

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esbriet 267 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur 267 mg pirfenidona (pirfenidone).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula).

Divdaļīgas kapsulas ar baltu līdz gandrīz baltu necaurspīdīgu korpusu un baltu līdz gandrīz baltu necaurspīdīgu vāciņu ar brūnu uzrakstu "PFD 267 mg", satur baltas līdz gaiši dzeltenas krāsas pulveri.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Esbriet ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem vieglas un vidēji smagas idiopātiskas plaušu fibrozes (IPF) ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Esbriet terapija jāuzsāk ārstam, kurš specializējies un kam ir pieredze IPF diagnostikā un ārstēšanā.

Devas

Pieaugušie

Uzsākot terapiju, deva jātitrē līdz ieteicamai dienas devai, kas ir deviņas kapsulas dienā, 14 dienu periodā šādā veidā:

- no 1. līdz 7. dienai: viena kapsula trīs reizes dienā (801 mg/dienā);
- no 8. līdz 14. dienai: divas kapsulas trīs reizes dienā (1602 mg/dienā);
- sākot no 15. dienas: trīs kapsulas trīs reizes dienā (2403 mg/dienā).

Ieteicamā Esbriet uzturošā deva ir trīs 267 mg kapsulas trīs reizes dienā kopā ar ēdienu, sasniedzot kopā 2403 mg/dienā.

Nevienam pacientam nav ieteicama deva, kas pārsniedz 2403 mg/dienā (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem ir Esbriet terapijas pārtraukums 14 secīgas dienas vai ilgāk, terapija jāuzsāk no jauna ar sākotnējo 2 nedēļu titrēšanas shēmu līdz ieteicamās terapijas devas sasniegšanai.

Ja terapijas pārtraukums bijis īsāks par 14 dienām, var atsākt lietot iepriekšējo ieteicamās terapijas devu bez titrēšanas.

Devas pielāgošana un citi drošas lietošanas apsvērumi

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi: pacientiem, kuri terapiju nepanes kuņģa-zarnu trakta nevēlamo blakusparādību dēļ, jāatgādina, ka zāles jālieto kopā ar ēdienu. Ja simptomi saglabājas, pirfenidona devu var samazināt līdz 1-2 kapsulām (267 mg – 534 mg) divas vai trīs reizes dienā kopā ar ēdienu, atkārtoti devu paaugstinot līdz ieteicamajai devai atbilstoši panesamībai. Ja simptomi neizzūd, pacientiem var likt pārtraukt terapiju no vienas līdz divām nedēļām, lai simptomi izzūd.

Fotosensitivitātes reakcija vai izsitumi: pacientiem ar vieglu līdz vidēji smagu fotosensitivitātes reakciju vai izsitumiem jāatgādina katru dienu lietot saules aizsargkrēmu un izvairīties no uzturēšanās saulē (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pirfenidona devu var samazināt līdz 3 kapsulām dienā (1 kapsula trīs reizes dienā). Ja izsitumi neizzūd pēc 7 dienām, Esbriet lietošana uz 15 dienām jāpārtrauc un pēc tam deva jāpaaugstina līdz ieteicamajai devai tādā pat veidā kā devas paaugstināšanas periodā.

Pacientiem ar smagu fotosensitivitātes reakciju vai izsitumiem jāliek pārtraukt devas lietošanu un vērsties pie ārsta (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēc tam, kad izsitumi izzuduši, Esbriet lietošanu var atsākt un devu atkārtoti paaugstināt līdz ieteicamajai devai pēc ārsta ieskatiem.

Aknu funkcijas: ja būtiski paaugstinās alanīnaminotransferāzes un/vai aspartātaminotransferāzes līmenis (ALAT/ASAT) ar vai bez bilirubīna paaugstināšanās, pirfenidona deva jāpielāgo, vai arī terapija jāpārtrauc atbilstoši norādījumiem 4.4. apakšpunktā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (t.i., A un B klase pēc *Child-Pugh*) devas piemērošana nav nepieciešama. Tomēr, tā kā atsevišķiem pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem var paaugstināties pirfenidona līmenis plazmā, lietojot Esbriet šajā populācijā, jāievēro piesardzība. Esbriet nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem vai aknu slimību terminālā stadijā (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Esbriet jālieto piesardzīgi pacientiem ar vidēji smagiem (CrCl 30-50 ml/min) nieru darbības traucējumiem. Esbriet terapiju nedrīkst izmantot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl <30 ml/min) vai nieru slimību terminālā stadijā, kad nepieciešama dialīze (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Esbriet nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā IPF indikācijai.

Lietošanas veids

Esbriet paredzēts iekšķīgai lietošanai. Kapsulas jānorij veselā veidā, uzdzertot ūdeni, vai kopā ar ēdienu, lai samazinātu sliktas dūšas un reiboņa iespējamību (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskatītajām palīgvielām.
- Anamnēzē angioedēma, lietojot pirfenidonu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Vienlaicīga fluvoksamīna lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Smagi aknu darbības traucējumi vai aknu slimība terminālā stadijā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).
- Smagi nieru darbības traucējumi (CrCl <30 ml/min) vai nieru slimība terminālā stadijā, kad nepieciešama dialīze (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aknu darbība

Pacientiem, kuri ārstēti ar Esbriet, bieži ziņots par transamināžu līmeņa paaugstināšanos. Pirms Esbriet terapijas uzsākšanas jāveic aknu funkcionālie testi (ALAT, ASAT un bilirubīns), un pēc tam tie jāatkārto katru mēnesi pirmo 6 mēnešu laikā un vēlāk ik pēc trim mēnešiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja pēc Esbriet terapijas uzsākšanas pacientam konstatē aminotransferāžu paaugstināšanos līdz $> 3 - < 5 \times \text{NAR}$ un bilirubīna līmenis nav paaugstināts, un nav simptomi vai pazīmes, kas liecina par zāļu ierosinātu aknu bojājumu, jāizslēdz citi iespējamie cēloņi un pacients ir rūpīgi jānovēro. Jāapsver citu, ar aknu toksicitāti saistītu zāļu lietošanas pārtraukšana. Ja klīnisku apsvērumu dēļ tas ir iespējams, Esbriet devu jāsamazina vai lietošana jāpārtrauc. Pēc tam, kad aknu funkcionālo testu rezultāti ir normas robežās, Esbriet devu panesības gadījumā var atkārtoti atjaunot līdz ieteicamajai devai.

Zāļu ierosināts aknu bojājums

Retos gadījumos ASAT un ALAT līmeņa paaugstināšanās bija saistīta ar vienlaicīgu bilirubīna līmeņa paaugstināšanos. Pēc reģistrācijas periodā ziņots par smagiem zāļu ierosinātu aknu bojājumu gadījumiem, tai skaitā par atsevišķiem gadījumiem ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Papildus ieteicamai regulārai aknu funkcionālo testu kontrolei, pacientiem, kuri ziņo par simptomiem, kas var liecināt par aknu bojājumu, tai skaitā par nogurumu, anoreksiju, diskomforta sajūtu vēdera labajā augšējā kvadrantā, tumšu urīnu vai dzelti, nekavējoties klīniski jāizvērtē un jāveic aknu funkcionālie testi.

Ja pacientam konstatē aminotransferāžu paaugstināšanos līdz $> 3 - < 5 \times \text{NAR}$ un vienlaicīgi ir hiperbilirubinēmija vai klīniskās pazīmes vai simptomi, kas liecina par aknu bojājumu, Esbriet lietošana pilnīgi jāpārtrauc un to šim pacientam atsākt nedrīkst.

Ja pacientam konstatē aminotransferāžu paaugstināšanos līdz $\geq 5 \times \text{NAR}$, Esbriet lietošana pilnīgi jāpārtrauc un to šim pacientam atsākt nedrīkst.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (t.i., B klase pēc *Child-Pugh*) pirfenidona iedarbība paaugstinājās par 60%. Pacientiem ar esošiem viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (t.i., A un B klase pēc *Child-Pugh*) pirfenidonu jālieto piesardzīgi, ņemot vērā iespējamo pirfenidona iedarbības pastiprināšanos. Pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas toksicitātes pazīmes, īpaši, ja pacienti vienlaicīgi saņem zināmu CYP1A2 inhibitoru (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu). Pētījumi par Esbriet lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav veikti, un pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem Esbriet lietot nedrīkst (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fotosensitivitātes reakcija un izsitumi

Esbriet terapijas laikā jāizvairās no tiešas saules gaismas (tai skaitā kalnu saules spuldzes) vai samazināt šādu iedarbību līdz minimumam. Pacientiem jānodrošina katru dienu lietot saules aizsargkrēmu, valkāt apģērbu, kas aizsargā no saules stariem, un izvairīties no citu zāļu, kas izraisa fotosensitivitāti, lietošanas. Pacientiem jānodrošina ziņot par fotosensitivitātes reakcijas simptomiem vai izsitumiem savam ārstam. Nopietnas fotosensitivitātes reakcijas ir retas. Vieglas un vidēji smagas fotosensitivitātes reakcijas vai izsitumu gadījumā var būt nepieciešama devas pielāgošana vai īslaicīga terapijas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Angioedēma/ anafilakse

Saistībā ar Esbriet lietošanu pēc reģistrācijas periodā bijuši ziņojumi par angioedēmu (dažkārt nopietnu), piemēram, sejas, lūpu un/vai mēles pietūkumu, kas var būt saistīts ar apgrūtinātu elpošanu vai sēkšanu. Saņemti ziņojumi arī par anafilaktiskām reakcijām. Tāpēc pacientiem, kuriem pēc Esbriet lietošanas rodas angioedēmas pazīmes vai simptomi vai smagas alerģiskas reakcijas, ārstēšana ir nekavējoties jāpārtrauc. Pacienti ar angioedēmu vai smagām alerģiskām reakcijām jāārstē atbilstoši aprūpes standartiem. Esbriet nedrīkst lietot pacientiem, kuriem anamnēzē ir angioedēma vai paaugstināta jutība saistībā ar Esbriet lietošanu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Reibonis

Pacientiem, kuri lieto Esbriet, ir ziņots par reiboni. Tāpēc pacientiem būtu jāzina, kā viņi reaģē uz šīm zālēm, pirms iesaistīšanās aktivitātēs, kurām nepieciešama prāta modrība vai koordinācija (skatīt 4.7. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos lielākajai daļai pacientu, kuriem bija reibonis, tas bija tikai viens atsevišķs gadījums, un lielākā daļa gadījumu atrisinājās vidēji 22 dienu laikā. Ja reibonis saglabājas vai tā smaguma pakāpe palielinās, var būt nepieciešama devas pielāgošana vai pat Esbriet lietošanas pārtraukšana.

Nogurums

Pacientiem, kuri lieto Esbriet, ir ziņots par nogurumu. Tāpēc pacientiem būtu jāzina, kā viņi reaģē uz šīm zālēm, pirms iesaistīšanās aktivitātēs, kurām nepieciešama prāta modrība vai koordinācija (skatīt 4.7. apakšpunktu).

Ķermeņa masas zudums

Pacientiem, kuri ārstēti ar Esbriet, ir ziņots par ķermeņa masas zudumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstiem jākontrolē pacienta ķermeņa masa, un attiecīgos gadījumos jāiesaka palielināt uzņemto kaloriju daudzumu, ja ķermeņa masas zudumu uzskata par klīniski nozīmīgu.

Hiponatrēmija

Pacientiem, kuri ārstēti ar Esbriet, ir ziņots par hiponatrēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tā kā hiponatrēmijas simptomi var būt viegli un tos var maskēt blakusslimības, ieteicams regulāri kontrolēt atbilstošos laboratoriskos rādītājus, īpaši tad, ja pacientam ir par to iespējami liecinošas pazīmes un simptomi, piemēram, slikta dūša, galvassāpes vai reibonis.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aptuveni 70-80% pifrenidona metabolizē CYP1A2, ar nelielu citu CYP izoenzīmu, ieskaitot CYP2C9, 2C19, 2D6 un 2E1, iesaistīšanos.

Greipfrūtu sulas lietošana ir saistīta ar CYP1A2 inhibīciju, un tāpēc pifrenidona terapijas laikā no tās būtu jāizvairās.

Fluvoksamīns un CYP1A2 inhibitori

1. fāzes pētījumā vienlaicīgas Esbriet un fluvoksamīna (spēcīgs CYP1A2 inhibitors ar inhibējošu iedarbību uz citiem CYP izoenzīmiem [CYP2C9, 2C19, un 2D6]) lietošanas rezultātā nesmēķētājiem četrcārtīgi paaugstinājās pifrenidona iedarbība.

