

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Esbriet 267 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 267 mg af pírfenidóni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

Hylki úr tveimur hlutum, ógegnsæjum hvítum til beinhvítum botni og ógegnsæju hvítu til beinhvítu loki með áletruninni „PFD 267 mg“ með brúnu bleki, sem inniheldur hvítt til ljósgult duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Esbriet er ætlað til notkunar hjá fullorðnum til meðferðar við vægri til miðlungi alvarlegri sjálfvakinni lungnatrefjun (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðingar með reynslu í greiningu og meðferð á sjálfvakinni lungnatrefjun (IPF) skulu hefja meðferð með Esbriet og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Fullorðnir

Þegar meðferð er hafin skal aðlaga skammtinn smám saman, að ráðlögðum dagsskammti sem er nú hylki á dag, á 14 daga tímabili eins og tilgreint er hér á eftir:

- Dagar 1 til 7: eitt hylki, þrisvar á dag (801 mg/dag)
- Dagar 8 til 14: tvö hylki, þrisvar á dag (1.602 mg/dag)
- Dagar 15 og áfram: þrjú hylki, þrisvar á dag (2.403 mg/dag)

Ráðlagður daglegur viðhaldsskammtur af Esbriet er þrjú 267 mg hylki þrisvar á dag með mat, samtals 2.403 mg/dag.

Skammtar hærrí en 2.403 mg/dag eru ekki ráðlagðir hjá neinum sjúklingum (sjá kafla 4.9).

Sjúklingar sem missa úr meðferð með Esbriet 14 daga í röð skulu byrja meðferð að nýju samkvæmt upphaflega tveggja vikna skammtaaðlögunarferlinu upp í ráðlagðan dagsskammt.

Við meðferðarhlé sem eru styttri en 14 dagar í röð, má hefja meðferð að nýju og halda áfram með ráðlögðum dagsskammti, án skammtaaðlögunar.

Skammtaaðlögun og önnur úhugunarefni tengd öryggi notkunar

Aukaverkanir í meltingarfærum: Sjúklinga sem þola illa meðferðina vegna aukaverkana frá meltingarfærum á að minna á að taka lyfið með mat. Ef einkennin verða viðvarandi má minnka

skammtinn af pírfenidóni niður í 1-2 hylki (267 mg - 534 mg) tvisvar til þrisvar sinnum á dag með mat og auka síðan aftur upp í ráðlagðan dagsskammt ef þolist. Ef einkennin hverfa ekki mætti ráðleggja sjúklingum að gera hlé á meðferð í eina til tvær vikur og leyfa einkennum að ganga til baka.

Ljósnaemisviðbrögð eða útbrot: Sjúklinga sem finna fyrir vægum til miðlungi alvarlegum ljósnaemisviðbrögðum eða útbrotum á að minna á daglega notkun sólvarnar og að forðast útsetningu fyrir sól (sjá kafla 4.4). Skammtinn af pírfenidóni má minnka niður í 3 hylki/dag (1 hylki þrisvar á dag). Ef útbrotin eru enn til staðar eftir 7 daga á að hætta notkun Esbriet í 15 daga og auka skammta síðan smám saman að ráðlögðum dagsskammti á sama hátt og í skammtahækkunarferlinu.

Sjúklingum sem finna fyrir alvarlegum ljósnaemisviðbrögðum eða útbrotum skal ráðlagt að gera hlé á skömmtun og leita læknis (sjá kafla 4.4). Þegar útbrotin hafa gengið til baka má hefja notkun Esbriet að nýju og auka skammtinn upp í ráðlagðan dagsskammt samkvæmt ákvörðun læknisins.

Lifrarstarfsemi: Ef veruleg hækkun verður á alanín- og/eða aspartatamínótransferasa (ALT/AST) með eða án hækkunar á bilírúbíni skal aðlaga skammtinn af pírfenidóni eða gera hlé á meðferð samkvæmt ráðleggingum í kafla 4.4.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum 65 ára og eldri (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum með vægt til miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi (þ.e. Child-Pugh flokkar A og B). Þar sem plasmabéttni pírfenidóns getur hækkað hjá sumum einstaklingum með vægt til miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi skal hins vegar gæta varúðar við meðferð með Esbriet hjá þessum sjúklingum. Ekki ætti að nota Esbriet meðferð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi eða lifrarsjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar þegar Esbriet er notað hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CrCl 30-50 ml/mín.). Ekki skal nota Esbriet hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CrCl < 30 ml/mín.) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þarfnast skilunar (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Börn

Notkun Esbriet á ekki við hjá börnum við ábendingunni sjálfvakinn lungnatrefjun (IPF).

Lyfjagjöf

Esbriet er til inntöku. Hylkin skal gleypa í heilu lagi með vatni og taka með fæðu til að draga úr hugsanlegri ógleði og sundli (sjá kafla 4.8 og 5.2).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Saga um ofnæmisþjúg við notkun pírfenidóns (sjá kafla 4.4),
- Samhliða notkun flúvoxamíns (sjá kafla 4.5),
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi eða lifrarsjúkdómur á lokastigi (sjá kafla 4.2 og 4.4),
- Alvarlega skert nýrnastarfsemi (CrCl < 30 ml/mín.) eða nýrnasjúkdómur á lokastigi sem þarfnast skilunar (sjá kafla 4.2 og 5.2).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Lifrarstarfsemi

Greint hefur verið frá hækkunum á ALT og AST > 3 x eðlileg efri mörk hjá sjúklingum sem fá meðferð með Esbriet. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur þetta verið tengt samhliða hækkun á heildarbilírúbíni í sermi. Gera skal lifrarpróf (ALT; AST og bilírúbín) áður en meðferð með Esbriet er hafin og síðan einu sinni í mánuði fyrstu 6 mánuðina og á 3 mánaða fresti eftir það (sjá kafla 4.8). Ef veruleg hækkun verður á liframínótransferösnum skal aðlaga skammtinn af Esbriet eða hætta meðferð samkvæmt ráðleggingum hér fyrir neðan. Eftirfarandi breytingar á skömmtum geta verið nauðsynlegar meðan á meðferð stendur, hjá sjúklingum með staðfestar hækkningar á ALT, AST eða bilírúbíni.

Ráðleggingar vegna hækkana á ALT/AST

Ef hækkun á amínótransferasa upp í > 3 til ≤ 5 x eðlileg efri mörk kemur fram hjá sjúklingi eftir að meðferð með Esbriet er hafin skal hætta notkun lyfja sem geta ruglað niðurstöður, útiloka aðrar orsakir og hafa nákvæmt eftirlit með sjúklingnum. Ef það er klínískt viðeigandi skal minnka skammtinn af Esbriet eða gera hlé á meðferð. Þegar lifrarpróf hafa náð eðlilegum mörkum má auka skammta af Esbriet aftur upp í ráðlagðan dagsskammt ef hann þolist.

Ef hækkun amínótransferasa upp í ≤ 5 x eðlileg efri mörk kemur fram hjá sjúklingi ásamt einkennum eða of háu bilírúbíni í blóði skal hætta notkun Esbriet og ekki gefa sjúklingnum lyfið aftur.

Ef hækkun amínótransferasa upp í > 5 x eðlileg efri mörk kemur fram hjá sjúklingi skal meðferð með Esbriet hætt og sjúklingnum ekki gefið lyfið aftur.

Skert lifrarstarfsemi

Útsetning fyrir pírfenidóni jókst um 60% hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi (þ.e. Child-Pugh flokk B). Gæta skal varúðar við notkun Esbriet hjá sjúklingum þegar vægt eða miðlungi alvarlega skert lifrarstarfsemi er til staðar (þ.e. Child-Pugh flokkar A og B) vegna hugsanlegrar aukningar á útsetningu fyrir pírfenidóni. Fylgjast skal nákvæmlega með einkennum eiturverkana hjá sjúklingum, sérstaklega ef þeir taka þekktan CYP1A2 hemil samhliða (sjá kafla 4.5 og 5.2). Notkun Esbriet hefur ekki verið rannsökuð hjá einstaklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi og ekki má nota Esbriet hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Ljósæmisviðbrögð og útbrot

Útsetningu fyrir beinu sólarljósi (þ.m.t. sólbekkjum) ætti að forðast eða halda í lágmarki meðan á meðferð með Esbriet stendur. Sjúklingar skulu fá fyrirmæli um að bera á sig sólvörn daglega, vera í fötum sem verja gegn útsetningu fyrir sól og forðast önnur lyf sem vitað er að valda ljósæmi. Sjúklingum skal sagt að greina læknum frá einkennum ljósæmisviðbragða eða útbrotum. Alvarleg ljósæmisviðbrögð eru sjaldgæf. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta eða gera tímabundið hlé á meðferð ef væg til alvarleg ljósæmisviðbrögð eða útbrot koma fram (sjá kafla 4.2).

Ofnæmisbjúgur

Tilkynningar um ofnæmisbjúg (sumar alvarlegar) eins og bólgu í andliti, vörum og/eða tungu, sem geta tengst öndunarerfiðleikum eða önghljóðum, hafa borist í tengslum við notkun á Esbriet eftir markaðssetningu. Því skulu sjúklingar sem fá einkenni ofnæmisbjúgs eftir lyfjagjöf með Esbriet hætta meðferðinni tafarlaust. Beita skal hefðbundnum meðferðum til að meðhöndla sjúklinga með ofnæmisbjúg. Ekki má nota Esbriet hjá sjúklingum með sögu um ofnæmisbjúg vegna notkunar Esbriets (sjá kafla 4.3).

Sundli

Greint hefur verið frá sundli hjá sjúklingum sem taka Esbriet. Því ættu sjúklingar að þekkja viðbrögð sín við þessu lyfi áður en þeir taka þátt í verkefnum sem krefjast andlegrar árvekni eða samhæfingar

(sjá kafla 4.7). Hjá flestum sjúklingum sem fundu fyrir sundli í klínískum rannsóknum var um stakt tilvik að ræða og í flestum tilvikum gekk það til baka á tímabili sem var að miðgildi 22 dagar. Ef sundl hverfur ekki eða versnar getur þurft að aðlaga skammta eða jafnvel hætta notkun Esbriet.

Þreyta

Greint hefur verið frá þreytu hjá sjúklingum sem taka Esbriet. Því ættu sjúklingar að þekkja viðbrögð sín við þessu lyfi áður en þeir taka þátt í verkefnum sem krefjast andlegrar árvekni eða samhæfingar (sjá kafla 4.7).

Þyngdartap

Greint hefur verið frá þyngdartapi hjá sjúklingum sem fá meðferð með Esbriet (sjá kafla 4.8). Læknar skulu fylgjast með þyngd sjúklinga og hvetja til aukinnar hitaeininganeyslu ef þyngdartap er talið hafa klíníska þýðingu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Um 70-80% af pírfenidóni eru umbrotin fyrir tilstilli CYP1A2 en að litlu leyti umbrotin fyrir tilstilli annarra CYP ísóensíma, þ.m.t. CYP2C9, 2C19, 2D6 og 2E1.

Neysla greipaldinsafa tengist hindrun CYP1A2 og hana ætti því að forðast meðan á meðferð með pírfenidóni stendur.

Flúvoxamín og CYP1A2 hemlar

Í 1. stigs rannsókn leiddi samhliða gjöf Esbriet og flúvoxamíns (öflugur CYP1A2 hemils sem hefur hindrandi áhrif á önnur CYP ísóensím [CYP2C9, 2C19 og 2D6]) til þess að útsetning fyrir pírfenidóni fjórfaldaðist hjá þeim sem ekki reyktu.

Ekki má nota Esbriet hjá sjúklingum sem nota flúvoxamín (sjá kafla 4.3). Hætta á notkun flúvoxamíns áður en meðferð með Esbriet er hafin og forðast hana á meðan meðferð með Esbriet stendur vegna minni úthreinsunar pírfenidóns. Aðrar meðferðir sem hindra bæði CYP1A2 og eitt eða fleiri CYP ísóensím sem taka þátt í umbrotum pírfenidóns (t.d. CYP2C9, 2C19 og 2D6) skal forðast meðan á meðferð með pírfenidóni stendur.

Framreikningar *in vitro* og *in vivo* benda til þess að öflugir og sérhæfðir CYP1A2 hemlar (t.d. enoxacín) geti hugsanlega aukið útsetninguna fyrir pírfenidóni u.þ.b. 2-falt til 4-falt. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun Esbriet og öflugur, sérhæfðs CYP1A2 hemils skal minnka skammtinn af pírfenidóni niður í 801 mg daglega (eitt hylki, þrisvar á dag). Fylgjast skal náið með sjúklingum með tilliti til aukaverkana sem tengjast meðferð með Esbriet. Stöðvið meðferð með Esbriet ef nauðsyn krefur (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Samhliða gjöf Esbriet og 750 mg af cíprófloxacín (miðlungi öflugur CYP1A2 hemill) jók útsetningu fyrir pírfenidóni um 81%. Ef ekki er hægt að komast hjá skammtagjöf cíprófloxacíns sem nemur 750 mg tvisvar sinnum á dag skal minnka skammtinn af pírfenidóni í 1602 mg á dag (tvö hylki, þrisvar á dag). Nota skal Esbriet með varúð þegar cíprófloxacín er notað við skammta sem nema 250 mg eða 500 mg einu sinni eða tvisvar sinnum á dag.

Gæta skal varúðar við notkun Esbriet hjá sjúklingum sem eru í meðferð með öðrum miðlungi öflugum CYP1A2 hemlum (t.d. amíódaróni, própafenóni).

Einnig skal gæta sérstakrar varúðar ef verið er að nota CYP1A2 hemla samhliða öflugum hemlum eins eða fleiri CYP ísóensíma sem taka þátt í umbrotum pírfenidóns, svo sem CYP2C9 (t.d. amíódarón, flúkónazól), 2C19 (t.d. klóramfenikól og 2D6 (t.d. flúoxetín, paroxetín).

Sígarettureykingar og CYP1A2 örvar

1. stigs rannsókn á milliverkunum lagði mat á áhrif sígarettureykinga (CYP1A2 örvun) á lyfjahvörf pírfenidóns. Útsetning fyrir pírfenidóni hjá reykingamönnum var 50% af því sem kom fram hjá þeim sem ekki reyktu. Reykingar geta örvað framleiðslu lifrarensíma og þannig aukið úthreinsun lyfsins og minnkað útsetningu. Samhliða notkun öflugra CYP1A2 örva, þ.m.t. reykingar, ætti að forðast meðan á meðferð með Esbriet stendur vegna sambandsins sem kom fram á milli sígarettureykinga og hæfni þeirra til að örva CYP1A2. Hvetja ætti sjúklinga til að hætta notkun öflugra CYP1A2 örva og að hætta að reykja áður en meðferð með pírfenidóni er hafin og meðan á henni stendur.

