikaudu 25% võrra. Pirfenidooni üksikannuse manustamisel tervetele eakatele täiskasvanutele oli keskmine näiv terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 2,4 tundi. Ligikaudu 80% pirfenidooni suu kaudu manustatud annusest väljutatakse uriiniga annustamisele järgneva 24 tunni jooksul. Enamik pirfenidoonist eritub metaboliidi 5-karboksüpirfenidoonina (> 95% tuvastatavast) ja alla 1% muutumatul kujul uriiniga.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Pirfenidooni ja selle metaboliidi 5-karboksüpirfenidooni farmakokineetikat võrreldi mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B) ja normaalse maksatalitlusega uuringualustel. Tulemustest selgus, et pärast 801 mg pirfenidooni manustamist ühekordse annusena (3×267 mg kapslit) suurenes mõõduka maksakahjustusega patsientidel pirfenidooni ekspositsioon keskmiselt 60% võrra. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega (vt lõik 4.2) patsientidel tuleb pirfenidooni kasutada ettevaatusega ja patsiente tuleb toksilisusnähtude osas hoolikalt jälgida, eriti kui nad võtavad samal ajal teadaolevat CYP1A2 inhibiitorit (vt lõigud 4.5 ja 5.2). Esbrieti kasutamine raske maksakahjustuse ja lõppstaadiumis oleva maksahaiguse korral on vastunäidustatud (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Neerukahjustus

Kerge kuni raske neerukahjustusega ja normaalse neerutalitlusega uuringualuste vahel ei täheldatud pirfenidooni farmakokineetika kliiniliselt olulisi erinevusi. Lähteühend metaboliseerub peamiselt 5-karboksüpirfenidooniks. 5-karboksüpirfenidooni keskmine (SD) $AUC_{0-\infty}$ oli oluliselt suurem mõõduka ($p = 0,009$) ja raske ($p < 0,0001$) neerukahjustusega patsientide rühmades kui normaalse neerufunktsiooniga patsientide rühmas; vastavalt 100 (26,3) $mg \cdot h/l$ ja 168 (67,4) $mg \cdot h/l$ võrreldes väärtusega 28,7 (4,99) $mg \cdot h/l$.

Neerukahjustuse rühm	Statistika	AUC _{0-∞} (mg·h/l)	
		Pirfenidoon	5-karboksüpirfenidoon
Normaalne neerufunktsioon n=6	Keskmine (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Mediaan (25. kuni 75.)	42,0 (33,1 kuni 55,6)	30,8 (24,1 kuni 32,1)
Kerge neerukahjustus n=6	Keskmine (SD)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	Mediaan (25. kuni 75.)	51,6 (43,7 kuni 80,3)	43,0 (38,8 kuni 56,8)
Mõõdukas neerukahjustus n=6	Keskmine (SD)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	Mediaan (25. kuni 75.)	66,7 (47,7 kuni 76,7)	96,3 (75,2 kuni 123)
Raske neerukahjustus n=6	Keskmine (SD)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	Mediaan (25. kuni 75.)	49,4 (40,7 kuni 55,8)	150 (123 kuni 248)

AUC_{0-∞} = kontsentratsioonikõvera alune pindala aja nullpunktist kuni lõpmatuseni.

^a p-väärtus võrreldes normaalse neerufunktsiooniga = 1,00 (paarikaupa võrdlus Bonferroni meetodil)

^b p-väärtus võrreldes normaalse neerufunktsiooniga = 0,009 (paarikaupa võrdlus Bonferroni meetodil)

^c p-väärtus võrreldes normaalse neerufunktsiooniga < 0,0001 (paarikaupa võrdlus Bonferroni meetodil)

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel suureneb 5-karboksüpirfenidooni ekspositsioon 3,5 korda või enam. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei saa välistada metaboliidi kliiniliselt olulist farmakodünaamilist toimet. Pirfenidooni saavatel kerge neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel tuleb pirfenidooni kasutada ettevaatusega. Pirfenidooni kasutamine on vastunäidustatud raske neerukahjustusega patsientidel (CrCl < 30 ml/min) ja lõppstaadiumis oleva neeruhaigusega patsientidel, kes vajavad dialüüsravi (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Nelja tervetel või neerupuudulikkusega uuringualustel tehtud uuringu ja idiopaatilise kopsufibroosiga patsientidel tehtud ühe uuringu populatsioonide farmakokineetika analüüs ei näidanud, et vanusel, sool või kehamassil oleks pirfenidooni farmakokineetikale kliiniliselt oluline mõju.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringutest saadud mittekliinilised andmed ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Korduvtoksilisuse uuringutes täheldati hiirtel, rottidel ja koertel maksa massi suurenemist, millega kaasnes tihti maksa tsentrilobulaarne hüpertroofia. Pärast ravi katkestamist täheldati toime pöörduvust. Hiirte ja rottidega tehtud kartsinogeensuse uuringutes täheldati maksakasvajate esinemise suurenemist. Need maksaleiud on kooskõlas maksa mikrosomaalsete ensüümide indutseerimisega, kuid sellist toimet ei ole täheldatud Esbrieti saanud patsientidel. Neid leide ei peeta inimeste jaoks oluliseks.

Emastel rottidel, kellele manustati 1500 mg/kg ööpäevas, mis on 37 korda suurem annus kui inimesele manustatav 2403 mg ööpäevas, täheldati emakakasvajate statistiliselt olulist sagenemist. Toimemehhanismi uuringutest nähtub, et emakakasvajate esinemine on tõenäoliselt seotud dopamiini vahendatud suguhormoonide kroonilise tasakaalustamatusega, mis hõlmab inimestel mitteesinevat rottidele liigispetsiifilist endokriinset mehhanismi.

Reproduktiivtoksilisuse uuringud ei näidanud, et isastel ja emastel rottidel ilmneks viljakust kahjustavaid kõrvalmõjusid või oleks nende järeltulijatel sünnijärgse arengu häireid. Samuti ei leitud rottidel (1000 mg/kg ööpäevas) ega küülikutel (300 mg/kg ööpäevas) tõendeid teratogeensusest. Loomkatsetel on täheldatud, et pirfenidoon ja/või selle metaboliidid läbivad platsenta, mille tõttu on olemas tõenäosus, et pirfenidoon ja/või selle metaboliidid kogunevad lootevedelikus. Suurte annuste korral (≥ 450 mg/kg ööpäevas) pikenes rottidel östraaltsükkel ja sagenes selle ebaregulaarsus. Suurte

annuste korral (≥ 1000 mg/kg ööpäevas) pikenes rottidel tiinus ja vähenes loote elujõulisus. Imetavatel rottidel tehtud uuringud näitasid, et pirfenidoon ja/või selle metaboliidid erituvad rinnapiima ning võivad seal koguneda.

Standardkatsetes ei ilmnunud märke pirfenidooni mutageensusest või genotoksilisest toimest ja pirfenidoon ei olnud mutageenne ka UV-kiirgusele eksponeerituse korral. UV-kiirgusele eksponeerituse korral oli pirfenidoon hiina hamstri kopsurakkude katsel fotoklastogeenne.

Merisigadele suu kaudu pirfenidooni manustades ja neid UVA/UVB-kiirgusele eksponeerides täheldati neil fototoksilisust ja ärritust. Fototoksiliste kahjustuste raskust sai minimeerida päiksekaitse kasutamisega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

mikrokristalne tselluloos
naatriumkroskarmelloos
providoon
magneesiumstearaat

Kapslikest

titaandioksiid (E171)
želatiin

Trükivärvid

Pruun S-1-16530 või 03A2 trükivärv, mis sisaldab järgmisi aineid:
šellak

must raudoksiid (E172)
punane raudoksiid (E172)
kollane raudoksiid (E172)
propüleenglükool
ammooniumhüdrosiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Blistritel 4 aastat.
Pudelitel 3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendi suurused

Ravi alustamise pakend 2 nädalaks

7 × PVC/PE/PCTFE-st ja alumiiniumfooliumist blisterit, igaühes 3 kapslit (1. nädala annusteks), pakitud koos 7 × PVC/PE/PCTFE-st ja alumiiniumfooliumist blisteriga, igaühes 6 kapslit (2. nädala annusteks). Iga pakend sisaldab kokku 63 kapslit.

Säilitusravi pakend 4 nädalaks

14 × PVC/PE/PCTFE-st ja alumiiniumfooliumist blistrit, igatühes 18 kapslit (2 päeva varu).

14 x 18 kapslit PVC/PE/PCTFE-st ja alumiiniumfooliumist perforeritud blistrites, seega pakendis on kokku 252 kapslit.

250 ml lastekindla korgiga valge HDPE-pudel, milles on 270 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/667/001

EU/1/11/667/002

EU/1/11/667/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28. veebruar 2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 8. september 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUSs

Esbriet 267 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Esbriet 534 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Esbriet 801 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 267 mg pirfenidooni.
Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 534 mg pirfenidooni.
Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 801 mg pirfenidooni.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Esbriet 267 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased, ovaalsed, ligikaudu 1,3 x 0,6 cm kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, millel on pimetrukis kiri „PFD“.
Esbriet 534 mg õhukese polümeerikattega tabletid on oranžid, ovaalsed, ligikaudu 1,6 x 0,8 cm kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, millel on pimetrukis kiri „PFD“.
Esbriet 801 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pruunid, ovaalsed, ligikaudu 2 x 0,9 cm kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, millel on pimetrukis kiri „PFD“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Esbriet on näidustatud kerge kuni mõõduka idiopaatilise kopsufibroosi raviks täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Esbrietiga peab alustama ja kontrollima idiopaatilise kopsufibroosi diagnoosimises ja ravis kogenud eriarst.

Annustamine

Täiskasvanud

Ravi alustamisel tuleb annust 14 päeva jooksul tiitrida soovitatava ööpäevase annuseni 2403 mg ööpäevas järgnevalt:

- 1.–7. päev: 267 mg annus manustatuna 3 korda ööpäevas (801 mg ööpäevas)
- 8.–14. päev: 534 mg annus manustatuna 3 korda ööpäevas (1602 mg ööpäevas)
- Alates 15. päevast: 801 mg annus manustatuna 3 korda ööpäevas (2403 mg ööpäevas)

Esbrieti soovitatav ööpäevane säilitusannus on 801 mg kolm korda ööpäevas koos toiduga, kokku 2403 mg ööpäevas.

Ühelgi patsiendil ei soovitata võtta suuremaid annuseid kui 2403 mg ööpäevas (vt lõik 4.9).