Esbriet kontraindicēts pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto fluvoksamīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pirms Esbriet terapijas uzsākšanas fluvoksamīna lietošana jāpārtrauc, un no tās jāizvairās Esbriet terapijas laikā samazināta pifrenidona klīrensa dēļ. Pifrenidona terapijas laikā jāizvairās no citām terapijām, kas ir gan CYP1A2, gan vēl viena vai vairāku citu CYP izoenzīmu, kas piedalās pifrenidona metabolismā, (piemēram, CYP2C9, 2C19, un 2D6) inhibitori.

In vitro un *in vivo* ekstrapolācijas liecina, ka spēcīgiem un selektīviem CYP1A2 inhibitoriem (piemēram, enoksacīns) piemīt potenciāls aptuveni divkārtīgi līdz četrcārtīgi paaugstināt pifrenidona iedarbību. Ja nevar izvairīties no vienlaicīgas Esbriet un spēcīga un selektīva CYP1A2 inhibitora lietošanas, pifrenidona deva jāsamazina līdz 801 mg dienā (viena kapsula, trīs reizes dienā). Pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas ar Esbriet terapiju saistītas nevēlamās blakusparādības. Ja nepieciešams, Esbriet lietošana jāpārtrauc (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga Esbriet un 750 mg ciprofloksacīna (vidēji spēcīgs CYP1A2 inhibitors) lietošana par 81% palielināja pifrenidona iedarbību. Ja nevar izvairīties no 750 mg devas ciprofloksacīna divas reizes dienā lietošanas, pifrenidona deva jāsamazina līdz 1602 mg dienā (divas kapsulas, trīs reizes dienā). Esbriet jālieto piesardzīgi, ja ciprofloksacīnu lieto 250 mg vai 500 mg devā vienu vai divas reizes dienā.

Esbriet jālieto piesardzīgi pacientiem, kuri saņem citu vidēji spēcīgu CYP1A2 inhibitoru terapiju (piemēram, amiodarons, propafenons).

Īpaša piesardzība jāievēro arī tad, ja CYP1A2 inhibitorus lieto vienlaicīgi ar vienu vai vairāku citu CYP izoenzīmu, kas piedalās pifrenidona metabolismā, piemēram CYP2C9 (piemēram amiodarons, flukonazols), 2C19 (piemēram hloramfenikols) un 2D6 (fluoksetīns, paroksetīns), spēcīgiem inhibitoriem.

Cigarešu smēķēšana un CYP1A2 inducētāji

1. fāzes mijiedarbības pētījumā tika izvērtēta cigarešu smēķēšanas (CYP1A2 inducētājs) ietekme uz pifrenidona farmakokinētiku. Smēķētājiem pifrenidona iedarbība bija 50% no nesmēķētāju grupā novērotās. Smēķēšanai piemīt spēja inducēt aknu enzīmu veidošanos, un līdz ar to palielinās zāļu klīrenss un samazinās iedarbība. Pamatojoties uz novēroto saistību starp cigarešu smēķēšanu un to spēju inducēt CYP1A2, Esbriet terapijas laikā jāizvairās no vienlaicīgas spēcīgu CYP1A2 inducētāju, ieskaitot smēķēšanu, lietošanas. Pacientus jābudina pifrenidona terapijas laikā pārtraukt spēcīgu CYP1A2 inducētāju lietošanu un pārtraukt smēķēšanu.

Ja tiek lietoti vidēji spēcīgi CYP1A2 inducētāji (piem., omeprazols), vienlaicīgas lietošanas rezultāts teorētiski var būt pifrenidona līmeņa pazemināšanās plazmā.

Vienlaicīgas zāļu, kas darbojas kā gan CYP1A2, gan citu CYP izoenzīmu, kas piedalās pifrenidona metabolismā, inducētāji, lietošanas (piemēram, rifampicīns) rezultāts var būt pifrenidona līmeņa plazmā ievērojama pazemināšanās. Kad vien tas iespējams, no šādu zāļu lietošanas būtu jāizvairās.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par Esbriet lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Dzīvniekiem pifrenidona un/vai tā metabolīti šķērso placentu ar iespējamu pifrenidona un/ vai tā metabolītu uzkrāšanos augļūdeņos.

Lietojot lielas devas (≥ 1000 mg/kg/dienā), žurkām pagarinājās gestācijas laiks un samazinājās augļa dzīvotspēja.

Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Esbriet lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai pifrenidons vai tā metabolīti izdalās mātes pienā. Pieejamie farmakokinētiskie dati par dzīvniekiem liecina par pifrenidona un/vai tā metabolītu izdalīšanos pienā ar iespējamu pifrenidona un/ vai tā metabolītu uzkrāšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku ar krūti barotam zīdaiņim.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar Esbriet jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no Esbriet terapijas mātei.

Fertilitāte

Preklīniskajos pētījumos nenovēroja negatīvu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Esbriet var izraisīt reiboni un nogurumu, kas var mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, tāpēc, ja ir šādi simptomi, pacientiem ieteicams ievērot piesardzību vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības Esbriet klīniskajos pētījumos, lietojot devu 2403 mg/dienā salīdzinājumā ar placebo, attiecīgi bija slikta dūša (32,4%, salīdzinot ar 12,2%), izsitumi (26,2%, salīdzinot ar 7,7%), caureja (18,8%, salīdzinot ar 14,4%), nogurums (18,5%, salīdzinot ar 10,4%), dispepsija (16,1%, salīdzinot ar 5,0%), samazināta ēstgriba (20,7%, salīdzinot ar 8,0%), galvassāpes (10,1%, salīdzinot ar 7,7%), un fotosensitivitātes reakcija (9,3%, salīdzinot ar 1,1%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Esbriet drošums ir vērtēts klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās 1650 brīvprātīgie un pacienti. Vairāk nekā 170 pacienti pētīti atklātos pētījumos vairāk nekā piecus gadus, un daži pat līdz 10 gadiem.

1. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots ar biežumu $\geq 2\%$ 623 pacientiem, kuri saņēma ieteicamo Esbriet devu 2403 mg/dienā trīs apvienotos pivotālos 3. fāzes pētījumos. Pēcreģistrācijas perioda blakusparādības arī ir norādītas 1. tabulā. Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas saskaņā ar orgānu sistēmu klasifikāciju (OSK), un katrā biežuma grupā [ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)] nevēlamās blakusparādības sakārtotas nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības atbilstoši OSK un MedDRA biežuma iedalījumam	
Infekcijas un infestācijas	
Ļoti bieži	Augšējo elpceļu infekcija
Bieži	Urīnceļu infekcija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Retāk	Agranulocitoze ¹
Imūnās sistēmas traucējumi	
Retāk	Angioedēma ¹
Nav zināmi	Anafilakse ¹
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	Samazināta ķermeņa masa, samazināta ēstgriba
Retāk	Hiponatrēmija ¹
Psihiskie traucējumi	
Ļoti bieži	Bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Galvassāpes, reibonis
Bieži	Miegainība, garšas sajūtas izmaiņas, letarģija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Karstuma viļņi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti bieži	Aizdusa, klepus
Bieži	Produktīvs klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Dispepsija, slikta dūša, caureja, gastroezofageālā atvīļņa slimība, vemšana, aizcietējums
Bieži	Vēdera uzpūšanās, diskomforts vēdera apvidū, sāpes vēderā, sāpes vēdera augšējā daļā, diskomforts kuņģa apvidū, gastrīts, gāzu uzkrāšanās
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Paaugstināts ALAT, paaugstināts ASAT, paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis
Retāk	Paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis serumā kombinācijā ar paaugstinātu ALAT un ASAT ¹ , zāļu ierosināts aknu bojājums ²
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	Izsitumi
Bieži	Fotosensitivitātes reakcija, nieze, eritēma, ādas sausums, eritematozi izsitumi, makulozi izsitumi, niezoši izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	Artralģija
Bieži	Mialģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	Nogurums
Bieži	Astēnija, ar sirdsdarbību nesaistītas sāpes krūšu apvidū
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	
Bieži	Sauļes apdegumi

1. Identificētas pēcreģistrācijas novērošanas laikā.
2. Pēcreģistrācijas novērošanas laikā konstatēti smagi zāļu ierosinātu aknu bojājumu gadījumi, tai skaitā atsevišķi gadījumi ar letālu iznākumu (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Samazināta ēstgriba

Pivotālos klīniskajos pētījumos konstatētie samazinātas ēstgribas gadījumi bija viegli kontrolējami un parasti nebija saistīti ar nozīmīgām sekām. Retāk, ēstgribas samazināšanās gadījumi bija saistīti ar ievērojamu ķermeņa masas zudumu un bija nepieciešama medicīniska iejaukšanās.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskā pieredze pārdozēšanas gadījumos ir ierobežota. Daudzkārtējas pirfenidona devas, sasniedzot kopējo devu 4806 mg/dienā, tika dotas kā sešas 267 mg kapsulas trīs reizes dienā veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem 12 dienu devas paaugstināšanas periodā. Nevēlamās blakusparādības bija vieglas, pārejošas un atbilstošas biežāk ziņotajām pirfenidona nevēlamajām blakusparādībām.

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, jānodrošina atbalstoša medicīniskā aprūpe, kas ietver organisma stāvokļa galveno rādītāju kontroli un pacienta klīniskā stāvokļa rūpīgu novērošanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, citi imūnsupresanti, ATĶ kods: L04AX05.

Pirfenidona darbības mehānisms nav pilnībā noskaidrots. Tomēr esošie dati liecina, ka dažādās *in vitro* sistēmās un plaušu fibrozes dzīvnieku modeļos (bleomicīna un transplantāta izraisīta fibroze) pirfenidonam ir gan antifibrotiska, gan pretiekaisuma iedarbība.

IPF ir hroniska fibrotiska un iekaisuma plaušu slimība, ko ietekmē iekaisumu veicinošu citokīnu sintēze un izdalīšanās, ieskaitot audzēja nekrozes faktoru alfa (TNF- α) un interleikīnu-1-beta (IL-1 β), un ir pierādīts, ka pirfenidons samazina iekaisuma šūnu uzkrāšanos kā atbildes reakciju uz dažādiem izraisītājiem.

Pirfenidons samazina fibroblastu proliferāciju, ar fibrozi saistīto proteīnu un citokīnu ražošanu, kā arī paaugstinātu ārpusšūnu matricas biosintēzi un uzkrāšanos kā atbildes reakciju uz citokīna augšanas faktoriem, piemēram, augšanu transformējošo faktoru beta (TGF- β) un no trombocītiem iegūtu augšanas faktoru (PDGF).

Klīniskā efektivitāte

Esbriet klīniskā efektivitāte ir pētīta četros 3. fāzes, daudzcentru, randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar IPF. Trīs no 3. fāzes pētījumiem (PIPF-004, PIPF-006 un PIPF-016) bija starptautiski, un viens (SP3) tika veikts Japānā.

PIPF-004 un PIPF-006 salīdzināja Esbriet 2403 mg/dienā terapiju ar placebo. Pētījumu plānojums bija gandrīz identisks, ar dažiem izņēmumiem, iekļaujot vidējas devas grupu (1197 mg/dienā) PIPF-004. Abos pētījumos terapiju nozīmēja trīs reizes dienā vismaz 72 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs abos pētījumos bija procentuālās prognozētās forsētās vitālās kapacitātes (FVC) izmaiņas no sākotnējā rādītāja līdz 72. nedēļai.

Pētījumā PIPF-004 procentuālā prognozētā FVC samazināšanās no sākotnējā rādītāja 72. terapijas nedēļā būtiski samazinājās pacientiem, kuri saņēma Esbriet (N=174) salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo (N=174; p=0,001, kategoriju ANCOVA). Esbriet terapija arī būtiski pazemināja

procentuālās prognozētās FVC samazināšanos no sākotnējā rādītāja 24. nedēļā ($p=0,014$), 36. nedēļā ($p<0,001$), 48. nedēļā ($p<0,001$) un 60. nedēļā ($p<0,001$). 72. nedēļā procentuālā prognozētā FVC samazināšanos $\geq 10\%$ no sākotnējā rādītāja (slietīga vērtība, kas norāda uz mirstības risku IPF dēļ) novēroja 20% pacientu, kuri saņēma Esbriet salīdzinājumā ar 35%, kuri saņēma placebo (2. tabula).