Ef um miðlungi öflugra CYP1A2 örva er að ræða (t.d. ómeprazol) getur samhliða notkun fræðilega valdið lækkun á þéttni pírfenidóns í plasma.

Samhliða gjöf lyfja sem hafa áhrif bæði sem öflugir CYP1A2 örvar og örvar annarra CYP ísóensíma sem taka þátt í umbrotum pírfenidóns (t.d. rífampicín) getur valdið marktækri lækkun á þéttni pírfenidóns í plasma. Þessi lyf ætti ávallt að forðast ef unnt er.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Esbriet á meðgöngu.

Hjá dýrum kemur fram flutningur á pírfenidóni og/eða umbrotsefnum þess um fylgju og því er hugsanlegt að pírfenidón og/eða umbrotsefni þess safnist upp í legvatni.

Við háa skammta (≥ 1.000 mg/kg/dag) dróst meðgangan á langinn og lífslíkur fóstura minnkuðu hjá rottum.

Til öryggis ætti að forðast notkun Esbriet á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort pírfenidón eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Upplýsingar um lyfjahvörf hjá dýrum hafa sýnt útskilnað pírfenidóns og/eða umbrotsefna þess yfir í mjólk og því er hugsanlegt að pírfenidón og/eða umbrotsefni þess safnist upp í mjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir ungabörn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Esbriet.

Frjósemi

Ekki komu fram neinar aukaverkanir á frjósemi í forklínískum rannsóknum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Esbriet getur valdið sundli og þreytu, sem getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla og því eiga sjúklingar að gæta varúðar við akstur og stjórnun véla ef slík einkenni koma fram.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í klínískum rannsóknum á Esbriet með skammti sem var 2.403 mg/dag í samanburði við lyfleysu voru, í þessari röð, ógleði (32,4% samanborið við 12,2%), útbrot (26,2% samanborið við 7,7%), niðurgangur (18,8% samanborið við 14,4%), þreyta (18,5% samanborið við 10,4%), meltingartruflanir (16,1% samanborið við 5,0%), lystarleysi (11,4%

samanborið við 3,5%), höfuðverkur (10,1% samanborið við 7,7%) og ljósnæmisviðbrögð (9,3% samanborið við 1,1%).

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggi Esbriet hefur verið metið í klínískum rannsóknum sem 1.650 sjálfboðaliðar og sjúklingar tóku þátt í. Yfir 170 sjúklingar hafa verið rannsakaðir í opnum rannsóknum í meira en fimm ár og sumir í allt að tíu ár.

Tafla 1 sýnir aukaverkanir sem greint var frá í tíðni sem var $\geq 2\%$ hjá 623 sjúklingum sem fengu Esbriet í ráðlögðum skammti, 2.403 mg/dag í sameiginlegri greiningu á þremur mikilvægum 3. stigs rannsóknum. Aukaverkanir sem lýst hefur verið eftir markaðssetningu eru einnig settar fram í töflu 1. Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt líffæraflokkum og tíðni [Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)], innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1 Aukaverkanir samkvæmt flokkun eftir líffærum og MeDRA tíðniflokkun	
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Algengar	Sýkingar í efri hluta öndunarfæra; þvagfærasýkingar
Blóð og eitlar	
Mjög sjaldgæfar	Kyrningahrap ¹
Ónæmiskerfi	
Sjaldgæfar	Ofnæmisbjúgur ¹
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar	Lystarleysi
Algengar	Þyngdartap; minnkuð matarlyst
Geðræn vandamál	
Algengar	Svefnleysi
Taugakerfi	
Mjög algengar	Höfuðverkur
Algengar	Sundl; svefnrungi; bragðskynstruflanir; svefnhöfgi
Æðar	
Algengar	Hitasteypur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Algengar	Mæði; hósti; hósti með uppgangi
Meltingarfæri	
Mjög algengar	Meltingartruflanir; ógleði; niðurgangur
Algengar	Bakflæðissjúkdómur; uppköst; þaninn kviður; óþægindi í kvið; kviðverkur; verkur ofarlega í kvið; óþægindi í maga; magabólga; hægðatregða; vindgangur
Lifur og gall	
Algengar	Hækkun ALT; hækkun AST; hækkun gammaglútamýltransferasa
Mjög sjaldgæfar	Hækkun á heildarbilírúbíni í sermi samhliða hækkunum á ALT og AST ¹
Húð og undirhúð	
Mjög algengar	Ljósnaemisviðbrögð; útbrot
Algengar	Kláði; roðapot; þurr húð; roðapotsútbrot; dröfnútbrot; útbrot með kláða
Stoðkerfi og stoðvefur	
Algengar	Vöðvaverkur; liðverkur
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar	Þreyta
Algengar	Máttleysi; brjóstverkur annar en hjartaverkur
Áverkar og eitranir	
Algengar	Sólbruni

1. Staðfest við eftirlit með lyfjagát eftir markaðssetningu

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Klínísk reynsla af ofskömmun er takmörkuð. Endurteknir skammtar af pírfenidóni, allt að 4.806 mg heildarskammti á dag, voru gefnir sem sex 267 mg hylki þrisvar á dag heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum á 12 daga skammtahækkunartímabili. Aukaverkanir voru vægar, skammvinnar og í samræmi við þær aukaverkanir sem oftast er greint frá í tengslum við pírfenidón.

Ef grunur leikur á ofskömmun skal veita stuðningsmeðferð, þ.m.t. eftirlit með lífsmörkum og nákvæmt eftirlit með klínísku ástandi sjúklingsins.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, önnur ónæmisbælandi lyf, ATC flokkur: L04AX05.

Verkunarháttur pírfenidóns er ekki að fullu þekktur. Upplýsingar sem liggja fyrir benda þó til að pírfenidón hafi eiginleika er vinni bæði gegn trefjamyndun og bólgum í ýmsum *in vitro* kerfum og dýralíkönunum fyrir bandvefssjúkdóma í lungum (bandvefssjúkdóma af völdum bleómýcíns og ígræðslu).

Sjálfvakinn lungnatrefjun (IPF) er langvinnur bandvefs- og bólgusjúkdómur í lungum sem verður fyrir áhrifum af nýmyndun og losun for-bólguónæmisboðefna, þ.m.t. TNF- α (tumour necrosis factor-alpha) og IL-1 β (interleukin-1-beta) og pírfenidón hefur reynst draga úr uppsöfnun bólgufrumna sem svörun við ýmsum tegundum áreita.

Pírfenidón dregur úr fjölgun bandvefskímfrumna, framleiðslu próteina og ónæmisboðefna (cytokynes) er tengjast trefjun og eykur nýmyndun og uppsöfnun utanfrumuefnis sem svörun við vaxtarþáttum ónæmisboðefna svo sem TGF- β (transforming growth factor-beta) og PDGF (platelet-derived growth factor).

Klínísk verkun

Klínísk verkun Esbriet hefur verið rannsökuð í fjórum fjölsetra, slembuðum, tvíblindum 3. stigs rannsóknum, með samanburði við lyfleysu, hjá sjúklingum með sjálfvakta lungnatrefjun (IPF). Þrjár 3. stigs rannsóknanna (PIPF-004, PIPF-006 og PIPF-016) voru alþjóðlegar og ein (SP3) var gerð í Japan.

PIPF-004 og PIPF-006 báru saman meðferð með Esbriet 2.403 mg/dag og lyfleysu. Hönnun rannsóknanna var næstum eins, með fáum undantekningum, þ.m.t. hópur sem fékk millistærð af skammti (1.197 mg/dag) í PIPF-004. Í báðum rannsóknum var meðferð gefin þrisvar á dag í að lágmarki 72 vikur. Meginendapunktur í báðum rannsóknum var breyting frá grunnildi að viku 72 í áætluðu frámáli (Forced Vital Capacity, FVC).

Í rannsókninni PIPF-004 var skerðing á hlutfalli áætlaðs FVC frá grunnildi í viku 72 í meðferð verulega minnkuð hjá sjúklingum sem fengu Esbriet (N=174) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (N=174; $p=0,001$, rank ANCOVA). Meðferð með Esbriet dró einnig verulega úr skerðingu á hlutfalli áætlaðs FVC frá grunnildi í vikum 24 ($p=0,014$), 36 ($p<0,001$), 48 ($p<0,001$) og 60 ($p<0,001$). Í viku 72 kom fram skerðing frá grunnildi á hlutfalli áætlaðs FVC $\geq 10\%$ (þröskuldsgildi sem vísar til hættu á dauðsföllum vegna sjálfvakinnar lungnatrefjunar (IPF)) hjá 20% sjúklinga sem fengu Esbriet samanborið við 35% hjá þeim sem fengu lyfleysu (Tafla 2).

Tafla 2 Flokkun breytinga frá grunnildi að viku 72 á hlutfalli áætlaðs FVC í rannsókninni PIPF-004		
	Pírfenidón 2403 mg/dag (N = 174)	Lyfleysa (N = 174)
Skerðing $\geq 10\%$ eða dauðsfall eða lungnaígræðsla	35 (20%)	60 (34%)
Skerðing minni en 10%	97 (56%)	90 (52%)
Engin skerðing (breyting FVC $>0\%$)	42 (24%)	24 (14%)

Þó enginn munur hafi verið á milli sjúklinga sem fengu Esbriet og sjúklinga sem fengu lyfleysu varðandi breytingu frá grunnildi að viku 72 í vegalengd sem var gengin á sex mínútna gönguprófi (6MWT) samkvæmt fyrirfram skilgreindri aðferð (rank ANCOVA), í sértækri (*ad hoc*) greiningu, reyndist skerðing hjá 37% sjúklinga sem fengu Esbriet vera ≥ 50 m í 6MWT vegalengd, samanborið við 47% sjúklinga sem fengu lyfleysu í PIPF-004.

Í PIPF-006 rannsókninni dró meðferð með Esbriet (N=171) ekki úr skerðingu á hlutfalli áætlaðs FVC frá grunnildi í viku 72 samanborið við lyfleysu (N=173; $p=0,501$). Meðferð með Esbriet dró hins vegar úr skerðingu á hlutfalli áætlaðs FVC frá grunnildi í viku 24 ($p<0,001$), 36 ($p=0,011$) og 48 ($p=0,005$). Í viku 72 kom fram $\geq 10\%$ skerðing á FVC hjá 23% sjúklinga sem fengu Esbriet og 27% þeirra sem fengu lyfleysu (Tafla 3).

Tafla 3 Flokkun breytinga frá grunnildi að viku 72 á hlutfalli áætlaðs FVC í rannsókninni PIPF-006		
	Pírfenidón 2403 mg/dag (N = 171)	Lyfleysa (N = 173)
Skerðing $\geq 10\%$ eða dauðsfall eða lungnaígræðsla	39 (23%)	46 (27%)
Skerðing minni en 10%	88 (52%)	89 (51%)
Engin skerðing (breyting FVC $>0\%$)	44 (26%)	38 (22%)

Skerðingin á 6MWT vegalengd frá grunnildi að viku 72 var marktækt minni í rannsókn PIPF-006 ($p<0,001$, rank ANCOVA) samanborið við lyfleysu. Auk þess reyndist skerðing í sértækri (*ad hoc*) greiningu hjá 33% sjúklinga sem fengu Esbriet vera ≥ 50 m á 6MWT lengd, samanborið við 47% sjúklinga sem fengu lyfleysu í PIPF-006.

Í safngreiningu á lifun í PIPF-004 og PIPF-006 var dánartíðni í hópnum sem fékk Esbriet 2.403 mg/dag 7,8%, samanborið við 9,8% hjá lyfleysu (HR 0,77 [95% CI, 0,47-1,28]).

PIPF-016 bar saman meðferð með Esbriet 2.403 mg/sólarhring við lyfleysu. Meðferð var gefin þrisvar á dag í 52 vikur. Meginendapunkturinn var breytingin frá grunnildi að viku 52 á hlutfalli áætlaðs FVC. Hjá samtals 555 sjúklingum var miðgildi grunnildis í hlutfalli áætlaðs FVC og %DL_{CO} 68% (á bilinu: 48–91%) og 42% (á bilinu: 27–170%), í þeirri röð. Hjá 2% sjúklinga var hlutfall áætlaðs FVC undir 50% og hjá 21% sjúklinga var hlutfall áætlaðs DL_{CO} undir 35% við grunnildi.

Í rannsókn PIPF-016 var skerðingin frá grunnildi á hlutfalli áætlaðs FVC í meðferðarviku 52 marktækt minni hjá sjúklingum sem fengu Esbriet (N=278) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (N=277, $p<0,000001$, rank ANCOVA). Meðferð með Esbriet minnkaði einnig marktækt skerðingu frá grunnildi á hlutfalli áætlaðs FVC í viku 13 ($p<0,000001$), 26 ($p<0,000001$) og 39 ($p=0,000002$). Á 52. viku kom fram skerðing frá grunnildi á hlutfalli áætlaðs FVC $\geq 10\%$ eða dauðsföllum hjá 17% af sjúklingum sem fengu Esbriet samanborið við 32% sem fengu lyfleysu (tafla 4).

Tafla 4 Flokkun breytinga frá grunnildi að viku 52 á hlutfalli áætlaðs FVC í rannsókninni PIPF-016		
	Pírfenidón 2403 mg/dag (N = 278)	Lyfleysa (N = 277)
Skerðing $\geq 10\%$ eða dauðsfall	46 (17%)	88 (32%)
Skerðing minni en 10%	169 (61%)	162 (58%)
Engin skerðing (breyting FVC $>0\%$)	63 (23%)	27 (10%)

Skerðingin á 6MWT vegalengd frá grunnildi að viku 52 var marktækt minni í rannsókn PIPF-016 ($p=0,036$, rank ANCOVA) hjá sjúklingum sem fengu Esbriet samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu; skerðing hjá 26% sjúklinga sem fengu Esbriet reyndist vera ≥ 50 m á 6MWT vegalengd, samanborið við 36% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Í fyrirfram skilgreindri safngreiningu á dánartíðni í rannsóknum PIPF-016, PIPF-004 og PIPF-006 í 12. mánuði var dánartíðni af öllum orsökum marktækt lægri hjá hópnum sem fékk Esbriet 2.403 mg/sólarhring (3,5%, 22 af 623 sjúklingum) samanborið við lyfleysu (6,7%, 42 af 624 sjúklingum), sem leiðir til 48% lækkunar á hættu á dauðsföllum af öllum orsökum á fyrstu 12 mánuðunum (HR 0,52 [95% CI, 0,31-0,87], $p=0,0107$, log-rank próf).