Patsientidel, kellel jääb Esbriet võtmata vähemalt 14 järjestikusel päeval, tuleb ravi alustada uuesti, korrates 14-päevast tiitrimiskeemi täieliku soovitusliku ööpäevase annuseni.

Kui ravi katkeb vähem kui 14 järjestikuseks päevaks, võib ilma tiitrimata jätkata varasema soovitusliku ööpäevase annuse võtmist.

Annuse kohandamine ja muud ohutu kasutamise kaalutlused

Gastrointestinaalsed häired: kui patsientidel ilmneb ravi talumatus tingituna gastrointestinaalsetest kõrvaltoimetest, tuleb neile korrata nõuannet võtta ravimit koos toiduga. Kui sümptomid püsivad, võib pirfenidooni annust vähendada koos toiduga võetava 267...534 mg-ni kaks kuni kolm korda ööpäevas, mis vastavalt taluvusele suurendatakse uuesti soovitusliku ööpäevase annuseni. Kui sümptomid jätkuvad, võib patsientidel soovitada ravi üheks kuni kaheks nädalaks katkestada, et sümptomid saaksid leeveneda.

Fotosensitiivsusreaktsioon või lööve: kui patsientidel ilmneb kerge kuni mõõdukas fotosensitiivsusreaktsioon või lööve, tuleb neile meelde tuletada, et nad kasutaksid iga päev päikesekaitsekreemi ja väldiksid otsest päikesevalgust (vt lõik 4.4). Pirfenidooni annust võib vähendada 801 mg-ni ööpäevas (267 mg 3 korda ööpäevas). Kui lööve kestab üle 7 päeva, tuleb Esbrieti kasutamine 15 päevaks katkestada ja seejärel suurendada annust järk-järgult soovitusliku ööpäevase annuseni nagu ravi alguses.

Kui patsientidel ilmneb raske fotosensitiivsusreaktsioon või lööve, tuleb neile soovitada ravi lõpetada ja pöörduda arsti poole (vt lõik 4.4). Pärast lööbe kadumist võib hakata Esbrieti uuesti kasutama ja arsti äranägemisel suurendada annust järk-järgult soovitusliku ööpäevase annuseni.

Maksatalitus: kuialaniini ja/või aspartaadi aminotransferaaside (ALAT/ASAT) aktiivsus on oluliselt tõusnud koos bilirubiini kontsentratsiooni suurenemisega või ilma selleta, tuleb pirfenidooni annust kohandada või ravi katkestada vastavalt lõigu 4.4 juhisteile.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole annust kohandada vaja (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klassid A ja B) patsientidel ei ole annust kohandada vaja. Osadel kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel võib pirfenidooni kontsentratsioon plasmas siiski suurened, mille tõttu tuleb olla ettevaatlik Esbrieti kasutamisel selles patsiendirühmas. Esbriet-ravi ei tohi kasutada raske maksakahjustuse või lõppstaadiumis maksahaigusega patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Neerukahjulikkus

Kerge neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka neerukahjustusega (CrCl 30...50 ml/min) patsientide puhul peab Esbrieti kasutama ettevaatusega. Esbrieti ei tohi kasutada raske neerukahjustusega (CrCl < 30 ml/min) ega lõppstaadiumis oleva neeruhaigusega patsientidel, kes vajavad dialüüsravi (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Lapsed

Asjakohane näidustus Esbrieti kasutamiseks idiopaatilise kopsufibroosi ravimiseks lastel puudub.

Manustamisviis

Esbriet on suukaudseks kasutamiseks. Tabletid tuleb tervelt koos veega alla neelata ning võtta koos toiduga, et vähendada iivelduse ja pearingluse tekkimise tõenäosust (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Varasem pirfenidooni kasutamisel tekkinud angioödeem (vt lõik 4.4).
- Samaaegne fluvoksamiini kasutamine (vt lõik 4.5).
- Raske maksakahjustus või lõppstaadiumis maksahaigus (vt lõigud 4.2 ja 4.4).
- Raske neerukahjustus (CrCl < 30 ml/min) või lõppstaadiumis olev neeruhaigus, mis vajab dialüüsravi (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksatalitlus

Esbrietiga ravitavatel patsientidel on kirjeldatud ALAT-i ja ASAT-i tõusu $> 3 \times$ üle referentsvahemiku ülemise piiri (ULN). Nendega on harva kaasnenud seerumi üldbilirubiini taseme samaaegne tõus. Maksatalitluse analüüse (ALAT-i, ASAT-i ja bilirubiin) tuleb teha enne ravi alustamist Esbrietiga, esimese 6 kuu jooksul iga kuu aja tagant ja hiljem iga 3 kuu tagant (vt lõik 4.8). Kui maksa aminotransferaaside aktiivsus tõuseb, tuleb Esbrieti annust kohandada või ravi katkestada alljärgnevate juhiste kohaselt. Kui patsientidel sedastatakse ravi ajal ALAT-i, ASAT-i või bilirubiini kontsentratsiooni suurenemine, võib olla vaja annust kohandada.

Soovitud ALAT-i/ASAT-i tõusu korral

Kui patsiendil tõuseb pärast ravi algust Esbrietiga aminotransferaaside aktiivsus $> 3 \dots \leq 5 \times$ üle referentsvahemiku ülemise piiri, tuleb maksafunktsiooni häirivate meditsiinivahetuste kasutamine lõpetada, välistada suurenemise muud võimalikud põhjused ja patsienti hoolikalt jälgida. Kui on kliiniliselt asjakohane, tuleb Esbrieti annust vähendada või ravi katkestada. Kui maksatalitluse analüüsides väärtused on jälle normaalsed, võib taluvuse korral Esbrieti annust järk-järgult suurendada soovitusliku ööpäevase annuseni.

Kui patsiendil tõuseb aminotransferaasi aktiivsus $\leq 5 \times$ üle referentsvahemiku ülemise piiri ja sellega kaasnevad hüperbilirubineemia sümptomid, tuleb Esbrieti kasutamine lõpetada ja patsiendi ravi ei tohi uuesti alustada.

Kui patsiendil tõuseb aminotransferaasi aktiivsus $> 5 \times$ üle referentsvahemiku ülemise piiri, tuleb Esbrieti kasutamine lõpetada ja patsiendi ravi ei tohi uuesti alustada.

Maksakahjustus

Mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B) patsientidel suurenes pirfenidooni ekspositsioon 60% võrra. Pirfenidooni suurenenud ekspositsiooni võimalust arvesse võttes tuleb olla ettevaatlik selle kasutamisel olemasoleva kerge kuni mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klassid A ja B) patsientidel. Patsiente tuleb toksilisuse märkide osas hoolikalt jälgida, eriti kui nad võtavad samal ajal teadaolevat CYP1A2 inhibiitorit (vt lõigud 4.5 ja 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole Esbrieti kasutamist uuritud ja need patsiendid ei tohi Esbrieti kasutada (vt lõik 4.3).

Fotosensitiivsusreaktsioon või lööve

Ravi ajal Esbrietiga tuleb vältida või minimeerida vahetat kokkupuudet otsese päikesevalgusega (sh solaariumivalgusega). Patsientidele tuleb soovitada kasutada iga päev päikesekaitsekreemi, kanda päikese eest varjavaid riideid ja mitte kasutada muid meditsiinivahetusi, mis teadaolevalt põhjustavad fotosensitiivsust. Patsientidele tuleb anda korraldus teatada arstile fotosensitiivsusreaktsiooni ja lööbe sümptomitest. Raskeid fotosensitiivsusreaktsioone esineb harva. Fotosensitiivsusreaktsiooni või lööbe korral võib nii kerge- kui ka raskekujulistel juhtudel olla vaja annust kohandada või ravi ajutiselt katkestada (vt lõik 4.2).

Angioödeem

Esbrieti turuletulekujärgsel kasutamisel on ravimit seostatud (mõnikord tõsiste) angioödeemi, näiteks näo, huulte ja/või keeleturse juhtudega, millega võivad kaasneda hingamisraskus või vilistav hingamine. Seetõttu tuleb patsientidel, kellel tekivad pärast Esbrieti manustamist angioödeemi nähud või tunnused, ravi kohe katkestada. Angioödeemiga patsiente tuleb ravida vastavate juhiste kohaselt. Esbrieti ei tohi kasutada patsientidel, kellel on tekkinud Esbrieti tõttu angioödeem (vt lõik 4.3).

Pearinglus

Esbrieti võtvatel patsientidel on kirjeldatud pearinglust. Sel põhjusel peavad patsiendid enne vaimset erksust või head koordinatsiooni nõudvate tegevuste alustamist välja selgitama, kuidas nad reageerivad ravimile (vt lõik 4.7). Kliinilistes uuringutes esines pearinglust enamasti üksikjuhtudena ja enamasti oli see mööduv; kestuse mediaanväärtus oli 22 päeva. Kui pearinglus ei leevene või süveneb, võib olla põhjendatud Esbrieti annust kohandada või isegi ravi lõpetada.

Väsimus

Esbrieti võtvatel patsientidel on kirjeldatud väsimust. Sel põhjusel peavad patsiendid enne vaimset erksust või head koordinatsiooni nõudvate tegevuste alustamist välja selgitama, kuidas nad reageerivad ravimile (vt lõik 4.7).

Kehakaalu langus

Esbrieti võtvatel patsientidel on kirjeldatud kehakaalu langust (vt lõik 4.8). Arstid peavad jälgima patsiendi kehakaalu ja vajaduse korral, kui ilmneb kliiniliselt oluline kaalulangus, julgustama patsienti suurendama oma toidu energiasaldust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ligikaudu 70...80% pifrenidoonist metaboliseeritakse CYP1A2 kaudu ning vähesel määral muude CYP-isoensüümide, sh CYP2C9, 2C19, 2D6 ja 2E1 kaudu.

Greibimahla tarbimisega kaasneb CYP1A2 inhibeerimine ja pifrenidoonravi ajal tuleb seda vältida.

Fluvoksamiin ja CYP1A2 inhibiitorid

Esbrieti ja fluvoksamiini (tugev CYP1A2 inhibiitor, millel on inhibeeriv toime ka teistele CYP-isoensüümidele (CYP2C9, 2C19 ja 2D6)) koos manustamisel suurenes I faasi uuringus mittesuitsetajatel pifrenidooni ekspositsioon 4 korda.