2. tabula. Procentuālās prognozētās FVC izmaiņu no sākotnējā rādītāja līdz 72. nedēļai kategoriju novērtējums PIPF-004 pētījumā		
	Pirfenidons 2403 mg/dienā (N = 174)	Placebo (N = 174)
Samazināšanās $\geq 10\%$ vai nāve, vai plaušu transplantācija	35 (20%)	60 (34%)
Samazināšanās mazāk par 10%	97 (56%)	90 (52%)
Samazināšanās nav (FVC izmaiņas $>0\%$)	42 (24%)	24 (14%)

Kaut gan attiecībā uz izmaiņām no sākotnējā rādītāja līdz 72. nedēļai nebija atšķirības noietajā attālumā sešu minūšu iekšas testā (6MWT) pacientiem, kuri saņēma Esbriet, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo, atbilstoši iepriekš noteiktajai kategoriju ANCOVA, *ad hoc* analīzē 37% pacientu, kuri saņēma Esbriet, uzrādīja ≥ 50 m samazināšanos attiecībā uz 6MWT distanci, salīdzinājumā ar 47% pacientu, kuri saņēma placebo PIPF-004 pētījumā.

PIPF-006 pētījumā Esbriet terapija (N=171) nepazemināja procentuālās prognozētās FVC samazināšanos no sākotnējā rādītāja līdz 72. nedēļai salīdzinājumā ar placebo (N=173; $p=0,501$). Taču Esbriet terapija pazemināja procentuālās prognozētās FVC samazināšanos 24. nedēļā ($p<0,001$), 36. nedēļā ($p=0,011$) un 48. nedēļā ($p=0,005$). 72. nedēļā FVC samazināšanos $\geq 10\%$ novēroja 23% pacientu, kuri saņēma Esbriet, un 27% pacientu, kuri saņēma placebo (3. tabula).

3. tabula. Procentuālās prognozētās FVC izmaiņu no sākotnējā rādītāja līdz 72. nedēļai kategoriju novērtējums PIPF-006 pētījumā		
	Pirfenidons 2403 mg/dienā (N = 171)	Placebo (N = 173)
Samazināšanās $\geq 10\%$ vai nāve, vai plaušu transplantācija	39 (23%)	46 (27%)
Samazināšanās mazāk par 10%	88 (52%)	89 (51%)
Samazināšanās nav (FVC izmaiņas $>0\%$)	44 (26%)	38 (22%)

6MWT distances samazināšanās no sākotnējā stāvokļa līdz 72. nedēļai PIPF-006 pētījumā bija ievērojami pazemināta salīdzinājumā ar placebo ($p<0,001$, kategoriju ANCOVA). Papildus *ad hoc* analīzes ietvaros 6MWT distances samazināšanos ≥ 50 m novēroja 33% pacientu, kuri saņēma Esbriet salīdzinājumā ar 47% pacientu, kuri saņēma placebo PIPF-006 pētījumā.

PIPF-004 un PIPF-006 pētījumu dzīvildzes apvienotajā analīzē mirstības rādītājs Esbriet 2403 mg/dienā grupā bija 7,8% salīdzinājumā ar 9,8% placebo grupā (RA 0,77 [95% TI, 0,47–1,28]).

PIPF-016 pētījumā salīdzināja Esbriet 2403 mg/dienā terapiju ar placebo. Zāles lietoja trīs reizes dienā 52 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs bija procentuālās prognozētās FVC izmaiņas no sākotnējā rādītāja līdz 52. nedēļai. Kopumā 555 pacientiem sākotnējā procentuālā prognozētā FVC un %DL_{CO} mediāna bija attiecīgi 68% (diapazons: 48-91%) un 42% (diapazons: 27-170%). Diviem procentiem pacientu procentuālā prognozētā FVC bija mazāka par 50% un 21% pacientu procentuālā prognozētā %DL_{CO} bija mazāka par 35% no sākotnējā rādītāja.

PIPF-016 pētījumā procentuālās prognozētās FVC samazināšanās no sākotnējā rādītāja 52. terapijas nedēļā bija būtiski zemāka pacientiem, kuri saņēma Esbriet (N=278), salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo (N=277; $p<0,000001$, kategoriju ANCOVA). Esbriet terapija arī būtiski pazemināja procentuālās prognozētās FVC samazināšanos no sākotnējā rādītāja 13. nedēļā ($p<0,000001$), 26. nedēļā ($p<0,000001$) un 39. nedēļā ($p=0,000002$). 52. nedēļā procentuālās

prognozētās FVC samazināšanos no sākotnējā rādītāja $\geq 10\%$ vai nāvi novēroja 17% pacientu, kuri saņēma Esbriet, un 32% pacientu, kuri saņēma placebo (4. tabula).

4. tabula. Procentuālās prognozētās FVC izmaiņu no sākotnējā rādītāja līdz 52. nedēļai kategoriju novērtējums PIPF-016 pētījumā		
	Pirfenidons 2403 mg/dienā (N = 278)	Placebo (N = 277)
Samazināšanās $\geq 10\%$ vai nāve	46 (17%)	88 (32%)
Samazināšanās mazāk par 10%	169 (61%)	162 (58%)
Samazināšanās nav (FVC izmaiņas $>0\%$)	63 (23%)	27 (10%)

Noietās distances samazināšanās 6MWT no sākotnējā rādītāja līdz 52. nedēļai bija ievērojami pazemināta pacientiem, kuri saņēma Esbriet salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo PIPF-016 pētījumā ($p=0,036$, kategoriju ANCOVA); 26% pacientu, kuri saņēma Esbriet, novēroja 6MWT distances samazināšanos ≥ 50 m salīdzinājumā ar 36% pacientu, kuri saņēma placebo.

Iepriekš noteiktā apvienotā PIPF-016, PIPF-004 un PIPF-006 pētījumu analīzē 12. mēnesī jebkura cēloņa mirstība bija nozīmīgi zemāka Esbriet 2403 mg/dienā grupā (3,5%, 22 no 623 pacientiem), salīdzinājumā ar placebo (6,7%, 42 no 624 pacientiem), izraisot 48% jebkura cēloņa mirstības riska pazemināšanos pirmajos 12 mēnešos (RA 0,52 [95% CI, 0,31–0,87], $p=0,0107$, *log-rank* tests).

Pētījumā (SP3), kurā piedalījās Japānas pacienti, salīdzināja pirfenidonu 1800 mg/dienā (salīdzināms ar 2403 mg/dienā ASV un Eiropas populācijās PIPF-004/006 pamatojoties uz standartizāciju pēc ķermeņa masas) ar placebo (attiecīgi N=110, N=109). Pirfenidona terapija būtiski pazemināja vitālās kapacitātes (VC) samazināšanos 52. nedēļā (primārais mērķa kritērijs) salīdzinājumā ar placebo (attiecīgi $-0,09 \pm 0,02$ l, salīdzinot ar $-0,16 \pm 0,02$ l, $p=0,042$).

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar Esbriet visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās saskaņā ar pediatriiskās izpētes plāna (PIP) lēmumu P/129/2008 attiecībā uz IPF (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Lietojot Esbriet kapsulas ar uzturu, būtiski samazinās C_{max} (par 50%), un ietekme ir mazāka uz AUC salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā. Pēc vienas 801 mg devas iekšķīgas lietošanas veseliem gados vecākiem pieaugušiem brīvprātīgajiem (50-66 gadus veciem) pēc ēšanas pirfenidona uzsūkšanās palēninājās, bet AUC pēc ēšanas bija aptuveni 80-85% no AUC, kas tika novērots tukšā dūšā. Bioekvivalence tika pierādīta tukšā dūšā, salīdzinot 801 mg tableti ar trim 267 mg kapsulām. Paēdušā stāvoklī 801 mg tablete atbilda bioekvivalences kritērijiem, ņemot vērā AUC mērījumus, salīdzinājumā ar kapsulām, bet C_{max} 90% ticamības intervāls (108,26% – 125,60%) nedaudz pārsniedza standarta bioekvivalences augšējo robežvērtību (90% TI: 80,00% - 125,00%). Uztura ietekme uz perorāli lietota pirfenidona AUC bija līdzīga tablešu un kapsulu zāļu formai. Salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, abu zāļu formu lietošana kopā ar uzturu samazināja pirfenidona C_{max} – Esbriet tabletes samazināja C_{max} nedaudz mazāk (par 40%) nekā Esbriet kapsulas (par 50%). Pacientiem, kuri lietoja zāles pēc ēšanas salīdzinājumā ar grupu, kura lietoja zāles tukšā dūšā, retāk tika novērotas nevēlamās blakusparādības (slikta dūša un reibonis). Tādēļ ir ieteicams lietot Esbriet kopā ar uzturu, lai samazinātu sliktas dūšas un reiboņa sastopamību.

Pirfenidona absolūtā biopieejamība cilvēkiem nav noteikta.

Izklīde

Pirfenidons saistās ar cilvēka plazmas proteīniem, galvenokārt ar seruma albumīnu. Kopējā vidējā saistīšanās bija robežās no 50% līdz 58% koncentrācijā, kāda novērota klīniskajos pētījumos (no

1 līdz 100 µg/ml). Vidējais šķietamais perorālais līdzsvara stāvokļa izkļedes tilpums ir aptuveni 70 l, kas norāda, ka pirfenidona izkļiede audos ir neliela.

Biotransformācija

Aptuveni 70-80% pirfenidona tiek metabolizēti ar CYP1A2 palīdzību, nedaudz iesaistoties citiem CYP izoenzīmiem, ieskaitot CYP2C9, 2C19, 2D6 un 2E1. *In vitro* dati uzrāda zināmu farmakoloģiski būtisku galvenā metabolīta (5-karboksi-pirfenidons) aktivitāti koncentrācijās, kas pārsniedz maksimālās koncentrācijas IPF slimnieku plazmā. Tas var būt klīniski nozīmīgi pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kuriem 5-karboksipirfenidona iedarbība plazmā ir palielināta.

Eliminācija

Pirfenidona perorālais klīrenss ir vidēji piesātināms. Daudzkārtēju devu, devu diapazona maiņas pētījumā veseliem gados vecākiem pieaugušajiem, lietojot devas diapazonā no 267 mg līdz 1335 mg trīs reizes dienā, vidējais klīrenss samazinājās par aptuveni 25%, lietojot devas virs 801 mg trīs reizes dienā. Pēc vienas atsevišķas pirfenidona devas lietošanas veseliem gados vecākiem pieaugušajiem vidējais šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods bija aptuveni 2,4 stundas. Aptuveni 80% no perorāli lietotās pirfenidona devas izdalās urīnā 24 stundu laikā. Lielākā daļa pirfenidona izdalās kā 5-karboksi-pirfenidona metabolīts (>95% no tā tiek atgūts), un mazāk kā 1% pirfenidona izdalās urīnā neizmainītā veidā.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Pirfenidona un 5-karboksi-pirfenidona metabolīta farmakokinētiku salīdzināja pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B kategorija pēc *Child-Pugh*) un pacientiem ar normālu aknu darbību. Rezultāti liecināja, ka pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem pēc atsevišķas 801 mg pirfenidona devas (3 x 267 mg kapsula) lietošanas pirfenidona iedarbības palielināšanās vidēji bija 60%. Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem pirfenidons jālieto piesardzīgi, un pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas toksicitātes pazīmes, īpaši, ja pacienti vienlaicīgi saņem zināmu CYP1A2 inhibitoru (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Esbriet ir kontrindicēts smagu aknu darbības traucējumu un aknu slimības terminālā stadijā gadījumos (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nenovēroja klīniski būtiskas atšķirības pirfenidona farmakokinētikā salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Pamatviela tiek galvenokārt metabolizēta par 5-karboksi-pirfenidonu. 5-karboksi-pirfenidona vidējais (SN) $AUC_{0-\infty}$ pacientu grupās ar vidēji smagiem ($p = 0,009$) un smagiem ($p < 0,0001$) nieru darbības traucējumiem bija ievērojami lielāks nekā pacientu grupā ar normālu nieru darbību; attiecīgi 100 (26,3) mg•h/l un 168 (67,4) mg•h/l, salīdzinot ar 28,7 (4,99) mg•h/l.

Nieru darbības traucējumu grupa	Statistika	$AUC_{0-\infty}$ (mg•h/l)	
		Pirfenidons	5-karboksi-pirfenidons
Normāla darbība n=6	Vidējais (SN)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Mediāna (25.-75.)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Viegli traucējumi n=6	Vidējais (SN)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	Mediāna (25.-75.)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Vidēji smagi traucējumi n=6	Vidējais (SN)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	Mediāna (25.-75.)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Smagi traucējumi n=6	Vidējais (SN)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	Mediāna (25.-75.)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

$AUC_{0-\infty}$ = laukums zem koncentrācijas-laika līknes no nulles līdz bezgalībai.