Rannsóknin (SP3) hjá japönskum sjúklingum bar saman pírfenidón 1.800 mg/dag (sambærilegt við 2.403 mg/dag í bandarískum og evrópskum þýðum PIPF-004/006 þegar tekið hefur verið tillit til þyngdar) og lyfleysu (annars vegar $N=110$, hins vegar $N=109$). Meðferð með pírfenidón dró marktækt úr meðalskerðingu á lungnarymd (vital capacity, VC) í viku 52 (meginendapunkti) samanborið við lyfleysu ($-0,09 \pm 0,02$ l samanborið við $-0,16 \pm 0,02$ l, $p=0,042$).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Esbriet hjá öllum undirhópum barna við sjálfvakinni lungnatrefjun (IPF) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Gjöf Esbriet hylkja með mat veldur mikilli skerðingu á C_{max} (um 50%) og minni áhrifum á AUC, samanborið við gjöf á fastandi maga. Eftir gjöf á stökum 801 mg skammti til inntöku hjá heilbrigðum eldri fullorðnum sjálfboðaliðum (50-66 ára) eftir máltíð hægði á hraða frásogs pírfenidóns, meðan AUC eftir máltíð var u.þ.b. 80-85% af AUC sem kom fram við töku á fastandi maga. Við töku lyfsins á fastandi maga var sýnt fram á jafngildi (bioequivalence) milli 801 mg töflu og þriggja 267 mg hylkja. Eftir neyslu matar náði 801 mg taflan viðmiðum fyrir jafngildi við hylkin á grundvelli mælinga á AUC, en 90% öryggismörk fyrir C_{max} (108,26% - 125,60%) fóru lítilla yfir efri mörk venjulegra jafngildismarka (90% öryggismörk: 80,00% - 125,00%). Áhrif fæðu á AUC fyrir pírfenidón eftir inntöku voru eins fyrir töflu og hylki. Í samanburði við inntöku á fastandi maga minnkaði C_{max} fyrir pírfenidón við inntöku beggja lyfjaforma með mat, og minnkaði C_{max} heldur minna þegar Esbriet töflu voru teknar (um 40%) en þegar Esbriet hylki voru tekin (um 50%). Lægri tíðni aukaverkana (ógleði og sundls) kom fram við töku eftir máltíð samanborið við fastandi hópinn. Því er mælt með að Esbriet sé gefið með mat til að lækka tíðni ógleði og sundls.

Nýting pírfenidóns hefur ekki verið ákvörðuð hjá mönnum.

Dreifing

Pírfenidón binst próteinum í plasma hjá mönnum, einkum albúmíni í sermi. Meðal heildarbinding var á bilinu 50% til 58% við þétni sem kom fram í klínískum rannsóknum (1 til 100 míkrog/ml). Áætlað

meðaldreifingarrúmmál við jafnvægi eftir inntöku er u.þ.b. 70 l, sem bendir til að dreifing pírfenidóns um vefi sé hófleg.

Umbrot

Um 70-80% af pírfenidóni eru umbrotin fyrir tilstilli CYP1A2 en að litlu leyti umbrotin fyrir tilstilli annarra CYP ísóensíma, þ.m.t. CYP2C9, 2C19, 2D6 og 2E1. *In vitro* gögn benda til einhverrar lyfjafraðilegrar virkni meginumbrotsefnisins (5-karboxý-pírfenidóns) við þéttni yfir hámarksþéttni í plasma hjá sjúklingum með sjálfvakta lungnatrefjun (IPF). Þetta getur haft klíníska þýðingu hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi, þar sem útsetning fyrir 5-karboxý-pírfenidóni í plasma er aukin.

Brotthvarf

Úthreinsun pírfenidóns eftir inntöku virðist geta mettast að hluta. Í fjölskammta rannsókn á skammtabili, hjá heilbrigðum eldri fullorðnum sem fegnu skammta á bilinu frá 267 mg til 1.335 mg þrisvar á dag, skertist meðalúthreinsun um u.þ.b. 25% við skammta yfir 801 mg þrisvar á dag. Eftir gjöf stakra skammta af pírfenidóni hjá heilbrigðum eldri fullorðnum var áætlaður meðal lokahelmingunartími brotthvarfs um 2,4 klst. U.þ.b. 80% af skammti af pírfenidóni eru skilin út í þvagi innan 24 klst. frá inntöku. Meginhluti pírfenidóns er skilinn út sem 5-karboxý-pírfenidón umbrotsefnið (> 95% af því sem endurheimtist) og innan við 1% pírfenidóns er skilið út óbreytt í þvagi.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf pírfenidóns og 5-karboxý-pírfenidón umbrotsefnisins voru borin saman hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokki B) og hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Niðurstöður sýndu að útsetning fyrir pírfenidóni hækkaði að meðaltali um 60% eftir stakan 801 mg skammt af pírfenidóni (3 x 267 mg hylki) hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar við notkun pírfenidóns hjá sjúklingum með væga til miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi og fylgjast skal nákvæmlega með einkennum eiturverkana hjá sjúklingum, sérstaklega ef þeir taka þekktan CYP1A2 hemil samhliða (sjá kafla 4.2 og 4.4). Esbriet má ekki nota hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi eða lifrarsjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.2 og 4.3).

Skert nýrnastarfsemi

Enginn munur á lyfjahvörfum pírfenidóns, af klínískri þýðingu, kom fram hjá einstaklingum með væga til alvarlega skerta nýrnastarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Óbreytt efnið er umbrotið aðallega í 5-karboxý-pírfenidón. Meðalgildi (SD) $AUC_{0-\infty}$ fyrir 5-karboxý-pírfenidón var marktækt hærra hjá hópum einstaklinga með miðlungi alvarlega ($p = 0,009$) og alvarlega ($p < 0,0001$) skerta nýrnastarfsemi heldur en hjá hópi einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi; 100 (26,3) mg•klst./l og 168 (67,4) mg•klst./l borið saman við 28,7 (4,99) mg•klst./l, talið í sömu röð.

Nýrnastarfsemi	Tölfræðibreytur	AUC _{0-∞} (mg•klst./l)	
		pírfenidón	5-karboxý-pírfenidón
Eðlileg n=6	Meðaltal (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Miðgildi (25.-75. prósentumörk)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Vægt skert n=6	Meðaltal (SD)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	Miðgildi (25.-75. prósentumörk)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Miðlungi alvarlega skert n=6	Meðaltal (SD)	63,5 (19,5)	100 (26,3)
	Miðgildi (25.-75. prósentumörk)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Alvarlega skert n=6	Meðaltal (SD)	46,7 (10,9)	168 (67,4)
	Miðgildi (25.-75. prósentumörk)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

AUC_{0-∞} = flatarmál undir ferli frá tímanum núll til óendanlegs.

^a p-gildi borið saman við Eðlileg = 1,00 (paraður samanburður með aðferð Bonferroni)

^b p-gildi borið saman við Eðlileg = 0,009 (paraður samanburður með aðferð Bonferroni)

^c p-gildi borið saman við Eðlileg < 0,0001 (paraður samanburður með aðferð Bonferroni)

Útsetning fyrir 5-karboxý-pírfenidóni er aukin 3,5-falt eða meira hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Ekki er hægt að útiloka að umbrotsefnið hafi lyfhrif sem skipta máli klínískt hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi sem fá pírfenidón. Gæta skal varúðar við notkun pírfenidóns hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi. Ekki má nota pírfenidón hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (CrCl < 30 ml/mín.) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þarfnast skilunar (sjá kafla 4.2 og 4.3).

Þýðisgreining á lyfjahvörfum úr 4 rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum eða einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi og einni rannsókn hjá sjúklingum með sjálfvakta lungnatrefjun (IPF) sýndi engin klínískt mikilvæg áhrif tengd aldri, kyni eða líkamsstærð á lyfjahvörf pírfenidóns.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðafni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta kom fram aukning á lifrarþyngd hjá músum, rottum og hundum; þessu fylgdi oft ofvöxtur í miðlifrarblaði (hepatic centrilobular hypertrophy). Þetta sást ganga til baka eftir að meðferð var hætt. Aukin tíðni lifraræxla kom fram við rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum og músum. Þessar niðurstöður í lifur tengjast örvun ensíma úr lifrarfrymisögnum, áhrif sem ekki hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá Esbriet. Þessar niðurstöður eru ekki taldar hafa þýðingu fyrir menn.

Tölfræðilega marktæk fjölgun æxla í legi kom fram hjá kvenrottum sem fengu 1.500 mg/kg/dag, 37-faldan skammt handa mönnum 2.403 mg/dag. Niðurstöður rannsókna á verkunarháttum benda til að framkoma æxla í legi tengist sennilega langvinnu dópamínmiðluðu ójafnvægi á kynhormónum sem tengist tegundarsértækum verkunarhætti í innkirtlum hjá rottum sem ekki er til staðar hjá mönnum.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun sýndu ekki fram á neinar aukaverkanir á frjósemi karl- eða kvendýra eða þroska unga eftir fæðingu hjá rottum og engar vísbendingar voru um vansköpunarvaldandi áhrif hjá rottum (1.000 mg/kg/dag) eða kanínum (300 mg/kg/dag). Hjá dýrum kemur flutningur pírfenidóns og/eða umbrotsefna þess um fylgju fram og því er hugsanlegt að pírfenidón og/eða umbrotsefni þess safnist upp í legvatni. Við háa skammta (≥ 450 mg/kg/dag) lengdist tímgunarhringur hjá rottum og tíðni óreglulegra hringja jókst. Við háa skammta (≥ 1.000 mg/kg/dag) lengdist meðgöngutíminn hjá rottum og dró úr lífslíkum fóstura. Rannsóknir á

mjólkandi rottum benda til að þírfernidón og/eða umbrotsefni þess séu skilin út í mjólk ásamt mögulegri uppsöfnun þírfernidóns og/eða umbrotsefna þess í mjólk.

Engar vísbendingar komu fram um að þírfernidón hefði stökkbreytandi áhrif eða eiturvekanir á erfðaeefni í hefðbundnum samstæðum prófa og við prófun við útsetningu fyrir útfjólubláu ljósi olli það ekki stökkbreytingum. Þírfernidón reyndist jákvætt í ljósnæmislitningasundrunarprófi (photoclastogenic assay) á lungnafrumum úr kínaverskum hömstrum þegar það var prófað við útsetningu fyrir útfjólubláu ljósi.

Ljósnæmisviðbrögð og erting komu fram hjá naggrísu eftir inntöku þírfernidóns og við útsetningu fyrir UVA/UVB ljósi. Dregið var úr alvarleika sára af völdum ljósnæmis með notkun sólvagnar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Örkristallaður sellulósi
Natríumkroskarmellósi
Póvídón
Magnesíumsterat

Hylkið sjálft

Títantvíoxíð (E171)
Gelatín

Prentblek

Brúnt S-1-16530 eða 03A2 blek sem inniheldur:
Gljálakk
Svart járnnoxíð (E172)
Rautt járnnoxíð (E172)
Gult járnnoxíð (E172)
Própýlenglýkól
Ammóníumhýdroxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár fyrir þynnupakkningar.
3 ár fyrir flöskur.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pakkningastærðir

2 vikna upphafspakkning

7 x PVC/PE/PCTFE álþynnustrimlar sem hver um sig inniheldur 3 hylki (fyrir skömmun í viku 1), pakkað ásamt 7 x PVC/PE/PCTFE álþynnustrimlum sem hver um sig inniheldur 6 hylki (fyrir skömmun í viku 2). Hver pakki inniheldur samtals 63 hylki.

4 vikna viðhaldspakkning

14 x PVC/PE/PCTFE álþynnustrimlar sem hver um sig inniheldur 18 hylki (2 daga birgðir). Það eru 14 x 18 hylki í PVC/PE/PCTFE rifgötuðum álþynnustrimlum eða samtals 252 hylki í hverri pakkningu.

250 ml hvítt HDPE glas með loki með barnaöryggi sem inniheldur 270 hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/667/001

EU/1/11/667/002

EU/1/11/667/003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. febrúar 2011

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 8. september 2015

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

Esbriet 267 mg filmuhúðaðar töflur
Esbriet 534 mg filmuhúðaðar töflur
Esbriet 801 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 267 mg af pírfenidóni.
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 534 mg af pírfenidóni.
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 801 mg af pírfenidóni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Esbriet 267 mg filmuhúðaðar töflur eru gular, sporöskjulaga, u.þ.b. 1,3 x 0,6 cm tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með ígreypu „PFD“.
Esbriet 534 mg filmuhúðaðar töflur eru appelsínugular, sporöskjulaga, u.þ.b. 1,6 x 0,8 cm tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með ígreypu „PFD“.
Esbriet 801 mg filmuhúðaðar töflur eru brúnar, sporöskjulaga, u.þ.b. 2 x 0,9 cm tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með ígreypu „PFD“.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Esbriet er ætlað til notkunar hjá fullorðnum til meðferðar við vægri til miðlungi alvarlegri sjálfvakinni lungnatrefjun (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðingar með reynslu í greiningu og meðferð á sjálfvakinni lungnatrefjun (IPF) skulu hefja meðferð með Esbriet og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Fullorðnir

Þegar meðferð er hafin skal aðlaga skammtinn smám saman, að ráðlögðum dagsskammti sem er 2.403 mg/dag, á 14 daga tímabili eins og tilgreint er hér á eftir:

- Dagar 1 til 7: 267 mg skammtur, gefinn þrisvar sinnum á dag (801 mg/dag)
- Dagar 8 til 14: 534 mg skammtur, gefinn þrisvar sinnum á dag (1.602 mg/dag)
- Dagar 15 og áfram: 801 mg skammtur, gefinn þrisvar sinnum á dag (2.403 mg/dag)

Ráðlagður daglegur viðhaldsskammtur af Esbriet er 801 mg þrisvar sinnum á dag með mat, samtals 2.403 mg/dag.

Skammtar hærri en 2.403 mg/dag eru ekki ráðlagðir hjá neinum sjúklingum (sjá kafla 4.9).

Sjúklingar sem missa úr meðferð með Esbriet 14 daga í röð skulu byrja meðferð að nýju samkvæmt upphaflega tveggja vikna skammtaaðlögunarferlinu upp í ráðlagðan dagsskammt.

Við meðferðarhlé sem eru styttri en 14 dagar í röð, má hefja meðferð að nýju og halda áfram með ráðlögðum dagsskammti, án skammtaaðlögunar.

Skammtaaðlögun og önnur úhugunarefni tengd öryggi notkunar

Aukaverkanir í meltingarfærum: Sjúklinga sem þola illa meðferðina vegna aukaverkana frá meltingarfærum á að minna á að taka lyfið með mat. Ef einkennin verða viðvarandi má minnka skammtinn af pírfenidóni niður í 267 mg - 534 mg tvisvar til þrisvar sinnum á dag með mat og auka síðan aftur upp í ráðlagðan dagsskammt ef þolist. Ef einkennin hverfa ekki mætti ráðleggja sjúklingum að gera hlé á meðferð í eina til tvær vikur og leyfa einkennum að ganga til baka.