Esbriet on vastunäidustatud samal ajal fluvoksamiini kasutatavatele patsientidele (vt lõik 4.3). Enne ravi alustamist Esbrietiga tuleb fluvoksamiini kasutamine lõpetada ja vältida selle kasutamist ravi ajal, sest see vähendab pifrenidooni eliminatsiooni. Pifrenidooniravi ajal tuleb vältida muid ravimeid, mis inhibeerivad nii CYP1A2 kui ka vähemalt ühte muud pifrenidooni metabolismis osalevat CYP-isoensüümi (nt CYP2C9, 2C19 ja 2D6).

In vitro ja in vivo ekstrapolatsioonid näitavad, et tugevatoimelised ja selektiivsed CYP1A2 inhibiitorid (nt enoksatsiin) omavad potentsiaali suurendada pifrenidooni toimet ligikaudu 2 kuni 4 korda. Kui Esbrieti kasutamist samaaegselt CYP1A2 inhibiitoriga ei ole võimalik vältida, tuleb pifrenidooni annust vähendada 801 mg-ni ööpäevas (267 mg kolm korda ööpäevas). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida erakorralist sekkumist vajavate kõrvaltoimete suhtes, mis on seotud Esbriet-raviga. Vajadusel katkestada Esbriet-ravi (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Esbrieti ja 750 mg tsiprofloksatsiini (mõõdukas CYP1A2 inhibiitor) samaaegsel koosmanustamisel suurenes pifrenidooni ekspositsioon 81%. Kui tsiprofloksatsiini annuses 750 mg kaks korda ööpäevas ei ole võimalik vältida, tuleb vähendada pifrenidooni annust kuni 1602 mg-ni ööpäevas (534 mg kolm korda ööpäevas). Kui tsiprofloksatsiini kasutatakse annuses 250 mg või 500 mg üks või kaks korda ööpäevas, tuleb Esbrieti kasutada ettevaatusega.

Muude mõõdukate CYP1A2 inhibiitoritega (nt amiodaroon, propafenoon) ravitavatel patsientidel tuleb Esbrieti kasutada ettevaatusega.

Eriti ettevaatlik tuleb olla CYP1A2 inhibiitorite samaaegsel kasutamisel koos pifrenidooni metabolismis osaleva vähemalt ühe muu CYP-isoensüümi, nagu CYP2C9 (nt amiodaroon, flukonasool), 2C19 (nt klooramfenikool) ja 2D6 (nt fluoksetiin, paroksetiin), tugeva inhibiitoriga.

Sigaretisuitsetamine ja ensüümi CYP1A2 indutseerivad ained

Ühes I faasi koostoimeuuringus hinnati sigaretisuitsetamise (ensüümi CYP1A2 indutseerija) mõju pifrenidooni farmakokineetikale. Pifrenidooni ekspositsioon oli suitsetajatel 50% mittesuitsetajatel täheldatust. Suitsetamine võib suurendada maksaensüümide produktsiooni, mille tõttu võib kiirenedada ravimi elimineerimine ja väheneda ekspositsioon. Tugevate ensüümi CYP1A2 indutseerivate ainete samaaegset kasutamist, sh suitsetamist, tuleb vältida Esbrietiga ravimise ajal, sest on täheldatud seost sigaretisuitsetamise ja CYP1A2 indutseeriva toime vahel. Pifrenidooniravi ajal ja enne seda tuleb

patsiente julgustada tugevate ensüümi CYP1A2 indutseerivate ainete kasutamist lõpetama ja suitsetamisest loobuma.

Mõõdukate ensüümi CYP1A2 indutseerivate ainete korral (nt omeprasool) võib samaaegne kasutamine teoreetiliselt põhjustada pirfenidooni plasmakontsentratsiooni vähenemist.

Samaaegne kasutamine koos muude ravimitega, mis tugevalt indutseerivad nii ensüümi CYP1A2 kui ka muid pirfenidooni metabolismis osalevaid CYP-isoensüüme (nt rifampitsiin), võib põhjustada pirfenidooni plasmakontsentratsiooni olulist vähenemist. Kui võimalik, tuleb selliste ravimite kasutamist vältida.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Esbrieti kasutamise kohta raseduse ajal ei ole piisavalt andmeid.

Loomkatsetel on täheldatud, et pirfenidoon ja/või selle metaboliidid läbivad platsenta, mille tõttu on olemas tõenäosus, et pirfenidoon ja/või selle metaboliidid kogunevad lootevedelikku.

Suurte annuste korral (≥ 1000 mg ööpäevas) pikenes rottidel tiinus ja vähenes loote elujõulisus. Ettevaatusabinõuna on soovitatav vältida Esbrieti kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas pirfenidoon või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Kättesaadavad farmakokineetikaandmed loomadel näitavad pirfenidooni ja/või selle metaboliitide eritumist rinnapiima ning tõenäosust, et pirfenidoon ja/või selle metaboliidid kogunevad piima (vt lõik 5.3). Riski rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi lõpetamine tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu emale.

Fertiilsus

Prekliinilistes uuringutes ei täheldatud kõrvaltoimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Esbriet võib põhjustada peeringlust ja väsimust, mis võivad mõõdukalt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Seetõttu peavad patsiendid nimetatud sümptomite korral olema ettevaatlikud autojuhtimisel või masinate käsitlemisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kliinilises uuringus, milles võrreldi Esbrieti 2403 mg ööpäevast annust platseeboga, teatati kõige sagedamini järgmistest kõrvaltoimetest: iiveldus (Esbriet 32,4%; platseebo 12,2%), lööve (26,2%; 7,7%), kõhulahtisus (18,8%; 14,4%), väsimus (18,5%; 10,4%), düspepsia (16,1%; 5,0%), anoreksia (11,4%; 3,5%), peavalu (10,1%; 7,7%) ja fotosensitiivsusreaktsioon (9,3%; 1,1%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Esbrieti ohutust hinnati kliinilistes uuringutes, kus osales 1650 vabatahtlikku ja patsienti. Rohkem kui 170 patsienti uuriti avatud uuringutes rohkem kui viie aasta jooksul ja mõnda neist kuni 10 aasta jooksul.

Tabelis 1 on loetletud kõrvaltoimed, mida teatati kolmes kombineeritud 3. faasi keskses uuringus osalenud ja Esbrieti soovitatavas annuses 2403 mg ööpäevas saanud 623 patsiendil sagedusega $\geq 2\%$. Tabelis 1 on loetletud ka turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide järgi ja igas esinemissageduse rühmas (väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni

< 1/10), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni < 1/100), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni < 1/1000)) on need loetletud raskuse vähenemise järjekorras.

Tabel 1 Kõrvaltoimed organklasside ja MedDRA esinemissageduste konventsiooni järgi	
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Sage	ülemiste hingamisteede infektsioonid; kuseteede infektsioonid
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Harv	agranulotsütoos ¹
Immuunsüsteemi häired	
Aeg-ajalt	angioödeem ¹
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	Anoreksia
Sage	kehakaalu vähenemine; söögiisu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	
Sage	Unetus
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	Peavalu
Sage	pearinglus; somnolentsus; düsgeusia; letargia
Vaskulaarsed häired	
Sage	Kuumahood
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage	düspnoe; köha; rögaeritusega köha
Seedetrakti häired	
Väga sage	düspepsia; iiveldus; kõhulahtisus
Sage	gastroösofageaalne reflukshaigus; oksendamine; gaaside kogunemine; ebamugavustunne kõhus; kõhuvalu; valu ülakõhus; ebamugavustunne maos; gastriit; kõhukinnisus; kõhupuhitus
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	ALAT-i suurenenud väärtus; ASAT-i suurenenud väärtus; gammaglutamüültransferaasi suurenenud väärtus
Harv	seerumi üldbilirubiini taseme tõus seoses ALAT-i ja ASAT-i tõusuga ¹
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	fotosensitiivsusreaktsioon; lööve
Sage	kihelus; erütem; nahakuivus; erütematoosne lööve; makulaarne lööve; pruriitiline lööve
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Sage	müalgia; artralgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	Väsimus
Sage	asteenia; mittekardiaalne valu rindkeres
Vigastused, mürgistused ja protseduuri tüsistused	
Sage	Päikesepõletus

1. Turuletulekujärgse järelevalve põhjal

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kohta on kliinilist teavet vähe. Tervetele täiskasvanud vabatahtlikele anti 12 päeva jooksul annust järk-järgult suurendades kokku kuni 4806 mg pirferidooni ööpäevas, manustatuna kuue 267 mg kapslina kolm korda ööpäevas. Kõrvaltoimed olid kerged, mööduvad ja kooskõlas pirfenidooni kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimetega.

Üleannustamise kahtlustuse korral tuleb anda toetavat ravi, sealhulgas jälgida elutähtsaid näitajaid ja hoolikalt jälgida patsiendi kliinilist seisundit.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, teised immunosupressandid, ATC-kood: L04AX05

Pirfenidooni toimemehhanism ei ole lõplikult välja selgitatud. Olemasolevad andmed näitavad siiski, et kopsufibroosi (bleomütsiinist ja transplantaadist põhjustatud fibroos) *in vitro* süsteemides ja loomudelites on pirfenidoonil nii antifibrootiline kui ka põletikuvastane toime.

Idiopaatiline kopsufibroos on krooniline fibrootiline ja põletikuline kopsuhaigus, mille kulgu mõjutavad proinflammatoorsete tsütokiinide, sealhulgas tuumorinekroosifaktor α (TNF- α) ja interleukiin-1-beeta (IL-1 β) süntees ja vabanemine. On näidatud, et pirfenidoon vähendab põletikurakkude kogunemist reaktsioonina mitmesuguste stiimulitele.

Pirfenidoon vähendab fibroblastide proliferatsiooni, fibroosiga seotud valkude ja tsütokiinide teket ning ekstratsellulaarse maatriksi biosünteesi ja akumulatsioonireaktsioonina tsütokiinide kasvuteguritele, näiteks transformeerivale β -kasvutegurile (TGF- β) ja trombotsüütidest pärinevale kasvutegurile (PDGF).

Kliiniline efektiivsus

Esbrieti kliinilist efektiivsust idiopaatilise kopsufibroosiga patsientidel on uuritud neljas mitme keskusega 3. faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Kolm 3. faasi uuringut (PIPF-004, PIPF-006 ja PIPF-016) olid rahvusvahelised ja üks (SP3) toimus Jaapanis.