^a p vērtība salīdzinājumā ar normu = 1,00 (pāru salīdzinājums ar *Bonferroni*)

^b p vērtība salīdzinājumā ar normu = 0,009 (pāru salīdzinājums ar *Bonferroni*)

^c p vērtība salīdzinājumā ar normu < 0,0001 (pāru salīdzinājums ar *Bonferroni*)

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem 5-karboksi-pirfenidona iedarbība palielinājās 3,5 vai vairāk reizes. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nevar izslēgt metabolīta klīniski nozīmīgu farmakodinamisku iedarbību. Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem, kuri saņem pirfenidonu, devas pielāgošana nav nepieciešama. Pirfenidonu jālieto piesardzīgi pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem. Pirfenidona lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl <30ml/min) un nieru slimību terminālā stadijā, kad nepieciešama dialīze (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

Populācijas farmakokinētikas analīze no 4 pētījumiem, kuros piedalījās veseli pacienti vai pacienti ar nieru darbības traucējumiem, un viena pētījuma, kurā piedalījās IPF pacienti, neuzrādīja klīniski būtisku vecuma, dzimuma vai ķermeņa lieluma ietekmi uz pirfenidona farmakokinētiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos aknu masas palielināšanos novēroja pelēm, žurkām un suņiem; bieži kombinācijā ar centrilobulāru aknu šūnu hipertrofiju. Pēc terapijas pārtraukšanas novēroja stāvokļa atjaunošanos sākotnējā līmenī. Kancerogenitātes pētījumos ar žurkām un pelēm novēroja aknu audzēju sastopamības palielināšanos. Šī atrade attiecībā uz aknām ir atbilstoša aknu mikrosomālo enzīmu inducēšanai – iedarbībai, ko nenovēroja pacientiem, kuri saņem Esbriet. Uzskata, ka šī atrade nav attiecināma uz cilvēkiem.

Žurkām, kas saņēma 1500 mg/kg/dienā, kas ir 37 reizes augstāka deva salīdzinājumā ar cilvēku devu 2403 mg/dienā, novēroja statistiski nozīmīgu dzemdes audzēju gadījumu skaita palielināšanos. Mehānisma pētījumu rezultāti liecina, ka dzemdes audzēju gadījumi, iespējams, ir saistīti ar hroniskiem dopamīna mediātiem dzimumhormonu līdzsvara traucējumiem, kas saistīts ar sugai specifisku endokrīnu mehānismu žurkām, kas nav cilvēkiem.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi neliecināja par negatīvu ietekmi uz tēviņu un mātīšu fertilitāti vai postnatālo attīstību žurku pēcnācējiem, un nebija pierādījumu par teratogēnitāti žurkām (1000 mg/kg/dienā) vai trušiem (300 mg/kg/dienā). Dzīvniekiem pirfenidons un/ vai tā metabolīti šķērso placentu, un iespējama pirfenidona un/ vai tā metabolītu uzkrāšanos auglūdeņos. Lietojot lielas devas (≥ 450 mg/kg/dienā), žurkām pagarinājās meklēšanās cikls un bieži bija neregulārs cikls. Lietojot lielas devas (≥ 1000 mg/kg/dienā), žurkām pagarinājās gestācijas periods un samazinājās augļa dzīvotspēja. Pētījumi ar žurkām laktācijas periodā liecina, ka pirfenidons un/vai tā metabolīti izdalās pienā ar iespējamu pirfenidona un/vai tā metabolītu uzkrāšanos pienā.

Pirfenidonam nebija mutagēnas vai genotoksiskas iedarbības standarta testu sērijās, un tas nebija mutagēns, veicot testus UV staru iedarbībā. Veicot testus UV staru iedarbībā, pirfenidonam bija pozitīvs rezultāts fotoklastogēnā testā Ķīnas kāmju plaušu šūnās.

Pēc perorālas pirfenidona lietošanas jūscūciņām un UVA/UVB gaismas iedarbībā jūscūciņām novēroja fototoksicitāti un kairinājumu. Fototoksisko bojājumu smaguma pakāpe samazinājās, lietojot saules aizsarglīdzekli.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze

Kroskarmelozes nātrijs sāls
Povidons
Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Titāna dioksīds (E171)
Želatīns

Apdrukāšanas tintes

Brūnā S-1-16530 vai 03A2 tinte, kas satur:
Šellaku
Melno dzelzs oksīdu (E172)
Sarkano dzelzs oksīdu (E172)
Dzelteno dzelzs oksīdu (E172)
Propilēnglikolu
Amonija hidroksīdu

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi blisteriem.
3 gadi pudelēm.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Iepakojuma lielumi

2-nedēļu terapijas uzsākšanas iepakojums

7 x PVH/PE/PHTFE alumīnija folijas blistera plāksnītes ar 3 kapsulām katrā (1. nedēļas devas), iepakotas kopā ar 7 x PVH/PE/PHTFE alumīnija folijas blistera plāksnītēm ar 6 kapsulām katrā (2. nedēļas devas). Katrs iepakojums kopā satur 63 kapsulas.

4-nedēļu uzturošās terapijas iepakojums

14 x PVH/PE/PHTFE alumīnija folijas blistera plāksnītes ar 18 kapsulām katrā (daudzums 2 dienām). 14 x 18 kapsulas PVH/PE/PHTFE alumīnija folijas perforētās blistera plāksnītēs, kopā iepakojumā ir 252 kapsulas.

250 ml balta ABPE pudele ar bērniem drošu noslēgšanas mehānismu, satur 270 kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/667/001

EU/1/11/667/002

EU/1/11/667/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2011. gada 28. februāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 8. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esbriet 267 mg apvalkotās tabletes
Esbriet 534 mg apvalkotās tabletes
Esbriet 801 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 267 mg pirfenidona (pirfenidone).
Katra apvalkotā tablete satur 534 mg pirfenidona (pirfenidone).
Katra apvalkotā tablete satur 801 mg pirfenidona (pirfenidone).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Esbriet 267 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, ovālas, aptuveni 1,3 x 0,6 cm abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar iespaidumu "PFD".

Esbriet 534 mg apvalkotās tabletes ir oranžas, ovālas, aptuveni 1,6 x 0,8 cm abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar iespaidumu "PFD".

Esbriet 801 mg apvalkotās tabletes ir brūnas, ovālas, aptuveni 2 x 0,9 cm abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar iespaidumu "PFD".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Esbriet ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem vieglas un vidēji smagas idiopātiskas plaušu fibrozes (IPF) ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Esbriet terapija jāuzsāk ārstam, kurš specializējies un kam ir pieredze IPF diagnostikā un ārstēšanā.

Devas

Pieaugušie

Uzsākot terapiju, deva jātitrē līdz ieteicamai dienas devai, kas ir 2403 mg dienā, 14 dienu periodā šādā veidā:

- no 1. līdz 7. dienai: 267 mg deva, ko lieto trīs reizes dienā (801 mg/dienā);
- no 8. līdz 14. dienai: 534 mg deva, ko lieto trīs reizes dienā (1602 mg/dienā);
- sākot no 15. dienas: 801 mg deva, ko lieto trīs reizes dienā (2403 mg/dienā).

Ieteicamā Esbriet uzturošā deva ir 801 mg trīs reizes dienā kopā ar ēdienu, sasniedzot kopā 2403 mg/dienā.

Nevienam pacientam nav ieteicama deva, kas pārsniedz 2403 mg/dienā (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem ir Esbriet terapijas pārtraukums 14 secīgas dienas vai ilgāk, terapija jāuzsāk no jauna ar sākotnējo 2 nedēļu titrēšanas shēmu līdz ieteicamās terapijas devas sasniegšanai.

Ja terapijas pārtraukums bijis īsāks par 14 dienām, var atsākt lietot iepriekšējo ieteicamās terapijas devu bez titrēšanas.

Devas pielāgošana un citi drošas lietošanas apsvērumi

Pacientiem, kuri terapiju nepanes kuņģa-zarnu trakta nevēlamo blakusparādību dēļ, jāatgādina, ka zāles jālieto kopā ar ēdienu. Ja simptomi saglabājas, pirfenidona devu var samazināt līdz 267 mg – 534 mg divas vai trīs reizes dienā kopā ar ēdienu, atkārtoti devu paaugstinot līdz ieteicamajai devai atbilstoši panesamībai. Ja simptomi neizzūd, pacientiem var likt pārtraukt terapiju no vienas līdz divām nedēļām, lai simptomi izzūd.

Fotosensitivitātes reakcija vai izsitumi: pacientiem ar vieglu līdz vidēji smagu fotosensitivitātes reakciju vai izsitumiem jāatgādina katru dienu lietot saules aizsargkrēmu un izvairīties no uzturēšanās saulē (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pirfenidona devu var samazināt līdz 801 mg dienā (267 mg trīs reizes dienā). Ja izsitumi neizzūd pēc 7 dienām, Esbriet lietošana uz 15 dienām jāpārtrauc un pēc tam deva jāpaaugstina līdz ieteicamajai devai tādā pat veidā kā devas paaugstināšanas periodā.

Pacientiem ar smagu fotosensitivitātes reakciju vai izsitumiem jāliek pārtraukt devas lietošanu un vērsties pie ārsta (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēc tam, kad izsitumi izzuduši, Esbriet lietošanu var atsākt un devu atkārtoti paaugstināt līdz ieteicamajai devai pēc ārsta ieskatiem.

Aknu funkcijas: ja būtiski paaugstinās alanīnaminotransferāzes un/vai aspartātaminotransferāzes līmenis (ALAT/ASAT) ar vai bez bilirubīna paaugstināšanās, pirfenidona deva jāpielāgo, vai arī terapija jāpārtrauc atbilstoši norādījumiem 4.4. apakšpunktā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (t.i., A un B klase pēc *Child-Pugh*) devas piemērošana nav nepieciešama. Tomēr, tā kā atsevišķiem pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem var paaugstināties pirfenidona līmenis plazmā, lietojot Esbriet šajā populācijā, jāievēro piesardzība. Esbriet nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem vai aknu slimību terminālā stadijā (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Esbriet jālieto piesardzīgi pacientiem ar vidēji smagiem (CrCl 30-50 ml/min) nieru darbības traucējumiem. Esbriet terapiju nedrīkst izmantot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl <30 ml/min) vai nieru slimību terminālā stadijā, kad nepieciešama dialīze (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Esbriet nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā IPF indikācijai.

Lietošanas veids

Esbriet paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselā veidā, uzdzerot ūdeni, vai kopā ar ēdienu, lai samazinātu sliktas dūšas un reiboņa iespējamību (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskatītajām palīgvielām.
- Anamnēzē angioedēma, lietojot pifrenidonu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Vienlaicīga fluvoksamīna lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Smagi aknu darbības traucējumi vai aknu slimība terminālā stadijā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).
- Smagi nieru darbības traucējumi ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) vai nieru slimība terminālā stadijā, kad nepieciešama dialīze (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aknu darbība

Pacientiem, kuri ārstēti ar Esbriet, bieži ziņots par transamināžu līmeņa paaugstināšanos. Pirms Esbriet terapijas uzsākšanas jāveic aknu funkcionālie testi (ALAT, ASAT un bilirubīns), un pēc tam tie jāatkārto katru mēnesi pirmo 6 mēnešu laikā un vēlāk ik pēc trim mēnešiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja pēc Esbriet terapijas uzsākšanas pacientam konstatē aminotransferāžu paaugstināšanos līdz $> 3 - < 5 \times \text{NAR}$ un bilirubīna līmenis nav paaugstināts, un nav simptomi vai pazīmes, kas liecina par zāļu ierosinātu aknu bojājumu, jāizslēdz citi iespējamie cēloņi un pacients ir rūpīgi jānovēro. Jāapsver citu, ar aknu toksicitāti saistītu zāļu lietošanas pārtraukšana. Ja klīnisku apsvērumu dēļ tas ir iespējams, Esbriet devu jāsamazina vai lietošana jāpārtrauc. Pēc tam, kad aknu funkcionālo testu rezultāti ir normas robežās, Esbriet devu panesības gadījumā var atkārtoti atjaunot līdz ieteicamajai devai.

Zāļu ierosināts aknu bojājums

Retos gadījumos ASAT un ALAT līmeņa paaugstināšanās bija saistīta ar vienlaicīgu bilirubīna līmeņa paaugstināšanos. Pēc reģistrācijas periodā ziņots par smagiem zāļu ierosinātu aknu bojājumu gadījumiem, tai skaitā par atsevišķiem gadījumiem ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Papildus ieteicamai regulārai aknu funkcionālo testu kontrolei, pacientiem, kuri ziņo par simptomiem, kas var liecināt par aknu bojājumu, tai skaitā par nogurumu, anoreksiju, diskomforta sajūtu vēdera labajā augšējā kvadrantā, tumšu urīnu vai dzelti, nekavējoties klīniski jāizvērtē un jāveic aknu funkcionālie testi.