Ljósæmisviðbrögð eða útbrot: Sjúklinga sem finna fyrir vægum til miðlungi alvarlegum ljósæmisviðbrögðum eða útbrotum á að minna á daglega notkun sólvarnar og að forðast útsetningu fyrir sól (sjá kafla 4.4). Skammtinn af pírfenidóni má minnka niður í 801 mg á dag (267 mg þrisvar sinnum á dag). Ef útbrotin eru enn til staðar eftir 7 daga á að hætta notkun Esbriet í 15 daga og auka skammta síðan smám saman að ráðlögðum dagsskammti á sama hátt og í skammtahækkunarferlinu.

Sjúklingum sem finna fyrir alvarlegum ljósæmisviðbrögðum eða útbrotum skal ráðlagt að gera hlé á skömmtun og leita læknis (sjá kafla 4.4). Þegar útbrotin hafa gengið til baka má hefja notkun Esbriet að nýju og auka skammtinn upp í ráðlagðan dagsskammt samkvæmt ákvörðun læknisins.

Lifrarstarfsemi: Ef veruleg hækkun verður á alanín- og/eða aspartatamínótransferasa (ALT/AST) með eða án hækkunar á bílírúbíni skal aðlaga skammtinn af pírfenidóni eða gera hlé á meðferð samkvæmt ráðleggingum í kafla 4.4.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum 65 ára og eldri (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum með vægt til miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi (þ.e. Child-Pugh flokkar A og B). Þar sem plasmáþéttni pírfenidóns getur hækkað hjá sumum einstaklingum með vægt til miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi skal hins vegar gæta varúðar við meðferð með Esbriet hjá þessum sjúklingum. Ekki ætti að nota Esbriet meðferð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi eða lifrarsjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar þegar Esbriet er notað hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CrCl 30-50 ml/mín). Ekki skal nota Esbriet hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CrCl < 30 ml/mín) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þarfnast skilunar (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Börn

Notkun Esbriet á ekki við hjá börnum við ábendingunni sjálfvakin lungnatrefjun (IPF).

Lyfjagjöf

Esbriet er til inntöku. Töflurnar skal gleypa í heilu lagi með vatni og taka með fæðu til að draga úr hugsanlegri ógleði og sundli (sjá kafla 4.8 og 5.2).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Saga um ofnæmisþjúg við notkun pírfenidóns (sjá kafla 4.4),
- Samhliða notkun flúvoxaíns (sjá kafla 4.5),
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi eða lifrarsjúkdómur á lokastigi (sjá kafla 4.2 og 4.4),
- Alvarlega skert nýrnastarfsemi (CrCl < 30 ml/mín) eða nýrnasjúkdómur á lokastigi sem þarfnast skilunar (sjá kafla 4.2 og 5.2).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Lifrarstarfsemi

Greint hefur verið frá hækkunum á ALT og AST > 3 x eðlileg efri mörk hjá sjúklingum sem fá meðferð með Esbriet. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur þetta verið tengt samhliða hækkun á heildarbilírúbíni í sermi. Gera skal lifrarpróf (ALT; AST og bilírúbín) áður en meðferð með Esbriet er hafin og síðan einu sinni í mánuði fyrstu 6 mánuðina og á 3 mánaða fresti eftir það (sjá kafla 4.8). Ef veruleg hækkun verður á liframínótransferösum skal aðlaga skammtinn af Esbriet eða hætta meðferð samkvæmt ráðleggingum hér fyrir neðan. Eftirfarandi breytingar á skömmtum geta verið nauðsynlegar meðan á meðferð stendur, hjá sjúklingum með staðfestar hækkningar á ALT, AST eða bilírúbíni.

Ráðleggingar vegna hækkana á ALT/AST

Ef hækkun á amínótransferasa upp í > 3 til ≤ 5 x eðlileg efri mörk kemur fram hjá sjúklingi eftir að meðferð með Esbriet er hafin skal hætta notkun lyfja sem geta ruglað niðurstöður, útiloka aðrar orsakir og hafa nákvæmt eftirlit með sjúklingnum. Ef það er klínískt viðeigandi skal minnka skammtinn af Esbriet eða gera hlé á meðferð. Þegar lifrarpróf hafa náð eðlilegum mörkum má auka skammta af Esbriet aftur upp í ráðlagðan dagsskammt ef hann þolist.

Ef hækkun amínótransferasa upp í ≤ 5 x eðlileg efri mörk kemur fram hjá sjúklingi ásamt einkennum eða of háu bilírúbíni í blóði skal hætta notkun Esbriet og ekki gefa sjúklingnum lyfið aftur.

Ef hækkun amínótransferasa upp í > 5 x eðlileg efri mörk kemur fram hjá sjúklingi skal meðferð með Esbriet hætt og sjúklingnum ekki gefið lyfið aftur.

Skert lifrarstarfsemi

Útsetning fyrir pírfenidóni jókst um 60% hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi (þ.e. Child-Pugh flokk B). Gæta skal varúðar við notkun Esbriet hjá sjúklingum þegar væg eða miðlungi alvarlega skert lifrarstarfsemi er til staðar (þ.e. Child-Pugh flokkar A og B) vegna hugsanlegrar aukningar á útsetningu fyrir pírfenidóni. Fylgjast skal nákvæmlega með einkennum eiturverkana hjá sjúklingum, sérstaklega ef þeir taka þekktan CYP1A2 hemil samhliða (sjá kafla 4.5 og 5.2). Notkun Esbriet hefur ekki verið rannsökuð hjá einstaklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi og ekki má nota Esbriet hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Ljósæmisviðbrögð og útbrot

Útsetningu fyrir beinu sólarljósi (þ.m.t. sólbekkjum) ætti að forðast eða halda í lágmarki meðan á meðferð með Esbriet stendur. Sjúklingar skulu fá fyrirmæli um að bera á sig sólvörn daglega, vera í fötum sem verja gegn útsetningu fyrir sól og forðast önnur lyf sem vitað er að valda ljósæmi. Sjúklingum skal sagt að greina læknum frá einkennum ljósæmisviðbragða eða útbrotum. Alvarleg ljósæmisviðbrögð eru sjaldgæf. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta eða gera tímabundið hlé á meðferð ef væg til alvarleg ljósæmisviðbrögð eða útbrot koma fram (sjá kafla 4.2).

Ofnæmisbjúgur

Tilkynningar um ofnæmisbjúg (sumar alvarlegar) eins og bólgu í andliti, vörum og/eða tungu, sem geta tengst öndunarerfiðleikum eða önghljóðum, hafa borist í tengslum við notkun á Esbriet eftir markaðssetningu. Því skulu sjúklingar sem fá einkenni ofnæmisbjúgs eftir lyfjagjöf með Esbriet hætta meðferðinni tafarlaust. Beita skal hefðbundnum meðferðum til að meðhöndla sjúklinga með ofnæmisbjúg. Ekki má nota Esbriet hjá sjúklingum með sögu um ofnæmisbjúg vegna notkunar Esbriets (sjá kafla 4.3).

Sundl

Greint hefur verið frá sundli hjá sjúklingum sem taka Esbriet. Því ættu sjúklingar að þekkja viðbrögð sín við þessu lyfi áður en þeir taka þátt í verkefnum sem krefjast andlegrar árvekni eða samhæfingar (sjá kafla 4.7). Hjá flestum sjúklingum sem fundu fyrir sundli í klínískum rannsóknum var um stakt tilvik að ræða og í flestum tilvikum gekk það til baka á tímabili sem var að miðgildi 22 dagar. Ef sundl hverfur ekki eða versnar getur þurft að aðlaga skammta eða jafnvel hætta notkun Esbriet.

Þreyta

Greint hefur verið frá þreytu hjá sjúklingum sem taka Esbriet. Því ættu sjúklingar að þekkja viðbrögð sín við þessu lyfi áður en þeir taka þátt í verkefnum sem krefjast andlegrar árvekni eða samhæfingar (sjá kafla 4.7).

Þyngdartap

Greint hefur verið frá þyngdartapi hjá sjúklingum sem fá meðferð með Esbriet (sjá kafla 4.8). Læknar skulu fylgjast með þyngd sjúklinga og hvetja til aukinnar hitaæininganeyslu ef þyngdartap er talið hafa klíníska þýðingu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Um 70-80% af pírfenidóni eru umbrotin fyrir tilstilli CYP1A2 en að litlu leyti umbrotin fyrir tilstilli annarra CYP ísóensíma, þ.m.t. CYP2C9, 2C19, 2D6 og 2E1.

Neysla greipaldinsafa tengist hindrun CYP1A2 og hana ætti því að forðast meðan á meðferð með pírfenidóni stendur.

Flúvoxamín og CYP1A2 hemlar

Í 1. stigs rannsókn leiddi samhliða gjöf Esbriet og flúvoxamíns (öflugs CYP1A2 hemils sem hefur hindrandi áhrif á önnur CYP ísóensím [CYP2C9, 2C19 og 2D6]) til þess að útsetning fyrir pírfenidóni fjórfaldaðist hjá þeim sem ekki reyktu.

Ekki má nota Esbriet hjá sjúklingum sem nota flúvoxamín (sjá kafla 4.3). Hætta á notkun flúvoxamíns áður en meðferð með Esbriet er hafin og forðast hana á meðan meðferð með Esbriet stendur vegna minni úthreinsunar pírfenidóns. Aðrar meðferðir sem hindra bæði CYP1A2 og eitt eða fleiri CYP ísóensím sem taka þátt í umbrotum pírfenidóns (t.d. CYP2C9, 2C19 og 2D6) skal forðast meðan á meðferð með pírfenidóni stendur.

Framreikningar *in vitro* og *in vivo* benda til þess að öflugir og sérhæfðir CYP1A2 hemlar (t.d. enoxacín) geti hugsanlega aukið útsetninguna fyrir pírfenidóni u.þ.b. 2-falt til 4-falt. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun Esbriet og öflugs, sérhæfðs CYP1A2 hemils skal minnka skammtinn af pírfenidóni niður í 801 mg daglega (267 mg, þrisvar sinnum á dag). Fylgjast skal náið með sjúklingum með tilliti til aukaverkana sem tengjast meðferð með Esbriet. Stöðvið meðferð með Esbriet ef nauðsyn krefur (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Samhliða gjöf Esbriet og 750 mg af cíprófloxacíni (miðlungi öflugur CYP1A2 hemill) jók útsetningu fyrir pírfenidóni um 81%. Ef ekki er hægt að komast hjá skammtagjöf cíprófloxacíns sem nemur 750 mg tvisvar á dag skal minnka skammtinn af pírfenidóni í 1.602 mg á dag (534 mg, þrisvar sinnum á dag). Nota skal Esbriet með varúð þegar cíprófloxacín er notað við skammta sem nema 250 mg eða 500 mg einu sinni eða tvisvar á dag.

Gæta skal varúðar við notkun Esbriet hjá sjúklingum sem eru í meðferð með öðrum miðlungi öflugum CYP1A2 hemlum (t.d. amíódaróni, própafenóni).

Einnig skal gæta sérstakrar varúðar ef verið er að nota CYP1A2 hemla samhliða öflugum hemlum eins eða fleiri CYP ísóensíma sem taka þátt í umbrotum pírfenidóns, svo sem CYP2C9 (t.d. amíódarón, flúkónazól), 2C19 (t.d. klóramfenikól og 2D6 (t.d. flúoxetín, paroxetín).

Sígarettureykingar og CYP1A2 örvar

1. stigs rannsókn á milliverkunum lagði mat á áhrif sígarettureykinga (CYP1A2 örvun) á lyfjahvörf pírfenidóns. Útsetning fyrir pírfenidóni hjá reykingamönnum var 50% af því sem kom fram hjá þeim sem ekki reyktu. Reykingar geta örvað framleiðslu lifrarensíma og þannig aukið úthreinsun lyfsins og minnkað útsetningu. Samhliða notkun öflugra CYP1A2 örva, þ.m.t. reykingar, ætti að forðast meðan á meðferð með Esbriet stendur vegna sambandsins sem kom fram á milli sígarettureykinga og hæfni þeirra til að örva CYP1A2. Hvetja ætti sjúklinga til að hætta notkun öflugra CYP1A2 örva og að hætta að reykja áður en meðferð með pírfenidóni er hafin og meðan á henni stendur.

Ef um miðlungi öfluga CYP1A2 örva er að ræða (t.d. ómeprazól) getur samhliða notkun fræðilega valdið lækkun á þéttni pírfenidóns í plasma.

Samhliða gjöf lyfja sem hafa áhrif bæði sem öflugir CYP1A2 örvar og örvar annarra CYP ísóensíma sem taka þátt í umbrotum pírfenidóns (t.d. rífampicín) getur valdið marktækri lækkun á þéttni pírfenidóns í plasma. Þessi lyf ætti ávallt að forðast ef unnt er.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Esbriet á meðgöngu.

Hjá dýrum kemur fram flutningur á pírfenidóni og/eða umbrotsefnum þess um fylgju og því er hugsanlegt að pírfenidón og/eða umbrotsefni þess safnist upp í legvatni.

Við háa skammta (≥ 1.000 mg/kg/dag) dróst meðgangan á langinn og lífslíkur fóstura minnkuðu hjá rottum.

Til öryggis ætti að forðast notkun Esbriet á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort pírfenidón eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Upplýsingar um lyfjahvörf hjá dýrum hafa sýnt útskilnað pírfenidóns og/eða umbrotsefna þess yfir í mjólk og því er hugsanlegt að pírfenidón og/eða umbrotsefni þess safnist upp í mjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir ungabörn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Esbriet.

Frjósemi

Ekki komu fram neinar aukaverkanir á frjósemi í forklínískum rannsóknum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Esbriet getur valdið sundli og þreytu, sem getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla og því eiga sjúklingar að gæta varúðar við akstur og stjórnun véla ef slík einkenni koma fram.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í klínískum rannsóknum á Esbriet með skammti sem var 2.403 mg/dag í samanburði við lyfleysu voru, í þessari röð, ógleði (32,4% samanborið við 12,2%), útbrot (26,2% samanborið við 7,7%), niðurgangur (18,8% samanborið við 14,4%), þreyta (18,5% samanborið við 10,4%), meltingartruflanir (16,1% samanborið við 5,0%), lystarleysi (11,4% samanborið við 3,5%), höfuðverkur (10,1% samanborið við 7,7%) og ljósnæmisviðbrögð (9,3% samanborið við 1,1%).

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggi Esbriet hefur verið metið í klínískum rannsóknum sem 1.650 sjálfboðaliðar og sjúklingar tóku þátt í. Yfir 170 sjúklingar hafa verið rannsakaðir í opnum rannsóknum í meira en fimm ár og sumir í allt að tíu ár.