Uuringutes PIPF-004 ja PIPF-006 võrreldi ravi Esbrieti annusega 2403 mg ööpäevas platseeboraviga. Uuringud olid ülesehituselt peaaegu samad, väiksed erinevused olid ainult PIPF-004 uuringus, milles oli ka vahepealse annusega rühm (1197 mg ööpäevas). Mõlemas uuringus manustati ravimit kolm korda ööpäevas vähemalt 72 nädala jooksul. Mõlemas uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks see, kui palju muutus eeldatav forsseeritud vitaalkapatsiteet (FVC) protsentides algtasemest kuni 72. nädalani.

Uuringus PIPF-004 vähenes Esbrieti saanud patsientidel (n = 174) eeldatav FVC protsentides 72. ravinädalaks algtasemega võrreldes oluliselt vähem kui platseebot saanud patsientidel (n = 174; p = 0,001, astakteisendustega kovariatsioonanalüüs). Ravi Esbrietiga vähendas ka oluliselt eeldatava FVC protsendi vähenemist algtasemelt 24. nädalal (p = 0,014), 36. nädalal (p < 0,001), 48. nädalal (p < 0,001) ja 60. nädalal (p < 0,001). 72. nädalaks ilmnes eeldatava FVC protsendi \geq 10% vähenemine algtasemest (surma riski näitav lävi idiopaatilise kopsufibroosi korral) 20% Esbrieti saanud patsientidel ja 35% platseebot saanud patsientidel (tabel 2).

Tabel 2 Kategoriliselt hinnatud eeldatava FVC protsendi muutus algtasemest 72. nädalani uuringus PIPF-004		
	Pirfenidoon 2403 mg/päevas (n = 174)	Platseebo (n = 174)
≥ 10% vähenemine või surm või kopsutransplantaat	35 (20%)	60 (34%)
Vähem kui 10% vähenemine	97 (56%)	90 (52%)
Vähennemist ei ole (FVC muutus > 0%)	42 (24%)	24 (14%)

Ehkki eelmääratud astakteisendustega kovariatsioonanalüüs ei näidanud, et 6 minuti kõndimistestis (6MWT) läbitud kauguse algtasemest vähenemine oleks platseebot ja Esbrieti saanud patsientidel 72. nädalal olnud erinev, näitas *ad hoc*-analüüs, et 6MWT kaugus vähenes ≥ 50 m võrra 37% Esbrieti saanud patsientidel ja 47% platseebot saanud patsientidel uuringus PIPF-004.

Uuringus PIPF-006 ei vähendanud Esbrietiga ravimine (n = 171) eeldatava FVC protsendi vähenemist algtasemest 72. nädalaks võrreldes platseeboga (n = 173; p = 0,501). Ravi Esbrietiga vähendas siiski eeldatava FVC protsendi vähenemist algtasemelt 24. nädalal (p < 0,001), 36. nädalal (p = 0,011) ja 48. nädalal (p = 0,005). 72. nädalaks ilmnis FVC ≥ 10% vähenemine algtasemest 23% Esbrieti saanud patsientidel ja 27% platseebot saanud patsientidel (tabel 3).

Tabel 3 Kategoriliselt hinnatud eeldatava FVC protsendi muutus algtasemest 72. nädalani uuringus PIPF-006		
	Pirfenidoon 2403 mg/päevas (n = 171)	Platseebo (n = 173)
≥ 10% vähenemine või surm või kopsutransplantaat	39 (23%)	46 (27%)
Vähem kui 10% vähenemine	88 (52%)	89 (51%)
Vähennemist ei ole (FVC muutus > 0%)	44 (26%)	38 (22%)

Uuringus PIPF-006 vähenes 6MWT kaugus algtasemest 72. nädalaks oluliselt vähem kui platseebo korral (p < 0,001, astakteisendustega kovariatsioonanalüüs). Peale selle näitas *ad hoc*-analüüs, et 6MWT kaugus vähenes ≥ 50 m võrra 33% Esbrieti saanud patsientidel ja 47% platseebot saanud patsientidel uuringus PIPF-006.

PIPF-004 ja PIPF-006 elulemuse koondanalüüsis oli 2403 mg ööpäevas Esbrieti saanud rühmas suremus 7,8% ja platseebot saanud rühmas 9,8% (riskisuhe 0,77 (95% usaldusvahemik 0,47...1,28)).

Uuringus PIPF-016 võrreldi ravi Esbrietiga 2403 mg ööpäevas platseeboga. Ravi manustati kolm korda päevas 52 nädala jooksul. Esmane tulemusnäitaja oli eeldatava FVC protsendi muutus algtasemega võrreldes 52. nädalaks. Kokku 555 patsiendil olid mediaanne algtaseme eeldatav FVC ja %DL_{CO} vastavalt 68% (vahemik: 48...91%) ja 42% (vahemik: 27...170%). 2% patsientidest oli algtaseme eeldatav FVC protsentides alla 50% ning 21% patsientidest oli algtaseme eeldatav DL_{CO} protsentides alla 35%.

Uuringus PIPF-016 eeldatava FVC protsendi langus algtasemega võrreldes 52. nädalaks Esbrieti kasutanud patsientidel (N = 278) oluliselt vähenes võrreldes platseebot kasutanud patsientidega (N = 277; p < 0,000001, astakteisendustega kovariatsioonanalüüs). Ravi Esbrietiga vähendas oluliselt eeldatava FVC protsendi langust algtasemega võrreldes ka 13. (p < 0,000001), 26. (p < 0,000001) ja 39. nädalaks (p = 0,000002). 52. nädalaks täheldati eeldatava FVC protsendi langust algtasemega võrreldes ≥ 10% või surma 17%-l Esbrieti kasutanud patsientidest võrreldes 32%-ga platseebot kasutanud patsientidest (tabel 4).

Tabel 4 Kategooriliselt hinnatud eeldatava FVC protsendi muutus algtasemest 52. nädalani uuringus PIPF-016		
	Pirfenidoon 2403 mg/päevas (N = 278)	Platseebo (N = 277)
≥ 10% vähenemine või surm	46 (17%)	88 (32%)
Vähem kui 10% vähenemine	169 (61%)	162 (58%)
Vähennemist ei ole (FVC muutus > 0%)	63 (23%)	27 (10%)

6MWT kauguse vähenemine algtasemest 52. nädalani vähenes uuringus PIPF-016 Esbrieti kasutanud patsientidel oluliselt võrreldes platseebot kasutanud patsientidega ($p = 0,036$, astakteisendustega kovariatsioonanalüüs); 26%-l Esbrieti kasutanud patsientidest vähenes 6MWT kaugus ≥ 50 m võrreldes 36%-ga platseebot kasutanud patsientidest.

Uuringute PIPF-016, PIPF-004 ja PIPF-006 eelnevalt määratletud koondanalüüsis 12. kuul oli Esbrieti 2403 mg ööpäevas kasutanud rühmal suurem kõikidel põhjustel oluliselt väiksem (3,5%, 22 patsienti 623-st) võrreldes platseeboga (6,7%, 42 patsienti 624-st), mille tulemusena vähenes kõikidel põhjustel suremuse risk esimese 12 kuuga 48% [riskisuhe 0,52 (95% usaldusvahemik, 0,31...0,87), $p = 0,0107$, logaritmiline astaktest].

Jaapani patsientidega toimunud uuringus (SP3) võrreldi pirfenidooni 1800 mg ööpäevast annust (kaalu alusel normaliseerituna võrdub 2403 mg-ga ööpäevas uuringutes PIPF-004 ja 006 vaadeldud Ameerika Ühendriikide ja Euroopa populatsioonides) platseeboga (vastavalt $n = 110$ ja $n = 109$). Pirfenidooniga ravimine vähendas oluliselt vitaalkapatsiteedi (VC) vähenemist 52. nädalaks (esmane tulemusnäitaja) võrreldes platseeboga ($-0,09 \pm 0,02$ l ja $-0,16 \pm 0,02$ l; $p = 0,042$).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Esbrietiga idiopaatilise kopsufibroosi näidustusel tehtud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Võrreldes Esbrieti kapslite tühja kõhuga manustamisega vähendab koos toiduga manustamine oluliselt C_{max} (50% võrra) ja vähem ka kõveraalu pindala. Pärast pirfenidooni suukaudset manustamist tervetele eakatele (50–66 a) täiskasvanud vabatahtlikele ühekordse annusena 801 mg oli pirfenidooni imendumise kiirus täis kõhuga manustamisel väiksem kui tühja kõhuga manustamisel. Kõveraalu pindala oli täis kõhu korral 80–85% tühja kõhu korral täheldatavast. Kui 801 mg tabletti võrreldi kolme 267 mg kapsliga, leidis tühja kõhuga manustamise puhul tõestust bioekvivalentsus. Täis kõhuga manustamisel vastas 801 mg tablett bioekvivalentsuse kriteeriumidele AUC mõõtmiste põhjal võrreldes kapslitega, samal ajal kui C_{max} -i 90% usaldusvahemikud (108,26...125,60%) ületasid vähesel määral standardse bioekvivalentsusvahemiku ülempiiri (90% CI: 80,00...125,00%). Toidu mõju pirfenidooni suukaudsele AUC-le oli ühesugune tablettide ja kapslite puhul. Võrreldes tühja kõhuga manustamisega viis kummagi ravimvormi manustamine koos toiduga pirfenidooni C_{max} -i vähenemiseni; Esbrieti tablettide puhul oli C_{max} -i langus veidi väiksem (40%) kui Esbrieti kapslite puhul (50%). Võrreldes tühja kõhuga manustava rühmaga täheldati täis kõhuga manustajatel kõrvaltoimete (iiveldus ja pearinglus) väiksemat esinemist. Seetõttu soovitatakse Esbrieti manustada koos toiduga, et vähendada iivelduse ja pearingluse esinemist.

Pirfenidooni absoluutset biosaadavust inimestel ei ole määratud.

Jaotumine

Pirfenidoon seondub inimese plasmavalkudega, eelkõige seerumi albumiiniga. Kliinilistes uuringutes täheldatud kontsentratsioonide (1...100 µg/ml) korral oli keskmine seondumine vahemikus 50...58%.

Suukaudsel manustamisel saavutatud püsikontsentratsiooni korral oli keskmine näiv jaotusruumala ligikaudu 70 l, mis näitab pirfenidooni vähest jaotumist kudedes.

Biotransformatsioon

Ligikaudu 70...80% pirfenidoonist metaboliseeritakse CYP1A2 kaudu ning vähesel määral muude CYP-isoensüümide, sh CYP2C9, 2C19, 2D6 ja 2E1 kaudu. *In vitro* andmed näitavad peamise metaboliidi (5-karboksüpirfenidooni) teatavat farmakoloogiliselt olulist toimet kontsentratsioonide juures, mis ületavad idiopaatilise kopsufibroosiga patsientidel saavutatavaid maksimaalseid plasmakontsentratsioone. See võib olla kliiniliselt oluline mõõduka neerukahjustusega patsientide puhul, kellel 5-karboksüpirfenidooni sisaldus plasmas on suurenenud.