Ja pacientam konstatē aminotransferāžu paaugstināšanos līdz $> 3 - < 5 \times \text{NAR}$ un vienlaicīgi ir hiperbilirubinēmija vai klīniskās pazīmes vai simptomi, kas liecina par aknu bojājumu, Esbriet lietošana pilnīgi jāpārtrauc un to šim pacientam atsākt nedrīkst.

Ja pacientam konstatē aminotransferāžu paaugstināšanos līdz $\geq 5 \times \text{NAR}$, Esbriet lietošana pilnīgi jāpārtrauc un to šim pacientam atsākt nedrīkst.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (t.i., B klase pēc *Child-Pugh*) pifrenidona iedarbība paaugstinājās par 60%. Pacientiem ar esošiem viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (t.i., A un B klase pēc *Child-Pugh*) Esbriet jālieto piesardzīgi, ņemot vērā iespējamo pifrenidona iedarbības pastiprināšanos. Pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas toksicitātes pazīmes, īpaši, ja pacienti vienlaicīgi saņem zināmu CYP1A2 inhibitoru (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu). Pētījumi par Esbriet lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav veikti, un pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem Esbriet lietot nedrīkst (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fotosensitivitātes reakcija un izsitumi

Esbriet terapijas laikā jāizvairās no tiešas saules gaismas (tai skaitā kalnu saules spuldzes) vai samazināt šādu iedarbību līdz minimumam. Pacientiem jānodrošina norādījumi katru dienu lietot saules aizsargkrēmu, valkāt apģērbu, kas aizsargā no saules stariem, un izvairīties no citu zāļu, kas izraisa fotosensitivitāti, lietošanas. Pacientiem jānodrošina norādījumi ziņot par fotosensitivitātes reakcijas simptomiem vai izsitumiem savam ārstam. Nopietnas fotosensitivitātes reakcijas ir retas. Vieglas un

vidēji smagas fotosensitivitātes reakcijas vai izsitumu gadījumā var būt nepieciešama devas pielāgošana vai īslaicīga terapijas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Angioedēma/ anafilakse

Saistībā ar Esbriet lietošanu pēcreģistrācijas periodā bijuši ziņojumi par angioedēmu (dažkārt nopietnu), piemēram, sejas, lūpu un/vai mēles pietūkumu, kas var būt saistīts ar apgrūtinātu elpošanu vai sēkšanu. Saņemti ziņojumi arī par anafilaktiskām reakcijām. Tāpēc pacientiem, kuriem pēc Esbriet lietošanas rodas angioedēmas pazīmes vai simptomi vai smagas alerģiskas reakcijas, ārstēšana ir nekavējoties jāpārtrauc. Pacienti ar angioedēmu vai smagām alerģiskām reakcijām jāārstē atbilstoši aprūpes standartiem. Esbriet nedrīkst lietot pacientiem, kuriem anamnēzē ir angioedēma vai paaugstināta jutība saistībā ar Esbriet lietošanu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Reibonis

Pacientiem, kuri lieto Esbriet, ir ziņots par reiboni. Tāpēc pacientiem būtu jāzina, kā viņi reaģē uz šīm zālēm, pirms iesaistīšanās aktivitātēs, kurām nepieciešama prāta modrība vai koordinācija (skatīt 4.7. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos lielākajai daļai pacientu, kuriem bija reibonis, tas bija tikai viens atsevišķs gadījums, un lielākā daļa gadījumu atrisinājās vidēji 22 dienu laikā. Ja reibonis saglabājas vai tā smaguma pakāpe palielinās, var būt nepieciešama devas pielāgošana vai pat Esbriet lietošanas pārtraukšana.

Nogurums

Pacientiem, kuri lieto Esbriet, ir ziņots par nogurumu. Tāpēc pacientiem būtu jāzina, kā viņi reaģē uz šīm zālēm, pirms iesaistīšanās aktivitātēs, kurām nepieciešama prāta modrība vai koordinācija (skatīt 4.7. apakšpunktu).

Ķermeņa masas zudums

Pacientiem, kuri ārstēti ar Esbriet, ir ziņots par ķermeņa masas zudumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstiem jākontrolē pacienta ķermeņa masa, un attiecīgos gadījumos jāiesaka palielināt uzņemto kaloriju daudzumu, ja ķermeņa masas zudumu uzskata par klīniski nozīmīgu.

Hiponatrēmija

Pacientiem, kuri ārstēti ar Esbriet, ir ziņots par hiponatrēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tā kā hiponatrēmijas simptomi var būt viegli un tos var maskēt blakusslimības, ieteicams regulāri kontrolēt atbilstošos laboratoriskos rādītājus, īpaši tad, ja pacientam ir par to iespējami liecinošas pazīmes un simptomi, piemēram, slikta dūša, galvassāpes vai reibonis.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aptuveni 70-80% piffenidona metabolizē CYP1A2, ar nelielu citu CYP izoenzīmu, ieskaitot CYP2C9, 2C19, 2D6 un 2E1, iesaistīšanos.

Greipfrūtu sulas lietošana ir saistīta ar CYP1A2 inhibīciju, un tāpēc piffenidona terapijas laikā no tās būtu jāizvairās.

Fluvoksamīns un CYP1A2 inhibitori

1. fāzes pētījumā vienlaicīgas Esbriet un fluvoksamīna (spēcīgs CYP1A2 inhibitors ar inhibējošu iedarbību uz citiem CYP izoenzīmiem [CYP2C9, 2C19, un 2D6]) lietošanas rezultātā nesmēķētājiem četrcārtīgi paaugstinājās piffenidona iedarbība.

Esbriet kontraindicēts pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto fluvoksamīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pirms Esbriet terapijas uzsākšanas fluvoksamīna lietošana jāpārtrauc, un no tās jāizvairās Esbriet terapijas laikā samazināta piffenidona klirensa dēļ. Piffenidona terapijas laikā jāizvairās no citām terapijām, kas ir gan CYP1A2, gan vēl viena vai vairāku citu CYP izoenzīmu, kas piedalās piffenidona metabolismā, (piemēram, CYP2C9, 2C19, un 2D6) inhibitori.

In vitro un *in vivo* ekstrapolācijas liecina, ka spēcīgiem un selektīviem CYP1A2 inhibitoriem (piemēram, enoksacīns) piemīt potenciāls aptuveni divkārtīgi līdz četrkārtīgi paaugstināt pifrenidona iedarbību. Ja nevar izvairīties no vienlaicīgas Esbriet un spēcīga un selektīva CYP1A2 inhibitora lietošanas, pifrenidona deva jāsamazina līdz 801 mg dienā (267 mg trīs reizes dienā). Pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas ar Esbriet terapiju saistītas nevēlamās blakusparādības. Ja nepieciešams, Esbriet lietošana jāpārtrauc (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga Esbriet un 750 mg ciprofloksacīna (vidēji spēcīgs CYP1A2 inhibitors) lietošana par 81% palielināja pifrenidona iedarbību. Ja nevar izvairīties no 750 mg devas ciprofloksacīna divas reizes dienā lietošanas, pifrenidona deva jāsamazina līdz 1602 mg dienā (534 mg trīs reizes dienā). Esbriet jālieto piesardzīgi, ja ciprofloksacīnu lieto 250 mg vai 500 mg devā vienu vai divas reizes dienā.

Esbriet jālieto piesardzīgi pacientiem, kuri saņem citu vidēji spēcīgu CYP1A2 inhibitoru terapiju (piemēram, amiodarons, propafenons).

Īpaša piesardzība jāievēro arī tad, ja CYP1A2 inhibitorus lieto vienlaicīgi ar vienu vai vairāku citu CYP izoenzīmu, kas piedalās pifrenidona metabolismā, piemēram CYP2C9 (piemēram amiodarons, flukonazols), 2C19 (piemēram hloramfenikols) un 2D6 (fluoksetīns, paroksetīns), spēcīgiem inhibitoriem.

Cigarešu smēķēšana un CYP1A2 inducētāji

1. fāzes mijiedarbības pētījuma tika izvērtētā cigarešu smēķēšanas (CYP1A2 inducētājs) ietekme uz pifrenidona farmakokinētiku. Smēķētājiem pifrenidona iedarbība bija 50% no nesmēķētāju grupā novērotās. Smēķēšanai piemīt spēja inducēt aknu enzīmu veidošanos, un līdz ar to palielinās zāļu klīrenss un samazinās iedarbība. Pamatojoties uz novēroto saistību starp cigarešu smēķēšanu un to spēju inducēt CYP1A2, Esbriet terapijas laikā jāizvairās no vienlaicīgas spēcīgu CYP1A2 inducētāju, ieskaitot smēķēšanu, lietošanas. Pacientus jābudina pifrenidona terapijas laikā pārtraukt spēcīgu CYP1A2 inducētāju lietošanu un pārtraukt smēķēšanu.

Ja tiek lietoti vidēji spēcīgi CYP1A2 inducētāji (piem., omeprazols), vienlaicīgas lietošanas rezultāts teorētiski var būt pifrenidona līmeņa pazemināšanās plazmā.

Vienlaicīgas zāļu, kas darbojas kā gan CYP1A2, gan citu CYP izoenzīmu, kas piedalās pifrenidona metabolismā, inducētāji, lietošanas (piemēram, rifampicīns) rezultāts var būt pifrenidona līmeņa plazmā ievērojama pazemināšanās. Kad vien tas iespējams, no šādu zāļu lietošanas būtu jāizvairās.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par Esbriet lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Dzīvniekiem pifrenidona un/vai tā metabolīti šķērso placentu ar iespējamu pifrenidona un/ vai tā metabolītu uzkrāšanos augļūdeņos.

Lietojot lielas devas (≥ 1000 mg/kg/dienā), žurkām pagarinājās gestācijas laiks un samazinājās augļa dzīvotspēja.

Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Esbriet lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai pifrenidons vai tā metabolīti izdalās mātes pienā. Pieejamie farmakokinētiskie dati par dzīvniekiem liecina par pifrenidona un/vai tā metabolītu izdalīšanos pienā ar iespējamu pifrenidona un/ vai tā metabolītu uzkrāšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku ar krūti barotam zīdainim.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar Esbriet jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no Esbriet terapijas mātei.

Fertilitāte

Preklīniskajos pētījumos nenovēroja negatīvu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Esbriet var izraisīt reiboni un nogurumu, kas var mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, tāpēc, ja ir šādi simptomi, pacientiem ieteicams ievērot piesardzību vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības Esbriet klīniskajos pētījumos, lietojot devu 2403 mg/dienā salīdzinājumā ar placebo, attiecīgi bija slikta dūša (32,4% , salīdzinot ar 12,2%), izsitumi (26,2%, salīdzinot ar 7,7%), caureja (18,8%, salīdzinot ar 14,4%), nogurums (18,5%, salīdzinot ar 10,4%), dispepsija (16,1%, salīdzinot ar 5,0%), samazināta ēstgriba (20,7%, salīdzinot ar 8,0%), galvassāpes (10,1%, salīdzinot ar 7,7%), un fotosensitivitātes reakcija (9,3%, salīdzinot ar 1,1%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Esbriet drošums ir vērtēts klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās 1650 brīvprātīgie un pacienti. Vairāk nekā 170 pacienti pētīti atklātos pētījumos vairāk nekā piecus gadus, un daži pat līdz 10 gadiem.

1. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots ar biežumu $\geq 2\%$ 623 pacientiem, kuri saņēma ieteicamo Esbriet devu 2403 mg/dienā trīs apvienotos pivotālos 3. fāzes pētījumos. Pēcreģistrācijas perioda blakusparādības arī ir norādītas 1. tabulā. Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas saskaņā ar orgānu sistēmu klasifikāciju (OSK), un katrā biežuma grupā [ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)] nevēlamās blakusparādības sakārtotas nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības atbilstoši OSK un MedDRA biežuma iedalījumam	
Infekcijas un infestācijas	
Ļoti bieži	Augšējo elpceļu infekcija
Bieži	Urīnceļu infekcija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Retāki	Agranulocitoze ¹
Imūnās sistēmas traucējumi	
Retāk	Angioedēma ¹
Nav zināmi	Anafilakse ¹
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	Samazināta ķermeņa masa, samazināta ēstgriba
Retāk	Hiponatrēmija ¹
Psihiskie traucējumi	
Ļoti bieži	Bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Galvassāpes, reibonis
Bieži	Miegainība, garšas sajūtas izmaiņas, letarģija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Karstuma viļņi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti bieži	Aizdusa, klepus
Bieži	Produktīvs klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Dispepsija, slikta dūša, caureja, gastroezofageālā atvīļņa slimība, vemšana, aizcietējums
Bieži	Vēdera uzpūšanās, diskomforts vēdera apvidū, sāpes vēderā, sāpes vēdera augšējā daļā, diskomforts kuņģa apvidū, gastrīts, gāzu uzkrāšanās
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Paaugstināts ALAT, paaugstināts ASAT, paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis
Retāk	Paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis serumā kombinācijā ar paaugstinātu ALAT un ASAT ¹ , zāļu ierosināts aknu bojājums ²
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	Izsitumi
Bieži	Fotosensitivitātes reakcija, nieze, eritēma, ādas sausums, eritematozi izsitumi, makulozi izsitumi, niezoši izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	Artralģija
Bieži	Mialģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	Nogurums
Bieži	Astēnija, ar sirdsdarbību nesaistītas sāpes krūšu apvidū
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	
Bieži	Saules apdegumi

1. Identificētas pēcreģistrācijas novērošanas laikā.
2. Pēcreģistrācijas novērošanas laikā konstatēti smagi zāļu ierosinātu aknu bojājumu gadījumi, tai skaitā atsevišķi gadījumi ar letālu iznākumu (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Samazināta ēstgriba

Pivotālos klīniskajos pētījumos konstatētie samazinātas ēstgribas gadījumi bija viegli kontrolējami un parasti nebija saistīti ar nozīmīgām sekām. Retāk, ēstgribas samazināšanās gadījumi bija saistīti ar ievērojamu ķermeņa masas zudumu un bija nepieciešama medicīniska iejaukšanās.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskā pieredze pārdozēšanas gadījumos ir ierobežota. Daudzkārtējas pirfenidona devas, sasniedzot kopējo devu 4806 mg/dienā, tika dotas kā sešas 267 mg kapsulas trīs reizes dienā veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem 12 dienu devas paaugstināšanas periodā. Nevēlamās blakusparādības bija vieglas, pārejošas un atbilstošas biežāk ziņotajām pirfenidona nevēlamajām blakusparādībām.

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, jānodrošina atbalstoša medicīniskā aprūpe, kas ietver organisma stāvokļa galveno rādītāju kontroli un pacienta klīniskā stāvokļa rūpīgu novērošanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, citi imūnsupresanti, ATKĶ kods: L04AX05.

Pirfenidona darbības mehānisms nav pilnībā noskaidrots. Tomēr esošie dati liecina, ka dažādās *in vitro* sistēmās un plaušu fibrozes dzīvnieku modeļos (bleomicīna un transplantāta izraisīta fibroze) pirfenidonam ir gan antifibrotiska, gan pretiekaisuma iedarbība.

IPF ir hroniska fibrotiska un iekaisuma plaušu slimība, ko ietekmē iekaisumu veicinošu citokīnu sintēze un izdalīšanās, ieskaitot audzēja nekrozes faktoru alfa (TNF- α) un interleikīnu-1-beta (IL-1 β), un ir pierādīts, ka pirfenidons samazina iekaisuma šūnu uzkrāšanos kā atbildes reakciju uz dažādiem izraisītājiem.

Pirfenidons samazina fibroblastu proliferāciju, ar fibrozi saistīto proteīnu un citokīnu ražošanu, kā arī paaugstinātu ārpusšūnu matricas biosintēzi un uzkrāšanos kā atbildes reakciju uz citokīna augšanas faktoriem, piemēram, augšanu transformējošo faktoru beta (TGF- β) un no trombocītiem iegūtu augšanas faktoru (PDGF).

Klīniskā efektivitāte

Esbriet klīniskā efektivitāte ir pētīta četros 3. fāzes, daudzcentru, randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar IPF. Trīs no 3. fāzes pētījumiem (PIPF-004, PIPF-006 un PIPF-016) bija starptautiski, un viens (SP3) tika veikts Japānā.

PIPF-004 un PIPF-006 salīdzināja Esbriet 2403 mg/dienā terapiju ar placebo. Pētījumu plānojums bija gandrīz identisks, ar dažiem izņēmumiem, iekļaujot vidējas devas grupu (1197 mg/dienā) PIPF-004. Abos pētījumos terapiju nozīmēja trīs reizes dienā vismaz 72 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs abos pētījumos bija procentuālās prognozētās forsētās vitālās kapacitātes (FVC) izmaiņas no sākotnējā rādītāja līdz 72. nedēļai.

Pētījumā PIPF-004 procentuālā prognozētā FVC samazināšanās no sākotnējā rādītāja 72. terapijas nedēļā būtiski samazinājās pacientiem, kuri saņēma Esbriet (N=174) salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo (N=174; p=0,001, kategoriju ANCOVA). Esbriet terapija arī būtiski pazemināja

procentuālās prognozētās FVC samazināšanos no sākotnējā rādītāja 24. nedēļā ($p=0,014$), 36. nedēļā ($p<0,001$), 48. nedēļā ($p<0,001$) un 60. nedēļā ($p<0,001$). 72. nedēļā procentuālā prognozētā FVC samazināšanos $\geq 10\%$ no sākotnējā rādītāja (slietīga vērtība, kas norāda uz mirstības risku IPF dēļ) novēroja 20% pacientu, kuri saņēma Esbriet salīdzinājumā ar 35%, kuri saņēma placebo (2. tabula).

2. tabula. Procentuālās prognozētās FVC izmaiņu no sākotnējā rādītāja līdz 72. nedēļai kategoriju novērtējums PIPF-004 pētījumā		
	Pirfenidons 2403 mg/dienā (N = 174)	Placebo (N = 174)
Samazināšanās $\geq 10\%$ vai nāve, vai plaušu transplantācija	35 (20%)	60 (34%)
Samazināšanās mazāk par 10%	97 (56%)	90 (52%)
Samazināšanās nav (FVC izmaiņas $>0\%$)	42 (24%)	24 (14%)

Kaut gan attiecībā uz izmaiņām no sākotnējā rādītāja līdz 72. nedēļai nebija atšķirības noietajā attālumā sešu minūšu iekšas testā (6MWT) pacientiem, kuri saņēma Esbriet, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo, atbilstoši iepriekš noteiktajai kategoriju ANCOVA, *ad hoc* analīzē 37% pacientu, kuri saņēma Esbriet, uzrādīja ≥ 50 m samazināšanos attiecībā uz 6MWT distanci, salīdzinājumā ar 47% pacientu, kuri saņēma placebo PIPF-004 pētījumā.

PIPF-006 pētījumā Esbriet terapija (N=171) nepazemināja procentuālās prognozētās FVC samazināšanos no sākotnējā rādītāja līdz 72. nedēļai salīdzinājumā ar placebo (N=173; $p=0,501$). Taču Esbriet terapija pazemināja procentuālās prognozētās FVC samazināšanos 24. nedēļā ($p<0,001$), 36. nedēļā ($p=0,011$) un 48. nedēļā ($p=0,005$). 72. nedēļā FVC samazināšanos $\geq 10\%$ novēroja 23% pacientu, kuri saņēma Esbriet, un 27% pacientu, kuri saņēma placebo (3. tabula).

3. tabula. Procentuālās prognozētās FVC izmaiņu no sākotnējā rādītāja līdz 72. nedēļai kategoriju novērtējums PIPF-006 pētījumā		
	Pirfenidons 2403 mg/dienā (N = 171)	Placebo (N = 173)
Samazināšanās $\geq 10\%$ vai nāve, vai plaušu transplantācija	39 (23%)	46 (27%)
Samazināšanās mazāk par 10%	88 (52%)	89 (51%)
Samazināšanās nav (FVC izmaiņas $>0\%$)	44 (26%)	38 (22%)

6MWT distances samazināšanās no sākotnējā stāvokļa līdz 72. nedēļai PIPF-006 pētījumā bija ievērojami pazemināta salīdzinājumā ar placebo ($p<0,001$, kategoriju ANCOVA). Papildus *ad hoc* analīzes ietvaros 6MWT distances samazināšanos ≥ 50 m novēroja 33% pacientu, kuri saņēma Esbriet salīdzinājumā ar 47% pacientu, kuri saņēma placebo PIPF-006 pētījumā.

PIPF-004 un PIPF-006 pētījumu dzīvildzes apvienotajā analīzē mirstības rādītājs Esbriet 2403 mg/dienā grupā bija 7,8% salīdzinājumā ar 9,8% placebo grupā (RA 0,77 [95% TI, 0,47–1,28]).

PIPF-016 pētījumā salīdzināja Esbriet 2403 mg/dienā terapiju ar placebo. Zāles lietoja trīs reizes dienā 52 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs bija procentuālās prognozētās FVC izmaiņas no sākotnējā rādītāja līdz 52. nedēļai. Kopumā 555 pacientiem sākotnējā procentuālā prognozētā FVC un %DL_{CO} mediāna bija attiecīgi 68% (diapazons: 48-91%) un 42% (diapazons: 27-170%). Diviem procentiem pacientu procentuālā prognozētā FVC bija mazāka par 50% un 21% pacientu procentuālā prognozētā %DL_{CO} bija mazāka par 35% no sākotnējā rādītāja.

PIPF-016 pētījumā procentuālās prognozētās FVC samazināšanās no sākotnējā rādītāja 52. terapijas nedēļā bija būtiski zemāka pacientiem, kuri saņēma Esbriet (N=278), salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo (N=277; $p<0,000001$, kategoriju ANCOVA). Esbriet terapija arī būtiski pazemināja procentuālās prognozētās FVC samazināšanos no sākotnējā rādītāja 13. nedēļā ($p<0,000001$), 26. nedēļā ($p<0,000001$) un 39. nedēļā ($p=0,000002$). 52. nedēļā procentuālās

prognozētās FVC samazināšanos no sākotnējā rādītāja $\geq 10\%$ vai nāvi novēroja 17% pacientu, kuri saņēma Esbriet, un 32% pacientu, kuri saņēma placebo (4. tabula).

4. tabula. Procentuālās prognozētās FVC izmaiņu no sākotnējā rādītāja līdz 52. nedēļai kategoriju novērtējums PIPF-016 pētījumā		
	Pirfenidons 2403 mg/dienā (N = 278)	Placebo (N = 277)
Samazināšanās $\geq 10\%$ vai nāve	46 (17%)	88 (32%)
Samazināšanās mazāk par 10%	169 (61%)	162 (58%)
Samazināšanās nav (FVC izmaiņas $>0\%$)	63 (23%)	27 (10%)

Noietās distances samazināšanās 6MWT no sākotnējā rādītāja līdz 52. nedēļai bija ievērojami pazemināta pacientiem, kuri saņēma Esbriet salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo PIPF-016 pētījumā ($p=0,036$, kategoriju ANCOVA); 26% pacientu, kuri saņēma Esbriet, novēroja 6MWT distances samazināšanos ≥ 50 m salīdzinājumā ar 36% pacientu, kuri saņēma placebo.

Iepriekš noteiktā apvienotā PIPF-016, PIPF-004 un PIPF-006 pētījumu analīzē 12. mēnesī jebkura cēloņa mirstība bija nozīmīgi zemāka Esbriet 2403 mg/dienā grupā (3,5%, 22 no 623 pacientiem), salīdzinājumā ar placebo (6,7%, 42 no 624 pacientiem), izraisot 48% jebkura cēloņa mirstības riska pazemināšanos pirmajos 12 mēnešos (RA 0,52 [95% CI, 0,31–0,87], $p=0,0107$, *log-rank* tests).

Pētījumā (SP3), kurā piedalījās Japānas pacienti, salīdzināja pirfenidonu 1800 mg/dienā (salīdzināms ar 2403 mg/dienā ASV un Eiropas populācijās PIPF-004/006 pamatojoties uz standartizāciju pēc ķermeņa masas) ar placebo (attiecīgi $N=110$, $N=109$). Pirfenidona terapija būtiski pazemināja vitālās kapacitātes (VC) samazināšanos 52. nedēļā (primārais mērķa kritērijs) salīdzinājumā ar placebo (attiecīgi $-0,09 \pm 0,02$ l, salīdzinot ar $-0,16 \pm 0,02$ l, $p=0,042$).