Tafla 1 sýnir aukaverkanir sem greint var frá í tíðni sem var $\geq 2\%$ hjá 623 sjúklingum sem fengu Esbriet í ráðlögðum skammti, 2.403 mg/dag í sameiginlegri greiningu á þremur mikilvægum 3. stigs rannsóknum. Aukaverkanir sem lýst hefur verið eftir markaðssetningu eru einnig settar fram í töflu 1. Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt líffæraflokkum og tíðni [Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)], innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1 Aukaverkanir samkvæmt flokkun eftir líffærum og MeDRA tíðniflokkun	
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Algengar	Sýkingar í efri hluta öndunarfæra; þvagfærasýkingar
Blóð og eitlar	
Mjög sjaldgæfar	Kyrningahrap ¹
Ónæmiskerfi	
Sjaldgæfar	Ofnæmisbjúgur ¹
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar	Lystarleysi
Algengar	Þyngdartap; minnkuð matarlyst
Geðræn vandamál	
Algengar	Svefnleysi
Taugakerfi	
Mjög algengar	Höfuðverkur
Algengar	Sundl; svefndrungi; bragðskynstruflanir; svefnhöfgi
Æðar	
Algengar	Hitasteypur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Algengar	Mæði; hósti; hósti með uppgangi
Meltingarfæri	
Mjög algengar	Meltingartruflanir; ógleði; niðurgangur
Algengar	Bakflæðissjúkdómur; uppköst; þaninn kviður; óþægindi í kvið; kviðverkur; verkur ofarlega í kvið; óþægindi í maga; magabólga; hægðatregða; vindgangur
Lifur og gall	
Algengar	Hækkun ALT; hækkun AST; hækkun gammaglútamýltransferasa
Mjög sjaldgæfar	Hækkun á heildarbilírúbíni í sermi samhliða hækkunum á ALT og AST ¹
Húð og undirhúð	
Mjög algengar	Ljósnaemisviðbrögð; útbrot
Algengar	Kláði; roðapot; þurr húð; roðapotsútbrot; dröfnútbrot; útbrot með kláða
Stoðkerfi og stoðvefur	
Algengar	Vöðvaverkur; liðverkur
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar	Þreyta
Algengar	Máttleysi; brjóstverkur annar en hjartaverkur
Áverkar og eitranir	
Algengar	Sólbruni

1. Staðfest við eftirlit með lyfjagát eftir markaðssetningu

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Klínísk reynsla af ofskömmun er takmörkuð. Endurteknir skammtar af pírfenidóni, allt að 4.806 mg alls á dag, voru gefnir sem sex 267 mg hylki þrisvar á dag heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum á 12 daga skammtahækkunartímabili. Aukaverkanir voru vægar, skammvinnar og í samræmi við þær aukaverkanir sem oftast er greint frá í tengslum við pírfenidón.

Ef grunur leikur á ofskömmun skal veita stuðningsmeðferð, þ.m.t. eftirlit með lífsmörkum og nákvæmt eftirlit með klínísku ástandi sjúklingsins.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, önnur ónæmisbælandi lyf, ATC flokkur: L04AX05.

Verkunarháttur pírfenidóns er ekki að fullu þekktur. Upplýsingar sem liggja fyrir benda þó til að pírfenidón hafi eiginleika er vinni bæði gegn trefjamyndun og bólgum í ýmsum *in vitro* kerfum og dýralíkönun fyrir bandvefssjúkdóma í lungum (bandvefssjúkdóma af völdum bleómýcíns og ígræðslu).

Sjálfvakin lungnatrefjun (IPF) er langvinnur bandvefs- og bólgusjúkdómur í lungum sem verður fyrir áhrifum af nýmyndun og losun for-bólguónæmisboðefna, þ.m.t. TNF- α (tumour necrosis factor-alpha) og IL-1 β (interleukin-1-beta) og pírfenidón hefur reynst draga úr uppsöfnun bólgufrumna sem svörun við ýmsum tegundum áreita.

Pírfenidón dregur úr fjölgun bandvefskímfrumna, framleiðslu próteina og ónæmisboðefna (cytokynes) er tengjast trefjun og eykur nýmyndun og uppsöfnun utanfrumuefnis sem svörun við vaxtarþáttum ónæmisboðefna svo sem TGF- β (transforming growth factor-beta) og PDGF (platelet-derived growth factor).

Klínísk verkun

Klínísk verkun Esbriet hefur verið rannsökuð í fjórum fjölsetra, slembuðum, tvíblindum 3. stigs rannsóknum, með samanburði við lyfleysu, hjá sjúklingum með sjálfvakta lungnatrefjun (IPF). Þrjár 3. stigs rannsóknanna (PIPF-004, PIPF-006 og PIPF-016) voru alþjóðlegar og ein (SP3) var gerð í Japan.

PIPF-004 og PIPF-006 báru saman meðferð með Esbriet 2.403 mg/dag og lyfleysu. Hönnun rannsóknanna var næstum eins, með fáum undantekningum, þ.m.t. hópur sem fékk millistærð af skammti (1.197 mg/dag) í PIPF-004. Í báðum rannsóknum var meðferð gefin þrisvar á dag í að lágmarki 72 vikur. Meginendapunktur í báðum rannsóknum var breyting frá grunnildi að viku 72 í áætluðu frámáli (Forced Vital Capacity, FVC).

Í rannsókninni PIPF-004 var skerðing á hlutfalli áætlaðs FVC frá grunnildi í viku 72 í meðferð verulega minnkuð hjá sjúklingum sem fengu Esbriet (N=174) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (N=174; $p=0,001$, rank ANCOVA). Meðferð með Esbriet dró einnig verulega úr skerðingu á hlutfalli áætlaðs FVC frá grunnildi í vikum 24 ($p=0,014$), 36 ($p<0,001$), 48 ($p<0,001$) og 60 ($p<0,001$). Í viku 72 kom fram skerðing frá grunnildi á hlutfalli áætlaðs FVC $\geq 10\%$ (þröskuldsgildi sem vísar til hættu á dauðsföllum vegna sjálfvakinnar lungnatrefjunar (IPF)) hjá 20% sjúklinga sem fengu Esbriet samanborið við 35% hjá þeim sem fengu lyfleysu (Tafla 2).

Tafla 2 Flokkun breytinga frá grunnildi að viku 72 á hlutfalli áætlaðs FVC í rannsókninni PIPF-004		
	Pírfenidón 2403 mg/dag (N = 174)	Lyfleysa (N = 174)
Skerðing $\geq 10\%$ eða dauðsfall eða lungnaígræðsla	35 (20%)	60 (34%)
Skerðing minni en 10%	97 (56%)	90 (52%)
Engin skerðing (breyting FVC $>0\%$)	42 (24%)	24 (14%)

Þó enginn munur hafi verið á milli sjúklinga sem fengu Esbriet og sjúklinga sem fengu lyfleysu varðandi breytingu frá grunnildi að viku 72 í vegalengd sem var gengin á sex mínútna gönguprófi (6MWT) samkvæmt fyrirfram skilgreindri aðferð (rank ANCOVA), í sértækri (*ad hoc*) greiningu, reyndist skerðing hjá 37% sjúklinga sem fengu Esbriet vera ≥ 50 m í 6MWT vegalengd, samanborið við 47% sjúklinga sem fengu lyfleysu í PIPF-004.

Í PIPF-006 rannsókninni dró meðferð með Esbriet (N=171) ekki úr skerðingu á hlutfalli áætlaðs FVC frá grunnildi í viku 72 samanborið við lyfleysu (N=173; $p=0,501$). Meðferð með Esbriet dró hins vegar úr skerðingu á hlutfalli áætlaðs FVC frá grunnildi í viku 24 ($p<0,001$), 36 ($p=0,011$) og 48 ($p=0,005$). Í viku 72 kom fram $\geq 10\%$ skerðing á FVC hjá 23% sjúklinga sem fengu Esbriet og 27% þeirra sem fengu lyfleysu (Tafla 3).

Tafla 3 Flokkun breytinga frá grunnildi að viku 72 á hlutfalli áætlaðs FVC í rannsókninni PIPF-006		
	Pírfenidón 2403 mg/dag (N = 171)	Lyfleysa (N = 173)
Skerðing $\geq 10\%$ eða dauðsfall eða lungnaígræðsla	39 (23%)	46 (27%)
Skerðing minni en 10%	88 (52%)	89 (51%)
Engin skerðing (breyting FVC $>0\%$)	44 (26%)	38 (22%)

Skerðingin á 6MWT vegalengd frá grunnildi að viku 72 var marktækt minni í rannsókn PIPF-006 ($p<0,001$, rank ANCOVA) samanborið við lyfleysu. Auk þess reyndist skerðing í sértækri (*ad hoc*) greiningu hjá 33% sjúklinga sem fengu Esbriet vera ≥ 50 m á 6MWT lengd, samanborið við 47% sjúklinga sem fengu lyfleysu í PIPF-006.

Í safngreiningu á lifun í PIPF-004 og PIPF-006 var dánartíðni í hópnum sem fékk Esbriet 2.403 mg/dag 7,8%, samanborið við 9,8% hjá lyfleysu (HR 0,77 [95% CI, 0,47-1,28]).

PIPF-016 bar saman meðferð með Esbriet 2.403 mg/sólarhring við lyfleysu. Meðferð var gefin þrisvar á dag í 52 vikur. Meginendapunkturinn var breytingin frá grunnildi að viku 52 á hlutfalli áætlaðs FVC. Hjá samtals 555 sjúklingum var miðgildi grunnildis í hlutfalli áætlaðs FVC og %DL_{CO} 68% (á bilinu: 48–91%) og 42% (á bilinu: 27–170%), í þeirri röð. Hjá 2% sjúklinga var hlutfall áætlaðs FVC undir 50% og hjá 21% sjúklinga var hlutfall áætlaðs DL_{CO} undir 35% við grunnildi.

Í rannsókn PIPF-016 var skerðingin frá grunnildi á hlutfalli áætlaðs FVC í meðferðarviku 52 marktækt minni hjá sjúklingum sem fengu Esbriet (N=278) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (N=277, $p<0,000001$, rank ANCOVA). Meðferð með Esbriet minnkaði einnig marktækt skerðingu frá grunnildi á hlutfalli áætlaðs FVC í viku 13 ($p<0,000001$), 26 ($p<0,000001$) og 39 ($p=0,000002$). Á 52. viku kom fram skerðing frá grunnildi á hlutfalli áætlaðs FVC $\geq 10\%$ eða dauðsföllum hjá 17% af sjúklingum sem fengu Esbriet samanborið við 32% sem fengu lyfleysu (tafla 4).

Tafla 4 Flokkun breytinga frá grunnildi að viku 52 á hlutfalli áætlaðs FVC í rannsókninni PIPF-016		
	Pírfenidón 2403 mg/dag (N = 278)	Lyfleysa (N = 277)
Skerðing $\geq 10\%$ eða dauðsfall	46 (17%)	88 (32%)
Skerðing minni en 10%	169 (61%)	162 (58%)
Engin skerðing (breyting FVC $>0\%$)	63 (23%)	27 (10%)

Skerðingin á 6MWT vegalengd frá grunnildi að viku 52 var marktækt minni í rannsókn PIPF-016 ($p=0,036$, rank ANCOVA) hjá sjúklingum sem fengu Esbriet samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu; skerðing hjá 26% sjúklinga sem fengu Esbriet reyndist vera ≥ 50 m á 6MWT vegalengd, samanborið við 36% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Í fyrirfram skilgreindri safngreiningu á dánartíðni í rannsóknum PIPF-016, PIPF-004 og PIPF-006 í 12. mánuði var dánartíðni af öllum orsökum marktækt lægri hjá hópnum sem fékk Esbriet 2.403 mg/sólarhring (3,5%, 22 af 623 sjúklingum) samanborið við lyfleysu (6,7%, 42 af 624 sjúklingum), sem leiðir til 48% lækkunar á hættu á dauðsföllum af öllum orsökum á fyrstu 12 mánuðunum (HR 0,52 [95% CI, 0,31-0,87], $p=0,0107$, log-rank próf).

Rannsóknin (SP3) hjá japönskum sjúklingum bar saman pírfenidón 1.800 mg/dag (sambærilegt við 2.403 mg/dag í bandarískum og evrópskum þýðum PIPF-004/006 þegar tekið hefur verið tillit til þyngdar) og lyfleysu (annars vegar N=110, hins vegar N=109). Meðferð með pírfenidón dró marktækt úr meðalskerðingu á lungnaráymd (vital capacity, VC) í viku 52 (meginendapunkti) samanborið við lyfleysu ($-0,09 \pm 0,02$ l samanborið við $-0,16 \pm 0,02$ l, $p=0,042$).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Esbriet hjá öllum undirhópum barna við sjálfvakinni lungnatrefjun (IPF) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Gjöf Esbriet hylkja með mat veldur mikilli skerðingu á C_{max} (um 50%) og minni áhrifum á AUC, samanborið við gjöf á fastandi maga. Eftir gjöf á stökum 801 mg skammti til inntöku hjá heilbrigðum eldri fullorðnum sjálfboðaliðum (50-66 ára) eftir máltíð hægði á hraða frásogs pírfenidóns, meðan AUC eftir máltíð var u.þ.b. 80-85% af AUC sem kom fram við töku á fastandi maga. Við töku lyfsins á fastandi maga var sýnt fram á jafngildi (bioequivalence) milli 801 mg töflu og þriggja 267 mg hylkja. Eftir neyslu matar náði 801 mg taflan viðmiðum fyrir jafngildi við hylkin á grundvelli mælinga á AUC, en 90% öryggismörk fyrir C_{max} (108,26% - 125,60%) fóru lítillaga yfir efri mörk venjulegra jafngildismarka (90% öryggismörk: 80,00% - 125,00%). Áhrif fæðu á AUC fyrir pírfenidón eftir inntöku voru eins fyrir töflu og hylki. Í samanburði við inntöku á fastandi maga minnkaði C_{max} fyrir pírfenidón við inntöku beggja lyfjaforma með mat, og minnkaði C_{max} heldur minna þegar Esbriet töflur voru teknar (um 40%) en þegar Esbriet hylki voru tekin (um 50%). Lægri tíðni aukaverkana (ógleði og sundls) kom fram við töku eftir máltíð samanborið við fastandi hópinn. Því er mælt með að Esbriet sé gefið með mat til að lækka tíðni ógleði og sundls.

Nýting pírfenidóns hefur ekki verið ákvörðuð hjá mönnum.

Dreifing

Pírfenidón binst próteinum í plasma hjá mönnum, einkum albúmíni í sermi. Meðal heildarbinding var á bilinu 50% til 58% við þétni sem kom fram í klínískum rannsóknum (1 til 100 míkrogr/ml). Áætlað

meðaldreifingarrúmmál við jafnvægi eftir inntöku er u.þ.b. 70 l, sem bendir til að dreifing pírfenidóns um vefi sé hófleg.

Umbrot

Um 70-80% af pírfenidóni eru umbrotin fyrir tilstilli CYP1A2 en að litlu leyti umbrotin fyrir tilstilli annarra CYP ísóensíma, þ.m.t. CYP2C9, 2C19, 2D6 og 2E1. *In vitro* gögn benda til einhverrar lyfjafraðilegrar virkni meginumbrotsefnisins (5-karboxý-pírfenidóns) við þéttni yfir hámarksþéttni í plasma hjá sjúklingum með sjálfvakta lungnatrefjun (IPF). Þetta getur haft klínísku þýðingu hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi, þar sem útsetning fyrir 5-karboxý-pírfenidóni í plasma er aukin.