Eritumine

Pirfenidooni suukaudne kliirens näib olevat väheküllastuv. Korduvate ja muutuvate annustega uuringus, kus tervetele eakatele täiskasvanutele manustati kolm korda ööpäevas annuseid 267...1335 mg, vähenes 801 mg kolm korda ööpäevas ületanud annuste korral keskmine kliirens ligikaudu 25% võrra. Pirfenidooni üksikannuse manustamisel tervetele eakatele täiskasvanutele oli keskmine näiv terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 2,4 tundi. Ligikaudu 80% pirfenidooni suu kaudu manustatud annusest väljutatakse uriiniga annustamisele järgneva 24 tunni jooksul. Enamik pirfenidoonist eritub metaboliidi 5-karboksüpirfenidoonina (> 95% tuvastatavast) ja alla 1% muutumatul kujul uriiniga.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Pirfenidooni ja selle metaboliidi 5-karboksüpirfenidooni farmakokineetikat võrreldi mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B) ja normaalse maksatalitlusega uuringualustel. Tulemustest selgus, et pärast 801 mg pirfenidooni manustamist ühekordse annusena (3×267 mg kapslit) suurenes mõõduka maksakahjustusega patsientidel pirfenidooni ekspositsioon keskmiselt 60% võrra. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega (vt lõik 4.2) patsientidel tuleb pirfenidooni kasutada ettevaatusega ja patsiente tuleb toksilisusnähtude osas hoolikalt jälgida, eriti kui nad võtavad samal ajal teadaolevat CYP1A2 inhibiitorit (vt lõigud 4.5 ja 5.2). Esbrieti kasutamine raske maksakahjustuse ja lõppstaadiumis oleva maksahaiguse korral on vastunäidustatud (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Neerukahjustus

Kerge kuni raske neerukahjustusega ja normaalse neerutalitlusega uuringualuste vahel ei täheldatud pirfenidooni farmakokineetika kliiniliselt olulisi erinevusi. Lähteühend metaboliseerub peamiselt 5-karboksüpirfenidooniks. 5-karboksüpirfenidooni keskmine (SD) $AUC_{0-\infty}$ oli oluliselt suurem mõõduka ($p = 0,009$) ja raske ($p < 0,0001$) neerukahjustusega patsientide rühmades kui normaalse neerufunktsiooniga patsientide rühmas; vastavalt 100 (26,3) $mg \cdot h/l$ ja 168 (67,4) $mg \cdot h/l$ võrreldes väärtusega 28,7 (4,99) $mg \cdot h/l$.

Neerukahjustuse rühm	Statistika	AUC _{0-∞} (mg·h/l)	
		Pirfenidoon	5-karboksüpirfenidoon
Normaalne neerufunktsioon n=6	Keskmine (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Mediaan (25. kuni 75.)	42,0 (33,1 kuni 55,6)	30,8 (24,1 kuni 32,1)
Kerge neerukahjustus n=6	Keskmine (SD)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	Mediaan (25. kuni 75.)	51,6 (43,7 kuni 80,3)	43,0 (38,8 kuni 56,8)
Mõõdukas neerukahjustus n=6	Keskmine (SD)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	Mediaan (25. kuni 75.)	66,7 (47,7 kuni 76,7)	96,3 (75,2 kuni 123)
Raske neerukahjustus n=6	Keskmine (SD)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	Mediaan (25. kuni 75.)	49,4 (40,7 kuni 55,8)	150 (123 kuni 248)

AUC_{0-∞} = kontsentratsioonikõvera alune pindala aja nullpunktist kuni lõpmatuseni.

^a p-väärtus võrreldes normaalse neerufunktsiooniga = 1,00 (paarikaupa võrdlus Bonferroni meetodil)

^b p-väärtus võrreldes normaalse neerufunktsiooniga = 0,009 (paarikaupa võrdlus Bonferroni meetodil)

^c p-väärtus võrreldes normaalse neerufunktsiooniga < 0,0001 (paarikaupa võrdlus Bonferroni meetodil)

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel suureneb 5-karboksüpirfenidooni ekspositsioon 3,5 korda või enam. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei saa välistada metaboliidi kliiniliselt olulist farmakodünaamilist toimet. Pirfenidooni saavatel kerge neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel tuleb pirfenidooni kasutada ettevaatusega. Pirfenidooni kasutamine on vastunäidustatud raske neerukahjustusega patsientidel (CrCl < 30 ml/min) ja lõppstaadiumis oleva neeruhaigusega patsientidel, kes vajavad dialüüsravi (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Nelja tervetel või neerupuudulikkusega uuringualustel tehtud uuringu ja idiopaatilise kopsufibroosiga patsientidel tehtud ühe uuringu populatsioonide farmakokineetika analüüs ei näidanud, et vanusel, sool või kehamassil oleks pirfenidooni farmakokineetikale kliiniliselt oluline mõju.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringutest saadud mittekliinilised andmed ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Korduvtoksilisuse uuringutes täheldati hiirtel, rottidel ja koertel maksa massi suurenemist, millega kaasnes tihti maksa tsentrilobulaarne hüpertroofia. Pärast ravi katkestamist täheldati toime pöörduvust. Hiirte ja rottidega tehtud kartsinogeensuse uuringutes täheldati maksakasvajate esinemise suurenemist. Need maksaleiud on kooskõlas maksa mikrosomaalsete ensüümide indutseerimisega, kuid sellist toimet ei ole täheldatud Esbrieti saanud patsientidel. Neid leide ei peeta inimeste jaoks oluliseks.

Emastel rottidel, kellele manustati 1500 mg/kg ööpäevas, mis on 37 korda suurem annus kui inimesele manustatav 2403 mg ööpäevas, täheldati emakakasvajate statistiliselt olulist sagenemist. Toimemehhanismi uuringutest nähtub, et emakakasvajate esinemine on tõenäoliselt seotud dopamiini vahendatud suguhormoonide kroonilise tasakaalustamatusega, mis hõlmab inimestel mitteesinevat rottidele liigspetsiifilist endokriinset mehhanismi.

Reproduktiivtoksilisuse uuringud ei näidanud, et isastel ja emastel rottidel ilmneks viljakust kahjustavaid kõrvalmõjusid või oleks nende järeltulijatel sünnijärgse arengu häireid. Samuti ei leitud rottidel (1000 mg/kg ööpäevas) ega küülikutel (300 mg/kg ööpäevas) tõendeid teratogeensusest. Loomkatsetel on täheldatud, et pirfenidoon ja/või selle metaboliidid läbivad platsenta, mille tõttu on olemas tõenäosus, et pirfenidoon ja/või selle metaboliidid kogunevad lootevedelikus. Suurte annuste korral (≥ 450 mg/kg ööpäevas) pikenes rottidel östraaltsükkel ja sagenes selle ebaregulaarsus. Suurte

annuste korral (≥ 1000 mg/kg ööpäevas) pikenes rottidel tiinus ja vähenes loote elujõulisus. Imetavatel rottidel tehtud uuringud näitasid, et pirfenidoon ja/või selle metaboliidid erituvad rinnapiima ning võivad seal koguneda.

Standardkatsetes ei ilmnenud märke pirfenidooni mutageensusest või genotoksilisest toimest ja pirfenidoon ei olnud mutageenne ka UV-kiirgusele eksponeerituse korral. UV-kiirgusele eksponeerituse korral oli pirfenidoon hiina hamstri kopsurakkude katsel fotoklastogeneenne.

Merisigadele suu kaudu pirfenidooni manustades ja neid UVA/UVB-kiirgusele eksponeerides täheldati neil fototoksilisust ja ärritust. Fototoksiliste kahjustuste raskust sai minimeerida päiksekaitse kasutamisega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

mikrokristalliline tselluloos
naatriumkroskarmelloos
providoon K30
kolloidne veevaba ränidioksiid
magneesiumstearaat

Tableti kate

polüvinüülalkohol
titaandioksiid (E171)
makrogool 3350
talk
267 mg tablett
kollane raudoksiid (E172)
534 mg tablett
kollane raudoksiid (E172)
punane raudoksiid (E172)
801 mg tablett
punane raudoksiid (E172)
must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudel, mis on suletud lastekindla ja keeratava pakendi rikkumise vastase vahendiga korgiga.

Pakendi suurused

267 mg õhukese polümeerikattega tabletid

1 pudel sisaldab 21 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kaks 21 õhukese polümeerikattega tabletiga pudelit (kokku 42 õhukese polümeerikattega tabletti).

1 pudel sisaldab 42 õhukese polümeerikattega tabletti

1 pudel sisaldab 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kaks 90 õhukese polümeerikattega tabletiga pudelit (kokku 180 õhukese polümeerikattega tabletti)

1 pudel sisaldab 180 õhukese polümeerikattega tabletti.

534 mg õhukese polümeerikattega tabletid

1 pudel sisaldab 21 õhukese polümeerikattega tabletti.