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar Esbriet visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās saskaņā ar pediatriiskās izpētes plāna (PIP) lēmumu P/129/2008 attiecībā uz IPF (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Lietojot Esbriet kapsulas ar uzturu, būtiski samazinās C_{max} (par 50%), un ietekme ir mazāka uz AUC salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā. Pēc vienas 801 mg devas iekšķīgas lietošanas veseliem gados vecākiem pieaugušiem brīvprātīgajiem (50-66 gadus veciem) pēc ēšanas pirfenidona uzsūkšanās palēninājās, bet AUC pēc ēšanas bija aptuveni 80-85% no AUC, kas tika novērots tukšā dūšā. Bioekvivalence tika pierādīta tukšā dūšā, salīdzinot 801 mg tableti ar trim 267 mg kapsulām. Paēdušā stāvoklī 801 mg tablete atbilda bioekvivalences kritērijiem, ņemot vērā AUC mērījumus, salīdzinājumā ar kapsulām, bet C_{max} 90% ticamības intervāls (108,26% – 125,60%) nedaudz pārsniedza standarta bioekvivalences augšējo robežvērtību (90% TI: 80,00% - 125,00%). Uztura ietekme uz perorāli lietota pirfenidona AUC bija līdzīga tablešu un kapsulu zāļu formai. Salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, abu zāļu formu lietošana kopā ar uzturu samazināja pirfenidona C_{max} – Esbriet tabletes samazināja C_{max} nedaudz mazāk (par 40%) nekā Esbriet kapsulas (par 50%). Pacientiem, kuri lietoja zāles pēc ēšanas salīdzinājumā ar grupu, kura lietoja zāles tukšā dūšā, retāk tika novērotas nevēlamās blakusparādības (slikta dūša un reibonis). Tādēļ ir ieteicams lietot Esbriet kopā ar uzturu, lai samazinātu sliktas dūšas un reiboņa sastopamību.

Pirfenidona absolūtā biopieejamība cilvēkiem nav noteikta.

Izkliede

Pirfenidons saistās ar cilvēka plazmas proteīniem, galvenokārt ar seruma albumīnu. Kopējā vidējā saistīšanās bija robežās no 50% līdz 58% koncentrācijā, kāda novērota klīniskajos pētījumos (no

1 līdz 100 µg/ml). Vidējais šķietamais perorālais līdzsvara stāvokļa izkļedes tilpums ir aptuveni 70 l, kas norāda, ka pirfenidona izkļiede audos ir neliela.

Biotransformācija

Aptuveni 70-80% pirfenidona tiek metabolizēti ar CYP1A2 palīdzību, nedaudz iesaistoties citiem CYP izoenzīmiem, ieskaitot CYP2C9, 2C19, 2D6 un 2E1. *In vitro* dati uzrāda zināmu farmakoloģiski būtisku galvenā metabolīta (5-karboksi-pirfenidons) aktivitāti koncentrācijās, kas pārsniedz maksimālās koncentrācijas IPF slimnieku plazmā koncentrāciju un devas, kas saistītas ar pirfenidona aktivitāti. Tas var būt klīniski nozīmīgi pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kuriem 5-karboksi-pirfenidona iedarbība plazmā ir palielināta.

Eliminācija

Pirfenidona perorālais klīrenss ir vidēji piesātināms. Daudzkārtēju devu, devu diapazona maiņas pētījumā veseliem gados vecākiem pieaugušajiem, lietojot devas diapazonā no 267 mg līdz 1335 mg trīs reizes dienā, vidējais klīrenss samazinājās par aptuveni 25%, lietojot devas virs 801 mg trīs reizes dienā. Pēc vienas atsevišķas pirfenidona devas lietošanas veseliem gados vecākiem pieaugušajiem vidējais šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods bija aptuveni 2,4 stundas. Aptuveni 80% perorāli lietotās pirfenidona devas izdalās urīnā 24 stundu laikā. Lielākā daļa pirfenidona izdalās kā 5-karboksi-pirfenidona metabolīts (>95% no tā tiek atgūts), un mazāk kā 1% pirfenidona izdalās urīnā neizmainītā veidā.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Pirfenidona un 5-karboksi-pirfenidona metabolīta farmakokinētiku salīdzināja pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B kategorija pēc *Child-Pugh*) un pacientiem ar normālu aknu darbību. Rezultāti liecināja, ka pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem pēc atsevišķas 801 mg pirfenidona devas (3 x 267 mg kapsula) lietošanas pirfenidona iedarbības palielināšanās vidēji bija 60%. Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem pirfenidons jālieto piesardzīgi, un pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas toksicitātes pazīmes, īpaši, ja pacienti vienlaicīgi saņem zināmu CYP1A2 inhibitoru (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Esbriet ir kontrindicēts smagu aknu darbības traucējumu un aknu slimības terminālā stadijā gadījumos (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nenovēroja klīniski būtiskas atšķirības pirfenidona farmakokinētikā salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Pamatviela tiek galvenokārt metabolizēta par 5-karboksi-pirfenidonu. 5-karboksi-pirfenidona vidējais (SN) AUC_{0-∞} pacientu grupās ar vidēji smagiem (p= 0,009) un smagiem (p < 0,0001) nieru darbības traucējumiem bija ievērojami lielāks nekā pacientu grupā ar normālu nieru darbību; attiecīgi 100 (26,3) mg•h/l un 168 (67,4) mg•h/l, salīdzinot ar 28,7 (4,99) mg•h/l.

Nieru darbības traucējumu grupa	Statistika	AUC _{0-∞} (mg•hr/L)	
		Pirfenidons	5-karboksi-pirfenidons
Normāla darbība n=6	Vidējais (SN)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Mediāna (25.-75.)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Viegli traucējumi n=6	Vidējais (SN)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	Mediāna (25.-75.)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Vidēji smagi traucējumi n=6	Vidējais (SN)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	Mediāna (25.-75.)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Smagi traucējumi n=6	Vidējais (SN)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	Mediāna (25.-75.)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

AUC_{0-∞} = laukums zem koncentrācijas-laika līknes no nulles līdz bezgalībai.

^a p vērtība salīdzinājumā ar normu = 1,00 (pāru salīdzinājums ar *Bonferroni*)

^b p vērtība salīdzinājumā ar normu = 0,009 (pāru salīdzinājums ar *Bonferroni*)

^c p vērtība salīdzinājumā ar normu < 0,0001 (pāru salīdzinājums ar *Bonferroni*)

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem 5-karboksi-pirfenidona iedarbība palielinājās 3,5 vai vairāk reizes. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nevar izslēgt metabolīta klīniski nozīmīgu farmakodinamisku iedarbību. Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem, kuri saņem pirfenidonu, devas pielāgošana nav nepieciešama. Pirfenidonu jālieto piesardzīgi pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem. Pirfenidona lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl <30ml/min) un nieru slimību terminālā stadijā, kad nepieciešama dialīze (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

Populācijas farmakokinētikas analīze no 4 pētījumiem, kuros piedalījās veseli pacienti vai pacienti ar nieru darbības traucējumiem, un viena pētījuma, kurā piedalījās IPF pacienti, neuzrādīja klīniski būtisku vecuma, dzimuma vai ķermeņa lieluma ietekmi uz pirfenidona farmakokinētiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos aknu masas palielināšanos novēroja pelēm, žurkām un suņiem; bieži kombinācijā ar centrilobulāru aknu šūnu hipertrofiju. Pēc terapijas pārtraukšanas novēroja stāvokļa atjaunošanos sākotnējā līmenī. Kancerogenitātes pētījumos ar žurkām un pelēm novēroja aknu audzēju sastopamības palielināšanos. Šī atrade attiecībā uz aknām ir atbilstoša aknu mikrosomālo enzīmu inducēšanai – iedarbībai, ko nenovēroja pacientiem, kuri saņem Esbriet. Uzskata, ka šī atrade nav attiecināma uz cilvēkiem.

Žurkām, kas saņēma 1500 mg/kg/dienā, kas ir 37 reizes augstāka deva salīdzinājumā ar cilvēku devu 2403 mg/dienā, novēroja statistiski nozīmīgu dzemdes audzēju gadījumu skaita palielināšanos. Mehānisma pētījumu rezultāti liecina, ka dzemdes audzēju gadījumi, iespējams, ir saistīti ar hroniskiem dopamīna mediētiem dzimumhormonu līdzsvara traucējumiem, kas saistīts ar sugai specifisku endokrīnu mehānismu žurkām, kas nav cilvēkiem.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi neliecināja par negatīvu ietekmi uz tēviņu un mātīšu fertilitāti vai postnatālo attīstību žurku pēcnācējiem, un nebija pierādījumu par teratogēnitāti žurkām (1000 mg/kg/dienā) vai trušiem (300 mg/kg/dienā). Dzīvniekiem pirfenidons un/ vai tā metabolīti šķērso placentu, un iespējama pirfenidona un/ vai tā metabolītu uzkrāšanās auglūdeņos. Lietojot lielas devas (≥450 mg/kg/dienā), žurkām pagarinājās meklēšanās cikls un bieži bija neregulārs cikls. Lietojot lielas devas (≥1000 mg/kg/dienā), žurkām pagarinājās gestācijas periods un samazinājās augļa dzīvotspēja. Pētījumi ar žurkām laktācijas periodā liecina, ka pirfenidons un/vai tā metabolīti izdalās pienā ar iespējamu pirfenidona un/vai tā metabolītu uzkrāšanos pienā.

Pirfenidonam nebija mutagēnas vai genotoksiskas iedarbības standarta testu sērijās, un tas nebija mutagēns, veicot testus UV staru iedarbībā. Veicot testus UV staru iedarbībā, pirfenidonam bija pozitīvs rezultāts fotoklastogēnā testā Ķīnas kāmju plaušu šūnās.

Pēc perorālas pirfenidona lietošanas jūscūciņām un UVA/UVB gaismas iedarbībā jūscūciņām novēroja fototoksicitāti un kairinājumu. Fototoksisko bojājumu smaguma pakāpe samazinājās, lietojot saules aizsarglīdzekli.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Kroskarmelozes nātrijs sāls
Povidons K30
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Magnija stearāts

Apvalks

Polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols 3350
Talks
267 mg tablete
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
534 mg tablete
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
801 mg tablete
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

267 mg tabletes un 801 mg tabletes
3 gadi blisteriem.
4 gadi pudelēm.

534 mg tabletes
2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu un par atvēršanu liecinošu uzskrūvējamu vāciņu

Iepakojuma lielumi

267 mg apvalkotās tabletes

- 1 pudele, kas satur 21 apvalkotu tableti
- 2 pudeles, katrā pa 21 apvalkotu tableti (kopā 42 apvalkotas tabletes)
- 1 pudele, kas satur 42 apvalkotas tabletes
- 1 pudele, kas satur 90 apvalkotu tablešu
- 2 pudeles, katrā pa 90 apvalkotu tablešu (kopā 180 apvalkotu tablešu)
- 1 pudele, kas satur 180 apvalkotu tablešu

534 mg apvalkotās tabletes

- 1 pudele, kas satur 21 apvalkotu tableti
- 1 pudele, kas satur 90 apvalkotu tablešu

801 mg apvalkotās tabletes

- 1 pudele, kas satur 90 apvalkotu tablešu

PVH/Aclar (PHTFE) alumīnija folijas blistera iepakojumi

267 mg apvalkotās tabletes

- 1 blisteris, kas satur 21 apvalkotu tableti (kopā 21)
- 2 blisteri, katrā pa 21 apvalkotu tableti (kopā 42)
- 4 blisteri, katrā pa 21 apvalkotu tableti (kopā 84)
- 8 blisteri, katrā pa 21 apvalkotu tableti (kopā 168)

2-nedēļu terapijas uzsākšanas iepakojums: daudzdevu iepakojums, kas satur 63 (1 iepakojums ar 1 blisteri pa 21 un 1 iepakojums ar 2 blisteriem, katra pa 21) apvalkotās tabletes.

Uzturošās terapijas iepakojums: daudzdevu iepakojums, kas satur 252 (3 iepakojumi, katrā 4 blisteri pa 21) apvalkotās tabletes.

801 mg apvalkotās tabletes

- 4 blisteri, katrā pa 21 apvalkotu tableti (kopā 84)

Uzturošās terapijas iepakojums: daudzdevu iepakojums, kas satur 252 (3 iepakojumi, katrā 4 blisteri pa 21) apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2011. gada 28. februāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 8. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Drukātājā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2.apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošina, lai tirdzniecības uzsākšanas brīdī visi ārsti, kuri varētu nozīmēt Esbriet, saņemtu ārstiem paredzēto informāciju, kas satur vismaz:

- zāļu aprakstu (ZA);
- informāciju ārstiem (drošības pārbaudes jautājumu saraksti);
- informāciju pacientiem (LI).