Brotthvarf

Úthreinsun pírfenidóns eftir inntöku virðist geta mettast að hluta. Í fjölskammta rannsókn á skammtabili, hjá heilbrigðum eldri fullorðnum sem fegnu skammta á bilinu frá 267 mg til 1.335 mg þrisvar á dag, skertist meðalúthreinsun um u.þ.b. 25% við skammta yfir 801 mg þrisvar á dag. Eftir gjöf stakra skammta af pírfenidóni hjá heilbrigðum eldri fullorðnum var áætlaður meðal lokahelmingunartími brotthvarfs um 2,4 klst. U.þ.b. 80% af skammti af pírfenidóni eru skilin út í þvagi innan 24 klst. frá inntöku. Meginhluti pírfenidóns er skilinn út sem 5-karboxý-pírfenidón umbrotsefnið (> 95% af því sem endurheimtist) og innan við 1% pírfenidóns er skilið út óbreytt í þvagi.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf pírfenidóns og 5-karboxý-pírfenidón umbrotsefnisins voru borin saman hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokki B) og hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Niðurstöður sýndu að útsetning fyrir pírfenidóni hækkaði að meðaltali um 60% eftir stakan 801 mg skammt af pírfenidóni (3 x 267 mg hylki) hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar við notkun pírfenidóns hjá sjúklingum með væga til miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi og fylgjast skal nákvæmlega með einkennum eiturverkana hjá sjúklingum, sérstaklega ef þeir taka þekktan CYP1A2 hemil samhliða (sjá kafla 4.2 og 4.4). Esbriet má ekki nota hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi eða lifrarsjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.2 og 4.3).

Skert nýrnastarfsemi

Enginn munur á lyfjahvörfum pírfenidóns, af klínískri þýðingu, kom fram hjá einstaklingum með væga til alvarlega skerta nýrnastarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Óbreytt efnið er umbrotið aðallega í 5-karboxý-pírfenidón. Meðalgildi (SD) $AUC_{0-\infty}$ fyrir 5-karboxý-pírfenidón var marktækt hærra hjá hópum einstaklinga með miðlungi alvarlega ($p = 0,009$) og alvarlega ($p < 0,0001$) skerta nýrnastarfsemi heldur en hjá hópi einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi; 100 (26,3) mg•klst./l og 168 (67,4) mg•klst./l borið saman við 28,7 (4,99) mg•klst./l, talið í sömu röð.

Nýrnastarfsemi	Tölfræðibreytur	AUC _{0-∞} (mg•klst./l)	
		pírfenidón	5-karboxý-pírfenidón
Eðlileg n=6	Meðaltal (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Miðgildi (25.-75. prósentumörk)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Vægt skert n=6	Meðaltal (SD)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	Miðgildi (25.-75. prósentumörk)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Miðlungi alvarlega skert n=6	Meðaltal (SD)	63,5 (19,5)	100 (26,3)
	Miðgildi (25.-75. prósentumörk)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Alvarlega skert n=6	Meðaltal (SD)	46,7 (10,9)	168 (67,4)
	Miðgildi (25.-75. prósentumörk)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

AUC_{0-∞} = flatarmál undir ferli frá tímanum núll til óendanlegs.

^a p-gildi borið saman við Eðlileg = 1,00 (paraður samanburður með aðferð Bonferroni)

^b p-gildi borið saman við Eðlileg = 0,009 (paraður samanburður með aðferð Bonferroni)

^c p-gildi borið saman við Eðlileg < 0,0001 (paraður samanburður með aðferð Bonferroni)

Útsetning fyrir 5-karboxý-pírfenidóni er aukin 3,5-falt eða meira hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Ekki er hægt að útiloka að umbrotsefnið hafi lyfhrif sem skipta máli klínískt hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi sem fá pírfenidón. Gæta skal varúðar við notkun pírfenidóns hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi. Ekki má nota pírfenidón hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (CrCl < 30 ml/mín) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þarfnast skilunar (sjá kafla 4.2 og 4.3).

Þýðisgreining á lyfjahvörfum úr 4 rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum eða einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi og einni rannsókn hjá sjúklingum með sjálfvakta lungnatrefjun (IPF) sýndi engin klínískt mikilvæg áhrif tengd aldri, kyni eða líkamsstærð á lyfjahvörf pírfenidóns.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðafni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta kom fram aukning á lifrarþyngd hjá músum, rottum og hundum; þessu fylgdi oft ofvöxtur í miðlifrarblaði (hepatic centrilobular hypertrophy). Þetta sást ganga til baka eftir að meðferð var hætt. Aukin tíðni lifraræxla kom fram við rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum og músum. Þessar niðurstöður í lifur tengjast örvun ensíma úr lifrarfrymisögnum, áhrif sem ekki hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá Esbriet. Þessar niðurstöður eru ekki taldar hafa þýðingu fyrir menn.

Tölfræðilega marktæk fjölgun æxla í legi kom fram hjá kvenrottum sem fengu 1.500 mg/kg/dag, 37-faldan skammt handa mönnum 2.403 mg/dag. Niðurstöður rannsókna á verkunarháttum benda til að framkoma æxla í legi tengist sennilega langvinnu dópamínmiðluðu ójafnvægi á kynhormónum sem tengist tegundarsértækum verkunarhætti í innkirtlum hjá rottum sem ekki er til staðar hjá mönnum.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun sýndu ekki fram á neinar aukaverkanir á frjósemi karl- eða kvendýra eða þroska unga eftir fæðingu hjá rottum og engar vísbendingar voru um vansköpunarvaldandi áhrif hjá rottum (1.000 mg/kg/dag) eða kanínum (300 mg/kg/dag). Hjá dýrum kemur flutningur pírfenidóns og/eða umbrotsefna þess um fylgju fram og því er hugsanlegt að pírfenidón og/eða umbrotsefni þess safnist upp í legvatni. Við háa skammta (≥ 450 mg/kg/dag) lengdist tímgunarhringur hjá rottum og tíðni óreglulegra hringja jókst. Við háa skammta (≥ 1.000 mg/kg/dag) lengdist meðgöngutíminn hjá rottum og dró úr lífslíkum fóstura. Rannsóknir á

mjólkandi rottum benda til að þírfernidón og/eða umbrotsefni þess séu skilin út í mjólk ásamt mögulegri uppsöfnun þírfernidóns og/eða umbrotsefna þess í mjólk.

Engar vísbendingar komu fram um að þírfernidón hefði stökkbreytandi áhrif eða eiturvekanir á erfðaeefni í hefðbundnum samstæðum prófa og við prófun við útsetningu fyrir útfjólubláu ljósi olli það ekki stökkbreytingum. Þírfernidón reyndist jákvætt í ljósnæmislitningasundrunarprófi (photoclastogenic assay) á lungnafrumum úr kínerskum hömstrum þegar það var prófað við útsetningu fyrir útfjólubláu ljósi.

Ljósnæmisviðbrögð og erting komu fram hjá naggrísu eftir inntöku þírfernidóns og við útsetningu fyrir UVA/UVB ljósi. Dregið var úr alvarleika sára af völdum ljósnæmis með notkun sólvagnar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi
Natríumkroskarmellósi
Póvídón K30
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat

Filmuhúð

Pólývínýlalkóhól
Títantvíoxíð (E171)
Macrogol 3350
Talkúm
267 mg töflur
Gult járnnoxíð (E172)
534 mg töflur
Gult járnnoxíð (E172)
Rautt járnnoxíð (E172)
801 mg töflur
Rautt járnnoxíð (E172)
Svart járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glas úr HDPE (high-density polyethylene) með innsigliðu skrúfloki með barnaöryggislæsingu.

Pakkningastærðir

267 mg filmuhúðaðar töflur

- 1 glas sem inniheldur 21 filmuhúðaða töflu
- 2 glös sem hvort inniheldur 21 töflu (alls 42 filmuhúðaðar töflur)
- 1 glas sem inniheldur 42 filmuhúðaðar töflur
- 1 glas sem inniheldur 90 filmuhúðaðar töflur
- 2 glös sem hvort inniheldur 90 töflur (alls 180 filmuhúðaðar töflur)
- 1 glas sem inniheldur 180 filmuhúðaðar töflur

534 mg filmuhúðaðar töflur

- 1 glas sem inniheldur 21 filmuhúðaða töflu
- 1 glas sem inniheldur 90 filmuhúðaðar töflur

801 mg filmuhúðaðar töflur

- 1 glas sem inniheldur 90 filmuhúðaðar töflur

Þynnupakkningar úr PVC/Aclar (PCTFE) álþynnu

Pakkningastærðir

267 mg filmuhúðaðar töflur

- 1 þynna sem inniheldur 21 filmuhúðaða töflu (alls 21)
- 2 þynnur sem innihalda 21 filmuhúðaða töflu (alls 42)
- 4 þynnur sem innihalda 21 filmuhúðaða töflu (alls 84)
- 8 þynnur sem innihalda 21 filmuhúðaða töflu (alls 168)

Pakkning fyrir 2 vikna upphafsmeðferð: fjölpakkning með 63 filmuhúðuðum töflum (1 pakkning með 1 þynnu sem inniheldur 21 filmuhúðaða töflu og 1 pakkning með 2 þynnum sem innihalda 21 filmuhúðaða töflu)

Pakkning fyrir framhaldsmeðferð: fjölpakkning sem inniheldur 252 filmuhúðaðar töflur (3 pakkningar með 4 þynnum sem innihalda 21 filmuhúðaða töflu)

801 mg filmuhúðaðar töflur

- 4 þynnur sem innihalda 21 filmuhúðaða töflu (alls 84)

Pakkning fyrir framhaldsmeðferð: fjölpakkning sem inniheldur 252 filmuhúðaðar töflur (3 pakkningar með 4 þynnum sem innihalda 21 filmuhúðaða töflu)

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. febrúar 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 8. september 2015

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang/-föng framleiðanda/framleiðenda sem er(u) ábyrgur/ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Markaðsleyfishafinn skal tryggja að við markaðssetningu hafi allir lækna sem búist er við að ávísi Esbriet fengið upplýsingapakka fyrir lækna sem inniheldur eftirfarandi:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Upplýsingar fyrir lækna (gátlista yfir öryggisatriði)
- Upplýsingar fyrir sjúklinga (fylgiseðil)

Gátlisti yfir öryggisatriði fyrir Esbriet á að innihalda eftirfarandi lykilatriði tengd lifrarstarfsemi og ljósnæmi:

Lifrarstarfsemi

- Ekki má nota Esbriet hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi eða lifrarsjúkdóm á lokastigi.

- Hækkarnir transamínasa í sermi geta komið fram meðan á meðferð með Esbriet stendur.
- Hafa þarf eftirlit með prófum á lifrarstarfsemi áður en meðferð með Esbriet er hafin og reglulega eftir það.
- Nákvæmt eftirlit er nauðsynlegt hjá sjúklingum þegar hækkarnir lifrarensíma koma fram, með viðeigandi skammtaáðlögun eða því að hætta meðferð.

Ljósæmi

- Upplýsa skal sjúklinga um að þekkt er að ljósæmisviðbrögð tengist Esbriet og að grípa þurfi til fyrirbyggjandi aðgerða.
- Sjúklingum skal ráðlagt að forðast eða draga úr útsetningu fyrir beinu sólarljósi (þ.m.t. sólbekkjum).
- Sjúklingum skal gefa fyrirmæli um að nota sólvörn daglega, að klæðast fatnaði sem verndar gegn útsetningu fyrir sól og að forðast önnur lyf sem vitað er að valda ljósæmi.

Í upplýsingum til lækna skal hvetja þá sem ávísar lyfinu til að greina frá alvarlegum aukaverkunum og aukaverkunum sem hafa klínísku þýðingu og sérstakur áhugi er fyrir, þ.m.t.:

- Ljósæmisviðbrögð og útbrot á húð
- Óeðlileg lifrarpróf
- Aðrar aukaverkanir af klínískri þýðingu að mati þess sem ávísar lyfinu

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA - GLAS 250 ML

1. HEITI LYFS

Esbriet 267 mg hörð hylki

Pírfenidón

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 267 mg af pírfenidóni.

3. HJÁLPAFENI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

270 hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/667/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Esbriet

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA – 2 VIKNA UPPHAFSPAKKNING (7 X 3 HYLKI OG 7 X 6 HYLKJASAMSETNINGAR)

1. HEITI LYFS

Esbriet 267 mg hörð hylki

Pírfenidón

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 267 mg af pírfenidóni.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

Upphafspakkning

2 vikna upphafspakkning (63 hylki):

Vika 1 – 21 hylki (7 þynnustrimlar, hver með 3 hylkjum)

Vika 2 – 42 hylki (7 þynnustrimlar, hver með 6 hylkjum)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/667/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Esbriet

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA – 4 VIKNA VIÐHALDSPAKKNING SEM INNIHELDUR 252 HYLKI (14 X 18 HYLKJASAMSETNINGAR)

1. HEITI LYFS

Esbriet 267 mg hörð hylki

Pírfenidón

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 267 mg af pírfenidóni.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

4 vikna meðferðarpakkning sem inniheldur 252 hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/667/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Esbriet

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MIDI - GLAS 250 ML

1. HEITI LYFS

Esbriet 267 mg hörð hylki

Pírfenidón

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 267 mg af pírfenidóni.

3. HJÁLPAFENI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

270 hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/667/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUSTRIMLUM

ÞYNNUSTRIMLAR – 2 VIKNA UPPHAFSPAKKNING (7 X 3 HYLKI OG 7 X 6 HYLKJASAMSETNINGAR)

1. HEITI LYFS

Esbriet 267 mg hörð hylki

Pírfenidón

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Roche Registration GmbH.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Vika 1, Vika 2



LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUSTRIMLUM
ÞYNNUSTRIMLAR – 4 VIKNA MEÐFERÐARPAKKNING MEÐ 252 HYLKJUM

1. HEITI LYFS

Esbriet 267 mg hörð hylki

Pírfenidón

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Roche Registration GmbH.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD



UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Esbriet 267 mg filmuhúðaðar töflur

Pírfenidón

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 267 mg af pírfenidóni.