1 pudel sisaldab 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

801 mg õhukese polümeerikattega tabletid

1 pudel sisaldab 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

PVC/Aclar (PCTFE) alumiiniumfooliumist blisterpakendi suurused

267 mg õhukese polümeerikattega tabletid

1 blister, mis sisaldab 21 õhukese polümeerikattega tabletti (kokku 21)

2 blisterit, mis kumbki sisaldab 21 õhukese polümeerikattega tabletti (kokku 42)

4 blisterit, mis kõik sisaldavad 21 õhukese polümeerikattega tabletti (kokku 84)

8 blisterit, mis kõik sisaldavad 21 õhukese polümeerikattega tabletti (kokku 168)

2 nädala ravi alustamise pakend: multipakend, mis sisaldab 63 õhukese polümeerikattega tabletti (1 pakend, mis sisaldab ühte 21 tabletiga blisterit, ja 1 pakend, mis sisaldab kahte 21 tabletiga blisterit)

Jätkupakend: multipakend, mis sisaldab 252 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pakendit, mis kõik sisaldavad nelja 21 tabletiga blisterit)

801 mg õhukese polümeerikattega tabletid

4 blisterit, mis kõik sisaldavad 21 õhukese polümeerikattega tabletti (kokku 84)

Jätkupakend: multipakend, mis sisaldab 252 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pakendit, mis kõik sisaldavad nelja 21 tabletiga blisterit)

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/667/005
EU/1/11/667/006
EU/1/11/667/007
EU/1/11/667/008
EU/1/11/667/009
EU/1/11/667/010
EU/1/11/667/011
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
EU/1/11/667/020
EU/1/11/667/021

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28. veebruar 2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 8. september 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja peab tagama, et ravimi turustamise alguse ajal on kõigile arstidele, kes võivad Esbrieti määrata, antud arsti teabepakett, mis sisaldab järgmist:

- Ravimiteave (ravimi omaduste kokkuvõte)
- Arsti teabeleht (ohutuse kontroll-loend)
- Patsiendi teave (patsiendi infoleht)

Esbrieti ohutuse kontroll-loend peab sisaldama järgmisi põhielemente maksatalitluse ja fotosensitiivsuse kohta:

Maksatalitus

- Esbriet on vastunäidustatud raske maksakahjustuse või lõppstaadiumis maksahaigusega patsientidele.
- Esbrietiga ravi ajal võib seerumi transaminaaside aktiivsus tõusta.
- Maksatalitlust tuleb kontrollida enne Esbrietiga ravi algust ja jälgida regulaarselt selle ajal.
- Hoolikalt on vaja jälgida patsiente, kellel maksaensüümide aktiivsus tõuseb, nende annust tuleb kohandada või ravi katkestada.

Fotosensitiivsus

- Patsientidele tuleb teatada, et Esbrietiga kaasnevad fotosensitiivsusreaktsioonid ja neid tuleb ennetada.
- Patsientidel soovitatakse vältida otsest päikesevalgust (sealhulgas tehiskliku päikesevalgust) või vähendada selles viibimise aega.
- Patsientidele tuleb soovitada kasutada iga päev päikesekaitsekreemi, kanda päikese eest varjavaid riideid ja mitte kasutada muid ravimeid, mis teadaolevalt põhjustavad fotosensitiivsust.

Arsti infoleht peab kutsuma ravimit määravaid arste üles teatama rasketest kõrvalnähtudest ja erihuvi pakkuvatest kliiniliselt olulistest kõrvalnähtudest, sealhulgas järgmistest:

- Fotosensitiivsusreaktsioonid ja nahalööve
- Maksatalitluse ebanormaalsed analüüsitulemused
- Mis tahes muu kliiniliselt oluline kõrvalnäht, millest ravimit määrav arst peab vajalikuks teatada

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP – PUDEL 250 ML

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esbriet 267 mg kõvakapslid

Pirfenidoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab 267 mg pirfenidooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

270 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/667/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Esbriet

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

<Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP – RAVI ALUSTAMISE PAKEND 2 NÄDALAKS (7 x 3 KAPSLIT JA 7 x 6 KAPSLIT)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Esbriet 267 mg kõvakapslid

Pirfenidoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab 267 mg pirfenidooni.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS****Kõvakapsel**

Ravi alustamise pakend

Ravi alustamise pakend 2 nädalaks (63 kapslit):

1. nädal – 21 kapslit (7 blistrit, igas 3 kapslit)
2. nädal – 42 kapslit (7 blistrit, igas 6 kapslit)

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/667/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Esbriet

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

<Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP – SÄILITUSRAVI PAKEND 4 NÄDALAKS 252 KAPSLIGA (14 x 18 KAPSLIT)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esbriet 267 mg kõvakapslid

Pirfenidoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab 267 mg pirfenidooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

Säilitusravi pakend 4 nädalaks 252 kapsliga

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/667/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Esbriet

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

<Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SILT – PUDEL 250 ML

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esbriet 267 mg kõvakapslid

Pirfenidoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab 267 mg pirfenidooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel 270 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTTEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/667/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTRIL

BLISTRID – RAVI ALUSTAMISE PAKEND 2 NÄDALAKS (7 x 3 KAPSLIT JA 7 x 6 KAPSLIT)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esbriet 267 mg kõvakapslid

Pirfenidoon

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Roche Registration GmbH.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

1. nädal, 2. nädal



MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTRIL

BLISTRID – RAVIPAKEND 4 NÄDALAKS 252 KAPSLIGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esbriet 267 mg kõvakapslid

Pirfenidoon

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Roche Registration GmbH.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU



VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Esbriet 267 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pirfenidoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 267 mg pirfenidooni.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

21 tabletti

42 tabletti

90 tabletti

180 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/667/005 21 tabletti
EU/1/11/667/006 42 tabletti (2 x 21)
EU/1/11/667/020 42 tabletti
EU/1/11/667/007 90 tabletti
EU/1/11/667/008 180 tabletti (2 x 90)
EU/1/11/667/021 180 tablets

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

esbriet 267 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esbriet 534 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pirfenidoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 534 mg pirfenidooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

21 tabletti

90 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

esbriet 534 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esbriet 801 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pirfenidoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 801 mg pirfenidooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

90 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/667/011 90 tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

esbriet 801 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP – õhukese polümeerikattega tabletid blistrites

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esbriet 267 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pirfenidoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 267 mg pirfenidooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

1 blister, mis sisaldab 21 õhukese polümeerikattega tabletti (kokku 21)

2 blisterit, mis kumbki sisaldab 21 õhukese polümeerikattega tabletti (kokku 42)

4 blisterit, mis kõik sisaldavad 21 õhukese polümeerikattega tabletti (kokku 84)

8 blisterit, mis kõik sisaldavad 21 õhukese polümeerikattega tabletti (kokku 168)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

esbriet 267 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP – õhukese polümeerikattega tabletid blistrites, multipakend 63 (SH *BLUE BOX*)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esbriet 267 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pirfenidoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 267 mg pirfenidooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Multipakend: 63 õhukese polümeerikattega tabletti (1 pakend, mis sisaldab ühte 21 tabletiga blistrit, ja 1 pakend, mis sisaldab kahte 21 tabletiga blistrit)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

esbriet 267 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP – õhukese polümeerikattega tabletid blistrites, multipakend 252 (SH *BLUE BOX*)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esbriet 267 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pirfenidoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 267 mg pirfenidooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Multipakend, mis sisaldab 252 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pakendit, mis kõik sisaldavad nelja 21 tabletiga blistrit)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

esbriet 267 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP – õhukese polümeerikattega tabletid blistrites

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esbriet 801 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pirfenidoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 801 mg pirfenidooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

4 blistrit, mis kõik sisaldavad 21 õhukese polümeerikattega tabletti (kokku 84)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU / 1/11/667/019 252 tabletti (3x84)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

esbriet 801 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP – õhukese polümeerikattega tabletid blistrites, multipakend 252 (SH BLUE BOX)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esbriet 801 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pirfenidoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 801 mg pirfenidooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Multipakend, mis sisaldab 252 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pakendit, mis kõik sisaldavad nelja 21 tabletiga blistrit)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

esbriet 801 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ETIKETT – MULTIPAKENDITE VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esbriet 267 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pirfenidoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 267 mg pirfenidooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

21 õhukese polümeerikattega tabletti. Multipakendi osa, ei saa müüa eraldi

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

esbriet 267 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ETIKETT – MULTIPAKENDITE VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*’ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esbriet 267 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pirfenidoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 267 mg pirfenidooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

42 õhukese polümeerikattega tabletti. Multipakendi osa, ei saa müüa eraldi

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

esbriet 267 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ETIKETT – MULTIPAKENDITE VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esbriet 267 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pirfenidoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 267 mg pirfenidooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

84 õhukese polümeerikattega tabletti . Multipakendi osa, ei saa müüa eraldi

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

esbriet 267 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ETIKETT – MULTIPAKENDITE VAHEPAKEND (ILMA *BLUE BOX*ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esbriet 801 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pirfenidoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 801 mg pirfenidooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

84 õhukese polümeerikattega tabletti. Multipakendi osa, ei saa müüa eraldi

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

esbriet 801 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ETIKETT – 70 ML PUDEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esbriet 267 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pirfenidoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 267 mg pirfenidooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

21 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Roche Registration GmbH

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/667/005

EU/1/11/667/006

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ETIKETT – 70 ML PUDEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esbriet 267 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pirfenidoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 267 mg pirfenidooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

42 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Roche Registration GmbH

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/667/020

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ETIKETT – 200 ML PUDEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esbriet 267 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pirfenidoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 267 mg pirfenidooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

90 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Roche Registration GmbH

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/667/007

EU/1/11/667/008

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ETIKETT – 200 ML PUDEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esbriet 267 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pirfenidoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 267 mg pirfenidooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

180 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Roche Registration GmbH

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/667/021

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ETIKETT – 70 ML PUDEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esbriet 534 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pirfenidoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 534 mg pirfenidooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

21 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Roche Registration GmbH

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/667/009

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ETIKETT – 200 ML PUDEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esbriet 534 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pirfenidoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 534 mg pirfenidooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

90 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Roche Registration GmbH

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/667/010

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ETIKETT – 200 ML PUDEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esbriet 801 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pirfenidoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 801 mg pirfenidooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

90 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Roche Registration GmbH

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/667/011

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL

BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esbriet 267 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pirfenidoon

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Roche Registration GmbH.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU



ETKNRLP

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL

BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esbriet 801 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pirfenidoon

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Roche Registration GmbH.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU



ETKNRLP

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale
Esbriet 267 mg kõvakapslid
Pirfenidoon

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Esbriet ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Esbrieti kasutamist
3. Kuidas Esbrieti kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Esbrieti säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Esbriet ja milleks seda kasutatakse

Esbriet sisaldab toimeainena pirfenidooni ja seda kasutatakse kerge kuni mõõduka idiopaatilise kopsufibroosi raviks täiskasvanutel.

Idiopaatiline kopsufibroos on haigus, kus kopsukude aja jooksul tursub ja armistub, mille tõttu on raske sügavalt hingata. See raskendab teie kopsude normaalset talitlust. Esbriet aitab kopsude armistumist ja tursumist vähendada ning kergendab hingamist.

2. Mida on vaja teada enne Esbrieti kasutamist

Ärge kasutage Esbrieti

- kui olete pirfenidooni või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on varem esinenud pirfenidooni kasutamisel angioödeemi, sealhulgas sümptomeid nagu näo, huulte ja/või keele turse, millega võivad kaasneda hingamisraskus või vilistav hingamine;
- kui te võtate fluvoksamiini sisaldavaid ravimeid (teatud depressiooni- ja obsessiiv-kompulsiivse häire ravimid);
- kui teil on raske või lõppstaadiumis maksahaigus;
- kui teil on raske või lõppstaadiumis neeruhaigus, mis vajab dialüüsravi.

Kui mis tahes nendest tingimustest kehtib teie kohta, siis ärge võtke Esbrieti. Kui olete ebakindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Esbrieti võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga

- Esbrieti kasutamise ajal võite muutuda otsesele päikesevalgusele tundlikumaks (fotosensitiivsusreaktsioon). Vältige Esbrieti kasutamise ajal otsest päikesevalgust (samuti solaariumivalgust). Kasutage iga päev päikesekaitsekreemi ja katke käsivarred, jalad ning pea, et vähendada kokkupuudet otsese päikesevalgusega (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”).
- Te ei tohi kasutada muid ravimeid, mis muudavad teid päikesevalgusele tundlikumaks, sh tetratsükliinantibootikume (nt doksütsükliini).
- Rääkige arstile, kui teil on probleeme neerudega.
- Rääkige arstile, kui teil on kerged kuni mõõdukad maksahäired.

- Enne Esbrietiga ravi alustamist tuleb teil suitsetamisest loobuda ja ravi ajal ei tohi suitsetada. Sigareti suitsetamine võib Esbrieti toimet nõrgendada.
- Esbriet võib põhjustada peapööritust ja väsimust. Olge hoolikas tegevuste juures, mis nõuavad ärksust ja head koordinatsiooni.
- Esbriet võib põhjustada kehakaalu langust. Arst jälgib ravimi kasutamise ajal teie kehakaalu.

Enne Esbriet-ravi alustamist ning kasutamise ajal tuleb esimese 6 kuu jooksul iga kuu aja tagant ja pärast seda iga 3 kuu tagant vereanalüüsidega kontrollida maksatalitlust. On tähtis, et te teeksite vereanalüüse kogu aja jooksul, mil te Esbrieti kasutate.

Lapsed ja noorukid

Esbrieti ei tohi anda alla 18-aastastele lastele ega noorukitele.

Muud ravimid ja Esbriet

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Eriti oluline on see järgmisi toimeaineid sisaldavate ravimite korral, mis võivad muuta Esbrieti toimet.

Toimeained, mis võivad Esbrieti kõrvaltoimeid tugevdada:

- enoksatsiin (teatud antibiootikum)
- tsiprofloksatsiin (teatud antibiootikum)
- amiodaroon (teatud südameravim)
- propafenoon (teatud südameravim)
- fluvoksamiin (depressiooni ja obsessiiv-kompulsiivse häire ravim)

Toimeained, mis võivad Esbrieti toimet nõrgendada:

- omeprasool (seedehäirete ja gastroösofageaalse reflukshaiguse ravim)
- rifampitsiin (teatud antibiootikum)

Esbriet koos toidu ja joogiga

Ärge jooge selle ravimi kasutamise ajal greibimahla. Greip võib halvendada Esbrieti toimet.

Rasedus ja imetamine

Ettevaatusabinõuna on parem Esbrieti kasutamisest hoiduda, kui olete rase, kavatsete raseduda või arvate end olevat rase, sest võimalikud ohud lootele on teadmata.

Kui te imetate või kavatsete seda teha, pidage enne Esbrieti võtmist nõu oma arsti või apteekriga. Kuna ei ole teada, kas Esbriet eritub rinnapiima ja kui te otsustate last rinnaga toita, räägib arst teiega ravimi kasutamise kasulikkusest ja riskidest imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kui te tunnete ennast pärast Esbrieti võtmist uimase või väsinuna.

3. Kuidas Esbrieti võtta

Ravi Esbrietiga peab alustama ja kontrollima idiopaatilise kopsufibroosi diagnoosimise ja ravi kogemusega eriarst.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tavaliselt võetakse seda ravimit suurenevates annustes järgmisel viisil:

- esimesel 7 päeval võtke 1 kapsel 3 korda ööpäevas koos toiduga (kokku 801 mg ööpäevas)
- 8. kuni 14. päevani võtke 2 kapslit 3 korda ööpäevas koos toiduga (kokku 1602 mg ööpäevas)
- alates 15. päevast (säilitusravi) võtke 3 kapslit 3 korda ööpäevas koos toiduga (kokku 2403 mg ööpäevas)

Esbrieti soovitatav ööpäevane säilitusannus on 3 kapslit kolm korda ööpäevas koos toiduga, kokku 2403 mg ööpäevas.

Neelake kapslid alla tervelt koos lonksu veega, kas söögi ajal või pärast seda, et vähendada selliste kõrvaltoimete nagu iivelduse ja pearingluse riski. Kui sümptomid püsivad, pöörduge oma arsti poole.

Annuse vähendamine kõrvaltoimete tõttu

Arst võib teie annust vähendada, kui teil esinevad kõrvalnähud, nagu kõhuvaevused, nahareaktsioonid päikese- või solaariumivalgusele või maksaensüümide oluline muutus.

Kui te võtate Esbrieti rohkem kui ette nähtud

Kui te olete võtnud ettenähtust rohkem kapsleid, pöörduge kohe arsti või apteekri poole või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda ja võtke oma ravim kaasa.

Kui te unustate Esbrieti võtta

Kui te unustate annuse võtmata, võtke see niipea, kui see teil meelde tuleb. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kahe annuse vahele peab jääma vähemalt 3 tundi. Ärge võtke päeva jooksul määratud ööpäevasest annusest rohkem kapsleid.

Kui te lõpetate Esbrieti võtmise

Teatud olukordades võib arst soovitada, et lõpetaksite Esbrieti võtmise. Kui mis tahes põhjusel peate katkestama Esbrieti võtmise rohkem kui 14 järjestikuseks päevaks, alustab arst teie ravimist 1 kapsliga 3 korda ööpäevas ja suurendab seda järk-järgult 3 kapslini 3 korda ööpäevas.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage Esbrieti võtmine ja pöörduge otsekohe oma arsti poole järgmiste juhtudel:

- Kui teil esinevad näo, huulte ja/või keele turse, hingamisraskus või vilisev hingamine, mis on tõsise allergilise reaktsiooni (angioödeemi) nähud. See on aeg-ajalt esinev kõrvaltoime.
- Kui teie silmad või nahk muutuvad kollaseks või uriin tumedaks, millega võib kaasneda ka nahahihelus, mis on maksafunktsiooni kõrvalekallete nähud. Need on harvaesinevad kõrvaltoimed.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Kui teil tekib mõni kõrvaltoime, rääkige sellest oma arstile.

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- nahareaktsioonid pärast päikese kätte või solaariumisse minekut
- iiveldus
- väsimus
- kõhulahtisus
- seedehäired või maoärritus
- isutus
- peavalu

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):

- kurgu või hingamisteede infektsioonid ja/või sinusiit
- põienakkused
- kehakaalu langus
- unetus
- pearinglus
- unisus

- maitsehäired
- kuumahood
- hingeldus
- köha
- maohäired, näiteks maohappe refluks, oksendamine, gaaside kogunemine, valu ja ebamugavustunne kõhus, kõrvetised, kõhukinnisus ja kõhupuhitus
- vereanalüüs võib näidata maksaensüümide aktiivsuse suurenemist
- nahaprobleemid, näiteks sügelus, punetus, kuivus, lööve
- lihasevalu, liigesevalu
- nõrkustunne või jõuetus
- valu rindkeres
- päikesepõletus

Harv esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000st):

- vereanalüüsid võivad näidata vere valgeliblede vähenemist

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Esbrieti säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudeli etiketil, blisterpakendil ja karbil pärast Kõlblik kuni/EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ravimit tuleb hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Esbriet sisaldab

Toimeaine on pirfenidoon. Iga kapsel sisaldab 267 mg pirfenidooni.

Teised koostisained on järgmised:

- Kapsli sisu: mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, povidoon, magneesiumstearaat.
- Kapslikest: želatiin, titaandioksiid (E171).
- Pruun trükivärv kapslil: šellak, must raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), propüleenglükool, ammooniumhüdrosiid.

Kuidas Esbriet välja näeb ja pakendi sisu

Esbrieti kõvakapslitel (kapslitel) on valge kuni valkjas läbipaistmatu kapslikeha ja valge kuni valkjas läbipaistmatu kapslikaas, millel on pruuniga kiri „PFD 267 mg”. Kapslid sisaldavad valget kuni helekollast pulbrit.

Teie ravim on müügil 2-nädalase ravi alustamise pakendina, 4-nädalase ravipakendina või pudelis.

2-nädalane ravi alustamise pakend sisaldab kokku 63 kapslit. Selles on 7 blisterit, igas 3 kapslit (1. nädalaks 1 kapsel igas pesas) ja 7 blisterit, igas 6 kapslit (2. nädalaks 2 kapslit igas pesas).

4-nädalane ravipakend sisaldab kokku 252 kapslit. Selles on 14 x 2-päevast blisterit, igas 18 kapslit (3 kapslit igas pesas).

2-nädalases ravi alustamise pakendis ja 4-nädalases säilitusravi pakendis on kolm korda päevas annuse võtmise meeles pidamiseks iga blister tähistatud järgmiste sümbolitega:



(päikesetõus; hommikune annus)



(päike; lõunane annus) ja



(kuu; õhtune annus).

Pudelpakend sisaldab 270 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See 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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Pakendi infoleht: teave kasutajale
Esbriet 267 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Esbriet 534 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Esbriet 801 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Pirfenidoon

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Esbriet ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Esbrieti kasutamist
3. Kuidas Esbrieti kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Esbrieti säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Esbriet ja milleks seda kasutatakse

Esbriet sisaldab toimeainena pirfenidooni ja seda kasutatakse kerge kuni mõõduka idiopaatilise kopsufibroosi raviks täiskasvanutel.

Idiopaatiline kopsufibroos on haigus, kus kopsukude aja jooksul tursub ja armistub, mille tõttu on raske sügavalt hingata. See raskendab teie kopsude normaalset talitlust. Esbriet aitab kopsude armistumist ja tursumist vähendada ning kergendab hingamist.

2. Mida on vaja teada enne Esbrieti kasutamist

Ärge kasutage Esbrieti

- kui olete pirfenidooni või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on varem esinenud pirfenidooni kasutamisel angioödeemi, sealhulgas sümptomeid nagu näo, huulte ja/või keele turse, millega võivad kaasneda hingamisraskus või vilistav hingamine;
- kui te võtate fluvoksamiini sisaldavaid ravimeid (teatud depressiooni- ja obsessiiv-kompulsiivse häire ravimid);
- kui teil on raske või lõppstaadiumis maksahaigus;
- kui teil on raske või lõppstaadiumis neeruhaigus, mis vajab dialüüsravi.