3. HJÁLPAFENI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

21 tafla

42 töflur

90 töflur

180 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

esbriet 267 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Esbriet 534 mg filmuhúðaðar töflur

Pírfenidón

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 534 mg af pírfenidóni.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

21 tafla

90 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/667/009 21 tafla
EU/1/11/667/010 90 töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

esbriet 534 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Esbriet 801 mg filmuhúðaðar töflur

Pírfenidón

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 801 mg af pírfenidóni.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

90 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/11/667/011 90 töflur

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

esbriet 801 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA – Filmuhúðaðar töflur í þynnupakkningum

1. HEITI LYFS

Esbriet 267 mg filmuhúðaðar töflur

Pírfenidón

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 267 mg af pírfenidóni.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

- 1 þynna sem inniheldur 21 filmuhúðaða töflu (alls 21)
- 2 þynnur sem hvor inniheldur 21 filmuhúðaða töflu (alls 42)
- 4 þynnur sem hver inniheldur 21 filmuhúðaða töflu (alls 84)
- 8 þynnur sem hver inniheldur 21 filmuhúðaða töflu (alls 168)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

esbriet 267 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA – Filmuhúðaðar töflur í þynnupakkningum Fjölpakkning 63 (MEÐ BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Esbriet 267 mg filmuhúðaðar töflur

Pírfenidón

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 267 mg af pírfenidóni.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Fjölpakkning: 63 filmuhúðaðar töflur (1 pakkning með 1 þynnu sem inniheldur 21 filmuhúðaða töflu og 1 pakkning með 2 þynnum sem hvor inniheldur 21 filmuhúðaða töflu)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/11/667/016 63 töflur (21 + 42)

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

esbriet 267 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA – Filmuhúðaðar töflur í þynnupakkningum Fjölpakkning 252 (MEÐ BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Esbriet 267 mg filmuhúðaðar töflur

Pírfenidón

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 267 mg af pírfenidóni.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Fjölpakkning með 252 filmuhúðuðum töflum (3 pakkningar, hver með 4 þynnum sem innihalda 21 filmuhúðaða töflu)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/11/667/017 252 töflur (3 x 84)

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

esbriet 267 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA – Filmuhúðaðar töflur í þynnupakkningum

1. HEITI LYFS

Esbriet 801 mg filmuhúðaðar töflur

Pírfenidón

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 801 mg af pírfenidóni.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

4 þynnur sem hver inniheldur 21 filmuhúðaða töflu (alls 84)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/667/018 84 töflur (4 x 21)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

esbriet 801 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA – Filmuhúðaðar töflur í þynnupakkningum Fjölpakkning 252 (MEÐ BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Esbriet 801 mg filmuhúðaðar töflur

Pírfenidón

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 801 mg af pírfenidóni.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Fjölpakkning með 252 filmuhúðuðum töflum (3 pakkningar, hver með 4 þynnum sem innihalda 21 filmuhúðaða töflu)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/11/667/019 252 töflur (3x84)

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

esbriet 801 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
MERKIMÍÐI – ASKJA Í FJÖLPAKKNINGU (ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Esbriet 267 mg filmuhúðaðar töflur

Pírfenidón

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 267 mg af pírfenidóni.

3. HJÁLPAFENI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

21 filmuhúðuð tafla. Hluti fjölpakkingar, má ekki selja sér

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/667/016 63 töflur (21+42)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

esbriet 267 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
MERKIMÍÐI – ASKJA Í FJÖLPAKKNINGU (ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Esbriet 267 mg filmuhúðaðar töflur

Pírfenidón

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 267 mg af pírfenidóni.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

42 filmuhúðaðar töflur. Hluti fjölpakkingar, má ekki selja sér

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/11/667/016 63 töflur (21 + 42)

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

esbriet 267 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
MERKIMÍÐI – ASKJA Í FJÖLPAKKNINGU (ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Esbriet 267 mg filmuhúðaðar töflur

Pírfenidón

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 267 mg af pírfenidóni.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

84 filmuhúðaðar töflur. Hluti fjölpakkingar, má ekki selja sér

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/11/667/017 252 töflur (3 x 84)

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

esbriet 267 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MERKIMÍÐI – ASKJA Í FJÖLPAKKNINGU (ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Esbriet 801 mg filmuhúðaðar töflur

Pírfenidón

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 801 mg af pírfenidóni.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

84 filmuhúðaðar töflur. Hluti fjölpakkingar, má ekki selja sér

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/11/667/019 252 töflur (3 x 84)

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

esbriet 801 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MIDI - GLAS 70 ML

1. HEITI LYFS

Esbriet 267 mg filmuhúðaðar töflur

Pírfenidón

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 267 mg af pírfenidóni.

3. HJÁLPAFENI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

21 tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Roche Registration GmbH

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/11/667/005

EU/1/11/667/006

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MIDI - GLAS 70 ML

1. HEITI LYFS

Esbriet 267 mg filmuhúðaðar töflur

Pírfenidón

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 267 mg af pírfenidóni.

3. HJÁLPAFENI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

42 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Roche Registration GmbH

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/667/020

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MIDI - GLAS 200 ML

1. HEITI LYFS

Esbriet 267 mg filmuhúðaðar töflur

Pírfenidón

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 267 mg af pírfenidóni.

3. HJÁLPAFENI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

90 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Roche Registration GmbH

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/11/667/007

EU/1/11/667/008

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MIDI - GLAS 200 ML

1. HEITI LYFS

Esbriet 267 mg filmuhúðaðar töflur

Pírfenidón

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 267 mg af pírfenidóni.

3. HJÁLPAFENI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

180 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Roche Registration GmbH

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/11/667/021

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MIDI - GLAS 70 ML

1. HEITI LYFS

Esbriet 534 mg filmuhúðaðar töflur

Pírfenidón

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 534 mg af pírfenidóni.

3. HJÁLPAFENI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

21 tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Roche Registration GmbH

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/11/667/009

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MIDI - GLAS 200 ML

1. HEITI LYFS

Esbriet 534 mg filmuhúðaðar töflur

Pírfenidón

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 534 mg af pírfenidóni.

3. HJÁLPAFENI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

90 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Roche Registration GmbH

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/11/667/010

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MIDI - GLAS 200 ML

1. HEITI LYFS

Esbriet 801 mg filmuhúðaðar töflur

Pírfenidón

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 801 mg af pírfenidóni.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

90 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Roche Registration GmbH

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/11/667/011

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Esbriet 267 mg filmuhúðaðar töflur

Pírfenidón

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Roche Registration GmbH.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ



Má. Þri. Mi. Fi. Fö. Lau. Su.

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Esbriet 801 mg filmhúðaðar töflur

Pírfenidón

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Roche Registration GmbH.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD



Má. Þri. Mi. Fi. Fö. Lau. Su.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins
Esbriet 267 mg hörð hylki
Pírfenidón

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Esbriet og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Esbriet
3. Hvernig nota á Esbriet
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Esbriet
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Esbriet og við hverju það er notað

Esbriet inniheldur virka efnið pírfenidón og er notað við meðferð á vægri til miðlungi alvarlegri sjálfvakinni lungnatrefjun hjá fullorðnum.

Sjálfvakinn lungnatrefjun er ástand þar sem vefirnir í lungunum verða þrútnir og ör myndast í þeim með tímanum, sem gerir djúpa öndun erfiða. Þetta veldur því að lungun eiga erfitt með að starfa almennilega. Esbriet hjálpar við að draga úr örmyndun og þrota í lungunum og auðveldar öndun.

2. Áður en byrjað er að nota Esbriet

Ekki má nota Esbriet

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir pírfenidóni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú hefur fengið ofnæmisþjúg áður við notkun pírfenidóns, þar með talin einkenni eins og bólgu í andliti, vörum og/eða tungu, sem geta tengst öndunarerfiðleikum eða hvæsandi öndun
- ef þú tekur lyf sem kallast flúvoxamín (notað gegn þunglyndi og þráhyggju- og árátturöskun)
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm eða lifrarsjúkdóm á lokastigi
- ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm eða nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þarfnast skilunar.

Ekki nota Esbriet ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Spyrðu lækninn eða lyfjafræðing ef þú ert ekki viss.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Esbriet er notað

- Þú getur orðið viðkvæmari fyrir sólarljósi (ljósnæmisviðbrögð) á meðan þú tekur Esbriet. Forðastu sól (þ.m.t. sólbekki) á meðan þú tekur Esbriet. Notaðu sólarvörn daglega og hyldu handlegg, fótlegg og höfuð til að minnka útsetningu fyrir sólarljósi (sjá kafla 4: Hugsanlegar aukaverkanir).
- Þú ættir ekki að taka önnur lyf, svo sem tetracyklín sýklalyf (svo sem doxýcyklín), sem geta aukið næmi fyrir sólarljósi.
- Þú skalt láta lækninn vita ef þú ert með nýrnnavandamál.
- Þú skalt láta lækninn vita ef þú ert með væg til miðlungi alvarleg lifrарvandamál.
- Þú ættir að hætta að reykja fyrir og meðan á meðferð með Esbriet stendur. Sígarettureykingar geta dregið úr áhrifum Esbriet.

- Esbriet getur valdið sundli og þreytu. Gættu varúðar ef þú tekur þátt í verkefnum sem krefjast fullrar árvekni og samhæfingar.
- Esbriet getur valdið þyngdartapi. Læknirinn mun fylgjast með þyngd þinni á meðan þú tekur lyfið.

Þú þarft að fara í blóðprufu áður en þú byrjar að taka Esbriet og mánaðarlega fyrstu 6 mánuðina og síðan á 3 mánaða fresti á meðan þú tekur lyfið, til að fylgjast með því hvort lifrin starfi eðlilega. Það er mikilvægt að þú farir reglulega í þessar blóðprufur á meðan þú tekur Esbriet.

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum eða unglungum yngri en 18 ára Esbriet.

Notkun annarra lyfja samhliða Esbriet

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Þetta er sérlega mikilvægt ef þú tekur eftirtalin lyf, þar sem þau geta breytt áhrifum Esbriet.

Lyf sem geta aukið áhrif Esbriet:

- enoxacín (sýklalyf)
- cíprófloxacín (sýklalyf)
- amíóðarón (notað gegn sumum tegundum hjartasjúkdóma)
- própafenón (notað gegn sumum tegundum hjartasjúkdóma).
- flúvoxamín (notað við þunglyndi og árátta-þráhyggjuröskun (OCD)).

Lyf sem geta dregið úr áhrifum Esbriet:

- ómeprazol (notað við t.d. meltingartruflunum, maga-vélindabakflæðissjúkdómi)
- rífampicín (sýklalyf).

Notkun Esbriet með mat eða drykk

Ekki drekka greipaldinsafa á meðan þetta lyf er tekið. Greipaldin geta komið í veg fyrir að Esbriet virki á réttan hátt.

Meðganga og brjóstgjöf

Í varúðarskygni er æskilegt að forðast notkun Esbriet ef þú ert þunguð, ætlar að verða þunguð eða heldur að þú gætir verið þunguð, þar sem hugsanleg áhætta fyrir ófætt barnið er ekki þekkt.

Talaðu við lækninn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Esbriet ef þú ert með barn á brjósti eða áætla að hafa barn á brjósti. Þar sem ekki er vitað hvort Esbriet berst yfir í brjóstamjólki mun læknirinn ræða við þig um áhættu og ávinning af því að nota lyfið samhliða brjóstgjöf, ef þú ákveður að gera það.

Akstur og notkun véla

Ekki aka eða nota vélar ef þú finnur fyrir sundli eða þreytu eftir töku Esbriet.

3. Hvernig nota á Esbriet

Sérfræðingar með reynslu í greiningu og meðferð á sjálfvakinni lungnatrefjun (IPF) skulu hefja meðferð með Esbriet og hafa eftirlit með henni.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Lyfið er yfirleitt gefið í hækkandi skömmtum á eftirfarandi hátt:

- takið 1 hylki 3 sinnum á dag (samtals 801 mg/dag) með mat fyrstu 7 dagana
- takið 2 hylki 3 sinnum á dag (samtals 1.602 mg/dag) með mat daga 8 til 14
- takið 3 hylki 3 sinnum á dag (samtals 2.403 mg/dag) með mat frá og með degi 15 (viðhaldsmeðferð)

Ráðlagður daglegur viðhaldsskammtur af Esbriet er 3 hylki þrisvar sinnum á dag með mat, samtals 2.403 mg/dag.

Kyngið hylkjunum heilum með vatni, með eða eftir máltíð, til að draga úr hættu á aukaverkunum, svo sem ógleði og sundli. Hafðið samband við lækni ef einkenni verða viðvarandi.

Skammtaminnkun vegna aukaverkana

Læknirinn getur minnkað skammtinn ef þú finnur fyrir aukaverkunum, svo sem magavandamálum, einhverjum viðbrögðum í húð við sólarljósi eða sólbekkjum, eða ef verulegar breytingar verða á lifrarensímum.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu strax samband við lækinn, lyfjafræðing eða slysadeild næsta sjúkrahúss ef þú hefur tekið fleiri hylki en þú átt að taka og taktu lyfið með þér.

Ef gleymist að nota Esbriet

Ef þú gleymir skammti skalt þú taka hann um leið og þú manst eftir því. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Líða skulu að minnsta kosti 3 klst. á milli skammta. Ekki taka fleiri hylki á dag en læknirinn hefur ávísað.

Ef hætt er að nota Esbriet

Í sumum aðstæðum gæti læknirinn ráðlagt þér að hætta að taka Esbriet. Ef þú þarft af einhverjum ástæðum að hætta að taka Esbriet í meira en 14 daga samfelt mun læknirinn hefja meðferðina að nýju með 1 hylki 3 sinnum á dag og hækka smám saman í 3 hylki 3 sinnum á dag.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hættu að taka Esbriet og hafðu strax samband við lækinn

- Ef þú finnur fyrir þrota í andliti, vörum og/eða tungu, öndunarörðugleikum eða blísturshljóðum við öndun sem eru einkenni ofsabjúgs sem er alvarlegt ofnæmisviðbragð. Þetta er sjaldgæf aukaverkun.
- Ef augnhvítan eða húðin gulnar eða ef þvag verður dökkt, hugsanlega ásamt kláða í húð sem eru einkenni óeðlilegra lifrargilda. Þetta eru mjög sjaldgæfar aukaverkanir.

Aðrar aukaverkanir geta verið

Ræddu við lækinn ef þú finnur fyrir einhverjum aukaverkunum.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- viðbrögð í húð eftir að hafa verið úti í sól eða notað sólbekk
- ógleði
- þreyta
- niðurgangur
- meltingartruflanir eða magavandamál
- lystarleysi
- höfuðverkur.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sýkingar í hálsi eða öndunarferum sem ná til lungna og/eða skútabólga
- blöðrusýkingar
- þyngdartap
- erfiðleikar með svefn
- sundl
- syfja
- breytt bragðskyn
- hitasteypur
- mæði
- hósti
- magavandamál svo sem sýrubakflæði, uppköst, uppþemba, kviðverkur og vanlíðan, brjóstsviði, hægðatregða og vindgangur
- blóðpróf geta sýnt hækkun lifrarendíma
- húðvandamál svo sem kláði í húð, roði eða rauður litur á húð, þurrkur í húð, útbrot
- vöðvaverkir, eymsli í liðum/liðverkir
- máttleysi eða þróttleysi
- brjóstverkur
- sólbruni.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- blóðprufur kunna að sýna fækkun hvítra blóðkorna.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Esbriet

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum á glasinu og öskjunni á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Esbriet inniheldur

Virka innihaldsefnið er pírfenidón. Hvert hylki inniheldur 267 mg af pírfenidóni.