Kui mis tahes nendest tingimustest kehtib teie kohta, siis ärge võtke Esbrieti. Kui olete ebakindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Esbrieti võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga

- Esbrieti kasutamise ajal võite muutuda otsesele päikesevalgusele tundlikumaks (fotosensitiivsusreaktsioon). Vältige Esbrieti kasutamise ajal otsest päikesevalgust (samuti solaariumivalgust). Kasutage iga päev päikesekaitsekreemi ja katke käsivarred, jalad ning pea, et vähendada kokkupuudet otsese päikesevalgusega (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”).
- Te ei tohi kasutada muid ravimeid, mis muudavad teid päikesevalgusele tundlikumaks, sh tetratsükliinantibootikume (nt doksütsükliini).
- Rääkige arstile, kui teil on probleeme neerudega.
- Rääkige arstile, kui teil on kerged kuni mõõdukad maksahäired.

- Enne Esbrietiga ravi alustamist tuleb teil suitsetamisest loobuda ja ravi ajal ei tohi suitsetada. Sigareti suitsetamine võib Esbrieti toimet nõrgendada.
- Esbriet võib põhjustada peapööritust ja väsimust. Olge hoolikas tegevuste juures, mis nõuavad ärksust ja head koordineerimist.
- Esbriet võib põhjustada kehakaalu langust. Arst jälgib ravimi kasutamise ajal teie kehakaalu.

Enne Esbriet-ravi alustamist ning kasutamise ajal tuleb esimese 6 kuu jooksul iga kuu aja tagant ja pärast seda iga 3 kuu tagant vereanalüüsiga kontrollida maksatalitlust. On tähtis, et te teeksite vereanalüüse kogu aja jooksul, mil te Esbrieti kasutate.

Lapsed ja noorukid

Esbrieti ei tohi anda alla 18-aastastele lastele ega noorukitele.

Muud ravimid ja Esbriet

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Eriti oluline on see järgmisi toimeaineid sisaldavate ravimite korral, mis võivad muuta Esbrieti toimet.

Toimeained, mis võivad Esbrieti kõrvaltoimeid tugevdada:

- enoksatsiin (teatud antibiootikum)
- tsiprofloksatsiin (teatud antibiootikum)
- amiodaroon (teatud südameravim)
- propafenoon (teatud südameravim)
- fluvoksamiin (depressiooni ja obsessiiv-kompulsiivse häire ravim)

Toimeained, mis võivad Esbrieti toimet nõrgendada:

- omeprasool (seedehäirete ja gastroösofageaalse reflukshaiguse ravim)
- rifampitsiin (teatud antibiootikum)

Esbriet koos toidu ja joogiga

Ärge jooge selle ravimi kasutamise ajal greibimahla. Greip võib halvendada Esbrieti toimet.

Rasedus ja imetamine

Ettevaatusabinõuna on parem Esbrieti kasutamisest hoiduda, kui olete rase, kavatsete raseduda või arvate end olevat rase, sest võimalikud ohud lootele on teadmata.

Kui te imetate või kavatsete seda teha, pidage enne Esbrieti võtmist nõu oma arsti või apteekriga. Kuna ei ole teada, kas Esbriet eritub rinnapiima ja kui te otsustate last rinnaga toita, räägib arst teiega ravimi kasutamise kasulikkusest ja riskidest imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui te tunnete ennast pärast Esbrieti võtmist uimase või väsinuna.

3. Kuidas Esbrieti võtta

Ravi Esbrietiga peab alustama ja kontrollima idiopaatilise kopsufibroosi diagnoosimise ja ravi kogemusega eriarst.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tavaliselt võetakse seda ravimit suurenevates annustes järgmisel viisil:

- esimesel 7 päeval võtke 267 mg annus (1 kollane tablett) 3 korda ööpäevas koos toiduga (kokku 801 mg ööpäevas)
- 8. kuni 14. päevani võtke 534 mg annus (2 kollast tabletti või 1 oranž tablett) 3 korda ööpäevas koos toiduga (kokku 1602 mg ööpäevas)

- alates 15. päevast (säilitusravi) võtke 801 mg annus (3 kollast tabletti või 1 pruun tablett) 3 korda ööpäevas koos toiduga (kokku 2403 mg ööpäevas)

Esbrieti soovitatav ööpäevane säilitusannus on 801 mg (3 kollast tabletti või 1 pruun tablett) kolm korda ööpäevas koos toiduga, kokku 2403 mg ööpäevas.

Neelake tabletid alla tervelt koos veega, kas söögi ajal või pärast seda, et vähendada selliste kõrvaltoimete nagu iivelduse ja pearingluse riski. Kui sümptomid püsivad, pöörduge oma arsti poole.

Annuse vähendamine kõrvaltoimete tõttu

Arst võib teie annust vähendada, kui teil esinevad kõrvalnähud, nagu kõhuvaevused, nahareaktsioonid päikese- või solaariumivalgusele või maksaensüümide oluline muutus.

Kui te võtate Esbrieti rohkem kui ette nähtud

Kui te olete võtnud ettenähtust rohkem tablette, pöörduge kohe arsti või apteekri poole või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda ja võtke oma ravim kaasa.

Kui te unustate Esbrieti võtta

Kui te unustate annuse võtmata, võtke see niipea, kui see teil meelde tuleb. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kahe annuse vahele peab jääma vähemalt 3 tundi. Ärge võtke päeva jooksul määratud ööpäevasest annusest rohkem tablette.

Kui te lõpetate Esbrieti võtmise

Teatud olukordades võib arst soovitada, et lõpetaksite Esbrieti võtmise. Kui mis tahes põhjusel peate katkestama Esbrieti võtmise rohkem kui 14 järjestikuseks päevaks, alustab arst teie ravimist 267 mg annusega 3 korda ööpäevas ja suurendab seda järk-järgult 801 mg annuseni 3 korda ööpäevas.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage Esbrieti võtmine ja pöörduge otsekohe oma arsti poole järgmiste juhtudel:

- Kui teil esinevad näo, huulte ja/või keele turse, hingamisraskus või vilisev hingamine, mis on tõsise allergilise reaktsiooni (angioödeemi) nähud. See on aeg-ajalt esinev kõrvaltoime.
- Kui teie silmad või nahk muutuvad kollaseks või uriin tumedaks, millega võib kaasneda ka nahakihelus, mis on maksafunktsiooni kõrvalekallete nähud. Need on harvaesinevad kõrvaltoimed.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Kui teil tekib mõni kõrvaltoime, rääkige sellest oma arstile.

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- nahareaktsioonid pärast päikese kätte või solaariumisse minekut
- iiveldus
- väsimus
- kõhulahtisus
- seedehäired või maoärritus
- isutus
- peavalu

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):

- kurgu või hingamisteede infektsioonid ja/või sinusiit
- põienakkused
- kehakaalu langus
- unetus

- pearinglus
- unisus
- maitsehäired
- kuumahood
- hingeldus
- köha
- maohäired, näiteks maohappe refluks, oksendamine, gaaside kogunemine, valu ja ebamugavustunne kõhus, kõrvetised, kõhukinnisus ja kõhupuhitus
- vereanalüüs võib näidata maksaensüümide aktiivsuse suurenemist
- nahaprobleemid, näiteks sügelus, punetus, kuivus, lööve
- lihasevalu, liigesevalu
- nõrkustunne või jõuetus
- valu rindkeres
- päikesepõletus

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000st):

- vereanalüüsid võivad näidata vere valgeliblede vähenemist

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Esbrieti säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudeli etiketil, blistril ja karbil pärast Kõlblik kuni/EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Esbriet sisaldab

267 mg tablett

Toimeaine on pirfenidoon. Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 267 mg pirfenidooni. Teised koostisosad on: mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, povidoon K30, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat.

Tableti katte koostisse kuuluvad: polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), makrogool 3350, talk, kollane raudoksiid (E172).

534 mg tablett

Toimeaine on pirfenidoon. Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 534 mg pirfenidooni. Teised koostisosad on: mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, povidoon K30, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat.

Tableti katte koostisse kuuluvad: polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), makrogool 3350, talk, kollane raudoksiid (E172) ja punane raudoksiid (E172).

801 mg tablett

Toimeaine on pirfenidoon. Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 801 mg pirfenidooni. Teised koostisosad on: mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, povidoon K30, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat.

Tableti katte koostisse kuuluvad: polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), makrogool 3350, talk, punane raudoksiid (E172) ja must raudoksiid (E172).

Kuidas Esbriet välja näeb ja pakendi sisu

267 mg tablett

Esbriet 267 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased, ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, millel on pimetrükis kiri „PFD“.

Karbis on üks 21 tabletiga pudel, üks 42 tabletiga pudel, kaks 21 tabletiga pudelit (kokku 42 tabletti), üks 90 tabletiga pudel või kaks 90 tabletiga pudelit (kokku 180 tabletti) või üks 180 tabletiga pudel.

Blisterpakendid sisaldavad 21, 42, 84 või 168 õhukese polümeerikattega tabletti ja multipakendid sisaldavad 63 (2 nädala ravi alustamise pakend 21+42) või 252 (jätkupakend 3x84) õhukese polümeerikattega tabletti.

63 õhukese polümeerikattega 267 mg tabletti sisaldavad blisterid märgistatakse sümbolite ja nädalapäevade lühendatud nimede abil, et meenutada ravimi võtmist kolm korda päevas:



(päikesetõus, hommikune annus)



(päike, lõunane annus) ja



(kuu; õhtune annus).

E T K N R L P

534 mg tablett

Esbriet 534 mg õhukese polümeerikattega tabletid on oranžid, ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, millel on pimetrükis kiri „PFD“.

Karbis on üks 21 tabletiga pudel või üks 90 tabletiga pudel.

801 mg tablett

Esbriet 801 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pruunid, ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, millel on pimetrükis kiri „PFD“.

Karbis on üks 90 tabletiga pudel.

Blisterpakendid sisaldavad 84 õhukese polümeerikattega tabletti ja multipakendid sisaldavad 252 (jätkupakend 3x84) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kolm korda päevas annuse võtmise meeles pidamiseks iga 801 mg blister tähistatud järgmiste sümbolitega ning nädalapäevade lühendatud nimetustega:



(päikesetõus; hommikune annus)



(päike; lõunane annus) ja



(kuu; õhtune annus).

E T K N R L P

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.