Önnur innihaldsefni eru:

- Innihald hylkis: örkristallaður sellulósi, natríumkroskarmellósi, póvídón, magnesíumsterat
- Hylkið sjálft: gelatín, títantvíoxíð (E171)
- Brúnt prentblek á hylki: gljálakk, svart járnnoxíð (E172), rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172), própýlenglýkól, ammóníumhýdroxíð

Lýsing á útliti Esbriet og pakkningastærðir




Esbriet hörð hylki (hylki) eru með ógegnsæjum hvítum til beinhvítum botni og ógegnsæju hvítu til beinhvítu loki með áletruninni „PFD 267 mg“ með brúnu bleki. Hylkið inniheldur hvítt til ljósgult duft.

Lyfið fæst í 2 vikna upphafspakkningu, 4 vikna meðferðarpakkningu eða í glasi.

2-vikna upphafspakkningin inniheldur samtals 63 hylki. Það eru 7 þynnustrimlar með 3 hylkjum í strimli (1 hylki í hverjum vasa fyrir viku 1) og 7 þynnustrimlar með 6 hylkjum í strimli (2 hylki í hverjum vasa fyrir viku 2).

4 vikna meðferðarpakkningin inniheldur samtals 252 hylki. Það eru 14 x 2 daga þynnustrimlar sem hver inniheldur 18 hylki (3 hylki í hverjum vasa).

Þynnustrimlarnir í 2 vikna upphafspakkningunni og 4 vikna viðhaldspakkningunni eru merktir með eftirfarandi táknum til að minna á töku lyfsins þrisvar á dag:

 (sólurupprás; morgunskammtur)  (sól; skammtur að degi til) og  (tungl; kvöldskammtur).

Glasið inniheldur 270 hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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)

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í .

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins
Esbriet 267 mg filmuhúðaðar töflur
Esbriet 534 mg filmuhúðaðar töflur
Esbriet 801 mg filmuhúðaðar töflur

Pírfenidón

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Esbriet og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Esbriet
3. Hvernig nota á Esbriet
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Esbriet
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Esbriet og við hverju það er notað

Esbriet inniheldur virka efnið pírfenidón og er notað við meðferð á vægri til miðlungi alvarlegri sjálfvakinni lungnatrefjun hjá fullorðnum.

Sjálfvakinn lungnatrefjun er ástand þar sem vefirnir í lungunum verða þrútnir og ör myndast í þeim með tímanum, sem gerir djúpa öndun erfiða. Þetta veldur því að lungun eiga erfitt með að starfa almennilega. Esbriet hjálpar við að draga úr örmyndun og þrota í lungunum og auðveldar öndun.

2. Áður en byrjað er að nota Esbriet

Ekki má nota Esbriet

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir pírfenidóni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú hefur fengið ofnæmisþjúg áður við notkun pírfenidóns, þar með talin einkenni eins og bólgu í andliti, vörum og/eða tungu, sem geta tengst öndunarerfiðleikum eða hvæsandi öndun
- ef þú tekur lyf sem kallast flúvoxamín (notað gegn þunglyndi og þráhyggju- og árátturöskun)
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm eða lifrarsjúkdóm á lokastigi
- ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm eða nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þarfnast skilunar.

Ekki nota Esbriet ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Spyrðu lækninn eða lyfjafræðing ef þú ert ekki viss.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Esbriet er notað

- Þú getur orðið viðkvæmari fyrir sólarljósi (ljósnæmisviðbrögð) á meðan þú tekur Esbriet. Forðastu sól (þ.m.t. sólbeikki) á meðan þú tekur Esbriet. Notaðu sólarvörn daglega og hyldu handlegg, fótlegg og höfuð til að minnka útsetningu fyrir sólarljósi (sjá kafla 4: Hugsanlegar aukaverkanir).
- Þú ættir ekki að taka önnur lyf, svo sem tetracyklín sýklalyf (svo sem doxýcyklín), sem geta aukið næmi fyrir sólarljósi.
- Þú skalt láta lækninn vita ef þú ert með nýrnnavandamál.

- Þú skalt láta lækinn vita ef þú ert með væg til miðlungi alvarleg lifrarrvandamál.
- Þú ættir að hætta að reykja fyrir og meðan á meðferð með Esbriet stendur. Sígarettreykingar geta dregið úr áhrifum Esbriet.
- Esbriet getur valdið sundli og þreytu. Gættu varúðar ef þú tekur þátt í verkefnum sem krefjast fullrar árvekni og samhæfingar.
- Esbriet getur valdið þyngdartapi. Læknirinn mun fylgjast með þyngd þinni á meðan þú tekur lyfið.

Þú þarft að fara í blóðprufu áður en þú byrjar að taka Esbriet og mánaðarlega fyrstu 6 mánuðina og síðan á 3 mánaða fresti á meðan þú tekur lyfið, til að fylgjast með því hvort lifrin starfi eðlilega. Það er mikilvægt að þú farir reglulega í þessar blóðprufur á meðan þú tekur Esbriet.

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum eða unglimum yngri en 18 ára Esbriet.

Notkun annarra lyfja samhliða Esbriet

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Þetta er sérlega mikilvægt ef þú tekur eftirtalin lyf, þar sem þau geta breytt áhrifum Esbriet.

Lyf sem geta aukið áhrif Esbriet:

- enoxacín (sýklalyf)
- cíprófloxacín (sýklalyf)
- amíódarón (notað gegn sumum tegundum hjartasjúkdóma)
- própafenón (notað gegn sumum tegundum hjartasjúkdóma).
- flúvoxamín (notað við þunglyndi og árátta-þráhyggjuröskun (OCD)).

Lyf sem geta dregið úr áhrifum Esbriet:

- ómeprazol (notað við t.d. meltingartruflunum, maga-vélindisbakflæðissjúkdómi)
- rífampicín (sýklalyf).

Notkun Esbriet með mat eða drykk

Ekki drekka greipaldinsafa á meðan þetta lyf er tekið. Greipaldin geta komið í veg fyrir að Esbriet virki á réttan hátt.

Meðganga og brjóstgjöf

Í varúðarskyni er æskilegt að forðast notkun Esbriet ef þú ert þunguð, ætlar að verða þunguð eða heldur að þú gætir verið þunguð, þar sem hugsanleg áhætta fyrir ófætt barnið er ekki þekkt.

Talaðu við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Esbriet ef þú ert með barn á brjósti eða áætla að hafa barn á brjósti. Þar sem ekki er vitað hvort Esbriet berst yfir í brjóstamjólk mun læknirinn ræða við þig um áhættu og ávinning af því að nota lyfið samhliða brjóstgjöf, ef þú ákveður að gera það.

Akstur og notkun véla

Ekki aka eða nota vélar ef þú finnur fyrir sundli eða þreytu eftir töku Esbriet.

3. Hvernig nota á Esbriet

Sérfræðingar með reynslu í greiningu og meðferð á sjálfvakinni lungnatrefjun (IPF) skulu hefja meðferð með Esbriet og hafa eftirlit með henni.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Lyfið er yfirleitt gefið í hækkandi skömmtum á eftirfarandi hátt:

- takið 267 mg skammt (1 gula töflu), 3 sinnum á dag (samtals 801 mg/dag) með mat fyrstu 7 dagana
- takið 534 mg skammt (2 gular töflur eða 1 appelsínugula töflu), 3 sinnum á dag (samtals 1.602 mg/dag) með mat daga 8 til 14
- takið 801 mg skammt (3 gular töflur eða 1 brúna töflu), 3 sinnum á dag (samtals 2.403 mg/dag) með mat frá og með degi 15 (viðhaldsmeðferð).

Ráðlagður daglegur viðhaldsskammtur af Esbriet er 801 mg (3 gular töflur eða 1 brún tafla) þrisvar sinnum á dag með mat, samtals 2.403 mg/dag.

Kyngið töflunum heilum með vatni, með eða eftir máltíð, til að draga úr hættu á aukaverkunum, svo sem ógleði og sundli. Hafðu samband við lækni ef einkenni verða viðvarandi.

Skammtaminnkun vegna aukaverkana

Læknirinn getur minnkað skammtinn ef þú finnur fyrir aukaverkunum, svo sem magavandamálum, einhverjum viðbrögðum í húð við sólarljósi eða sólbekkjum, eða ef verulegar breytingar verða á lifrarendinum.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu strax samband við lækinn, lyfjafræðing eða slysadeild næsta sjúkrahúss ef þú hefur tekið fleiri töflur en þú átt að taka og taktu lyfið með þér.

Ef gleymist að nota Esbriet

Ef þú gleymir skammti skalt þú taka hann um leið og þú manst eftir því. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Líða skulu að minnsta kosti 3 klst. á milli skammta. Ekki taka fleiri töflur á dag en læknirinn hefur ávísað.

Ef hætt er að nota Esbriet

Í sumum aðstæðum gæti læknirinn ráðlagt þér að hætta að taka Esbriet. Ef þú þarft af einhverjum ástæðum að hætta að taka Esbriet í meira en 14 daga samfellt mun læknirinn hefja meðferðina að nýju með 267 mg skammti 3 sinnum á dag og hækka smám saman í 801 mg skammt 3 sinnum á dag.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hættu að taka Esbriet og hafðu strax samband við lækinn

- Ef þú finnur fyrir þrota í andliti, vörum og/eða tungu, öndunarörðugleikum eða blísturshljóðum við öndun sem eru einkenni ofsabjúgs sem er alvarlegt ofnæmisviðbragð. Þetta er sjaldgæf aukaverkun.
- Ef augnhvítan eða húðin gulnar eða ef þvag verður dökkt, hugsanlega ásamt kláða í húð sem eru einkenni óeðlilegra lifrargilda. Þetta eru mjög sjaldgæfar aukaverkanir.

Aðrar aukaverkanir geta verið

Ræddu við lækinn ef þú finnur fyrir einhverjum aukaverkunum.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- viðbrögð í húð eftir að hafa verið úti í sól eða notað sólbekk
- ógleði
- þreyta
- niðurgangur
- meltingartruflanir eða magavandamál
- lystarleysi

- höfuðverkur.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sýkingar í hálsi eða öndunarferum sem ná til lungna og/eða skútabólga
- blöðrusýkingar
- þyngdartap
- erfiðleikar með svefn
- sundl
- syfja
- breytt bragðskyn
- hitasteypur
- mæði
- hósti
- magavandamál svo sem sýrubakflæði, uppköst, uppþemba, kviðverkur og vanlíðan, brjóstsviði, hægðatregða og vindgangur
- blóðpróf geta sýnt hækkun lifrarendíma
- húðvandamál svo sem kláði í húð, roði eða rauður litur á húð, þurrkur í húð, útbrot
- vöðvaverkir, eymsli í liðum/liðverkir
- máttleysi eða þróttleysi
- brjóstverkur
- sólbruni.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- blóðprufur kunna að sýna fækkun hvítra blóðkorna.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Esbriet

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum á glasinu, þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluáðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Esbriet inniheldur

267 mg töflur

Virka innihaldsefnið er pírfenidón. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 267 mg af pírfenidóni.

Önnur innihaldsefni eru: örkristallaður sellulósi, natríumkroskarmellósi, póvídón K30, vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat

Í filmuhúðinni er: pólývínýl alkóhól, títantvíoxíð (E171), macrogol 3350, talkúm, gult járnnoxíð (E172)

534 mg töflur

Virka innihaldsefnið er pírfenidón. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 534 mg af pírfenidóni. Önnur innihaldsefni eru: örkristallaður sellulósi, natríumkroskarmellósi, póvídón K30, vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat. Í filmuhúðinni er: pólývínýl alkóhól, títantvíoxíð (E171), macrogol 3350, talkúm, gult járnnoxíð (E172) og rautt járnnoxíð (E172).

801 mg töflur

Virka innihaldsefnið er pírfenidón. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 801 mg af pírfenidóni. Önnur innihaldsefni eru: örkristallaður sellulósi, natríumkroskarmellósi, póvídón K30, vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat. Í filmuhúðinni er: pólývínýl alkóhól, títantvíoxíð (E171), macrogol 3350, talkúm, rautt járnnoxíð (E172) og svart járnnoxíð (E172).




Lýsing á útliti Esbriet og pakkningastærðir

267 mg töflur

Esbriet 267 mg filmuhúðaðar töflur eru gular, sporöskjulagaðar filmuhúðaðar töflur, kúptar báðum megin, með ígreypu „PFD“. Í pakkningunum eru eitt glas með 21 töflu, tvö glös með 21 töflu hvort (alls 42 töflur), eitt glas með 42 töflum, eitt glas með 90 töflum, tvö glös með 90 töflum hvort (alls 180 töflur) eða eitt glas með 180 töflum.

Þynnupakkningar innihalda 21, 42, 84 eða 168 filmuhúðaðar töflur og fjölpakkningar innihalda 63 filmuhúðaðar töflur (pakkning til 2 vikna upphafsmeðferðar, 21+42) eða 252 filmuhúðaðar töflur (pakkning til framhaldsmeðferðar, 3x84).

Þynnustrimlarnir í 267 mg pakkningunni sem innihalda 63 filmuhúðaðar töflur eru merktir með eftirtöldum táknum og skammstöfuðum heitum vikudaga til að minna á töku lyfsins þrisvar á dag:

 (sólarupprás; morgunskammtur)  (sól; skammtur að degi til) og  (tungl; kvöldskammtur).

Má. Þri. Mi. Fi. Fö. Lau. Su.




534 mg töflur

Esbriet 534 mg filmuhúðaðar töflur eru appelsínugular, sporöskjulagaðar filmuhúðaðar töflur, kúptar báðum megin, með ígreypu „PFD“. Í pakkningunum eru annað hvort eitt glas með 21 töflu eða eitt glas með 90 töflum.

801 mg töflur

Esbriet 801 mg filmuhúðaðar töflur eru brúnar, sporöskjulagaðar filmuhúðaðar töflur, kúptar báðum megin, með ígreypu „PFD“. Í pakkningunum er eitt glas með 90 töflum. Þynnupakkning inniheldur 84 filmuhúðaðar töflur og fjölpakkning inniheldur 252 filmuhúðaðar töflur (pakkning til framhaldsmeðferðar, 3x84).

Þynnustrimlarnir í 801 mg pakkningunni eru merktir með eftirtöldum táknum og skammstöfuðum heitum vikudaga til að minna á töku lyfsins þrisvar á dag:

 (sólarupprás; morgunskammtur)  (sól; skammtur að degi til) og  (tungl; kvöldskammtur).

Má. Þri. Mi. Fi. Fö. Lau. Su.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður .

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.