Drošības pārbaudes jautājumu sarakstā par Esbriet jāiekļauj vismaz šeit norādītie galvenie elementi saistībā ar aknu darbību, zāļu ierosinātu aknu bojājumu un fotosensitivitāti.

Aknu darbība, zāļu ierosināts aknu bojājums

- Esbriet ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem un aknu slimību terminālā stadijā.
- Ārstēšanas ar Esbriet laikā var paaugstināties transamināžu līmenis serumā.
- Pirms Esbriet terapijas uzsākšanas un pēc tam regulāri jāveic aknu funkcionālie testi.
- Visiem pacientiem, kuriem novēro aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos, nepieciešama rūpīga novērošana, atbilstoši pielāgojot devu vai terapiju pārtraucot.
- Pacienti, kuriem rodas pazīmes vai simptomi, kas liecina par aknu bojājumu, nekavējoties klīniski jāizvērtē un tiem jāveic aknu funkcionālie testi.

Fotosensitivitāte

- Pacienti jāinformē, ka ir zināms, ka Esbriet lietošana saistīta ar fotosensitivitātes reakciju, un ka nepieciešams ievērot atbilstošus profilakses pasākumus.
- Pacientiem jānodrošina izvairīties no tiešu saules staru (tai skaitā kalnu saules spuldzes) iedarbības vai samazināt to.
- Pacientiem jānodrošina katru dienu lietot saules aizsarglīdzekli, valkāt apģērbu, kas aizsargā pret saules iedarbību, un izvairīties no citām zālēm, par kurām zināms, ka tās izraisa fotosensitivitāti.

Informācijā ārstiem zāļu izrakstītāji jāaicina ziņot par nopietnām blakusparādībām un klīniski nozīmīgām nevēlamām blakusparādībām (ADR), kas rada īpašu interesi, tai skaitā:

- fotosensitivitātes reakcija un ādas izsitumi;
- novirzes aknu funkcionālajos testos;
- zāļu ierosināts aknu bojājums;
- jebkādas citas klīniski nozīmīgas nevēlamas blakusparādības, pamatojoties uz ārsta viedokli.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE – PUDELE, 250 ML

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esbriet 267 mg cietās kapsulas

pirfenidone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 267 mg pirfenidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

270 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/667/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Esbriet

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE – 2-NEDĒĻU TERAPIJAS UZSĀKŠANAS IEPAKOJUMS (IEPAKOJUMĀ 7 X 3 KAPSULAS UN 7 X 6 KAPSULAS)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esbriet 267 mg cietās kapsulas

pirfenidone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 267 mg pirfenidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

Terapijas uzsākšanas iepakojums

2-nedēļu terapijas uzsākšanas iepakojums (63 kapsulas):

1. nedēļa – 21 kapsula (7 blistera plāksnītes ar 3 kapsulām katrā)
2. nedēļa – 42 kapsulas (7 blistera plāksnītes ar 6 kapsulām katrā)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/667/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Esbriet

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE – 4-NEDĒĻU TERAPIJAS UZTURĒŠANAS IEPAKOJUMS AR 252 KAPSULĀM (IEPAKOJUMĀ 14 X 18 KAPSULAS)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esbriet 267 mg cietās kapsulas

pirfenidone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 267 mg pirfenidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

4-nedēļu terapijas iepakojums ar 252 kapsulām

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/667/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Esbriet

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ETIKETE - PUDELE 250 ML

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esbriet 267 mg cietās kapsulas
pirfenidone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 267 mg pirfenidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula
270 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/667/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA PLĀKSNĪTĒM

**BLISTERA PLĀKSNĪTES – 2-NEDĒĻU TERAPIJAS UZSĀKŠANAS IEPAKOJUMS
(IEPAKOJUMĀ 7 X 3 KAPSULAS UN 7 X 6 KAPSULAS)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esbriet 267 mg cietās kapsulas
pirfenidone

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Roche Registration GmbH.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

1. nedēļa, 2. nedēļa



MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA PLĀKSNĪTĒM
BLISTERA PLĀKSNĪTES – 4-NEDĒĻU TERAPIJAS IEPAKOJUMS AR 252 KAPSULĀM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esbriet 267 mg cietās kapsulas
pirfenidone

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Roche Registration GmbH.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA



INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esbriet 267 mg apvalkotās tabletes

pirfenidone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 267 mg pirfenidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

21 tablete

42 tabletes

90 tabletes

180 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

esbriet 267 mg tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esbriet 534 mg apvalkotās tabletes

pirfenidone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 534 mg pirfenidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

21 tablete

90 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/667/009 21 tablete
EU/1/11/667/010 90 tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

esbriet 534 mg tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esbriet 801 mg apvalkotās tabletes

pirfenidone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 801 mg pirfenidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

90 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/667/011 90 tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

esbriet 801 mg tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE Apvalkotās tabletes blisteros

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esbriet 267 mg apvalkotās tabletes

pirfenidone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 267 mg pirfenidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

1 blisteris, kas satur 21 apvalkotu tableti (kopā 21)

2 blisteri, katrā pa 21 apvalkotu tableti (kopā 42)

4 blisteri, katrā pa 21 apvalkotu tableti (kopā 84)

8 blisteri, katrā pa 21 apvalkotu tableti (kopā 168)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

esbriet 267 mg tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE Apvalkotās tabletes blisteros Daudzdevu iepakojums 63 – (IESKAITOT *BLUE BOX*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esbriet 267 mg apvalkotās tabletes

pirfenidone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELĀS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 267 mg pirfenidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Daudzdevu iepakojums: 63 (1 iepakojums ar 1 blisteri pa 21 un 1 iepakojums ar 2 blisteriem, katra pa 21) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

esbriet 267 mg tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE Apvalkotās tabletes blisteros Daudzdevu iepakojums 252 –
(IESKAITOT *BLUE BOX*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esbriet 267 mg apvalkotās tabletes

pirfenidone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 267 mg pirfenidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Daudzdevu iepakojums satur 252 (3 iepakojumi, katrā 4 blisteri pa 21) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

esbriet 267 mg tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE Apvalkotās tabletes blisteros

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esbriet 801 mg apvalkotās tabletes

pirfenidone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 801 mg pirfenidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

4 blisteri, katrā pa 21 apvalkotu tableti (kopā 84)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

esbriet 801 mg tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE Apvalkotās tabletes blisteros 252 Daudzdevu iepakojums (IESKAITOT *BLUE BOX*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esbriet 801 mg apvalkotās tabletes

pirfenidone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 801 mg pirfenidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Daudzdevu iepakojums satur 252 (3 iepakojumi, katrā 4 blisteri pa 21) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

esbriet 801 mg tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ETIKETE - TIEŠĀ KASTĪTE DAUDZDEVU IEPAKOJUMIEM (BEZ *BLUE BOX*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esbriet 267 mg apvalkotās tabletes

pirfenidone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 267 mg pirfenidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

21 apvalkotā tablete. Daudzdevu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

esbriet 267 mg tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ETIKETE - TIEŠĀ KASTĪTE DAUDZDEVU IEPAKOJUMIEM (BEZ *BLUE BOX*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esbriet 267 mg apvalkotās tabletes

pirfenidone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 267 mg pirfenidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

42 apvalkotās tabletes. Daudzdevu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

esbriet 267 mg tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ETIKETE - TIEŠĀ KASTĪTE DAUDZDEVU IEPAKOJUMIEM (BEZ *BLUE BOX*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esbriet 267 mg apvalkotās tabletes

pirfenidone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 267 mg pirfenidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

84 apvalkotās tabletes. Daudzdevu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

esbriet 267 mg tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ETIKETE - TIEŠĀ KASTĪTE DAUDZDEVU IEPAKOJUMIEM (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esbriet 801 mg apvalkotās tabletes

pirfenidone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 801 mg pirfenidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

84 apvalkotās tabletes. Daudzdevu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

esbriet 801 mg tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ETIKETE - PUDELE 70 ML

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esbriet 267 mg apvalkotās tabletes

pirfenidone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 267 mg pirfenidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

21 tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Roche Registration GmbH

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/667/005

EU/1/11/667/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ETIKETE - PUDELE 70 ML

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esbriet 267 mg apvalkotās tabletes

pirfenidone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 267 mg pirfenidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

42 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Roche Registration GmbH

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/667/020

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ETIKETE - PUDELE 200 ML

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esbriet 267 mg apvalkotās tabletes

pirfenidone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 267 mg pirfenidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

90 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Roche Registration GmbH

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/667/007

EU/1/11/667/008

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ETIKETE - PUDELE 200 ML

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esbriet 267 mg apvalkotās tabletes

pirfenidone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 267 mg pirfenidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

180 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Roche Registration GmbH

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/667/021

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ETIKETE - PUDELE 70 ML

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esbriet 534 mg apvalkotās tabletes

pirfenidone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 534 mg pirfenidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

21 tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Roche Registration GmbH

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/667/009

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ETIKETE - PUDELE 200 ML

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esbriet 534 mg apvalkotās tabletes

pirfenidone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 534 mg pirfenidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

90 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Roche Registration GmbH

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/667/010

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ETIKETE - PUDELE 200 ML

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esbriet 801 mg apvalkotās tabletes

pirfenidone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 801 mg pirfenidona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

90 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Roche Registration GmbH

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/667/011

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTĒM
BLISTERA PLĀKSNĪTES**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esbriet 267 mg apvalkotās tabletes

pirfenidone

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Roche Registration GmbH

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA



P O T C Pk S Sv

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTĒM
BLISTERA PLĀKSNĪTES**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Esbriet 801 mg apvalkotās tabletes

pirfenidone

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Roche Registration GmbH

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA



P O T C Pk S Sv

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam
Esbriet 267 mg cietās kapsulas
pirfenidone

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Esbriet un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Esbriet lietošanas
3. Kā lietot Esbriet
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Esbriet
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Esbriet un kādam nolūkam tās/to lieto

Esbriet satur aktīvo vielu pirfenidonu, un to lieto vieglas un vidēji smagas idiopātiskās plaušu fibrozes (IPF) ārstēšanai pieaugušajiem.

IPF ir slimība, kuras laikā audi plaušās laika gaitā pietūkst un rētojas, kā rezultātā ir grūti dziļi ievilkot elpu. Tas apgrūtina plaušu normālu funkcionēšanu. Esbriet palīdz samazināt rētaudu veidošanos un pietūkumu plaušās, un palīdz Jums labāk elpot.

2. Kas Jums jāzina pirms Esbriet lietošanas

Nelietojiet Esbriet šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret pirfenidonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums, iepriekš lietojot pirfenidonu, ir bijusi angioedēma, ieskaitot tādus simptomus kā sejas, lūpu un/vai mēles pietūkums, kas var būt saistīti ar apgrūtinātu elpošanu vai sēkšanu;
- ja Jūs lietojat zāles fluvoksamīnu (lieto depresijas un obsesīvu kompulsīvu traucējumu [OKT] ārstēšanai);
- ja Jums ir smaga aknu slimība vai aknu slimība terminālā stadijā;
- ja Jums ir smaga nieru slimība vai nieru slimība terminālā stadijā, kad nepieciešama dialīze.

Ja uz Jums attiecas kāds no augstāk minētajiem faktiem, nelietojiet Esbriet. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Esbriet lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Lietojot Esbriet, Jums var paaugstināties jutība pret saules gaismu (fotosensitivitātes reakcija). Lietojot Esbriet, izvairieties no saules (ieskaitot kalnu sauli). Katru dienu lietojiet saules aizsarglīdzekli un nosedziet atklātas ķermeņa virsmas, lai mazinātu saules staru ietekmi (skatīt 4. punktu. Iespējamās blakusparādības).
- Jūs nedrīkstat lietot citas zāles, piemēram, tetraciklīna grupas antibiotiskos līdzekļus (doksiciklīns), kas var paaugstināt Jūsu jutību pret saules gaismu.
- Jums jāinformē ārsts, ja Jums ir nieru darbības traucējumi.
- Jums jāinformē ārsts, ja Jums ir viegli un vidēji smagi aknu darbības traucējumi.
- Pirms Esbriet terapijas un tās laikā Jums jāpārstāj smēķēt. Cigarešu smēķēšana var samazināt Esbriet iedarbību.

- Esbriet var izraisīt reiboni un nogurumu. Ievērojiet piesardzību, ja Jums jāpiedalās aktivitātēs, kur jābūt modram un koordinētam.
- Esbriet var izraisīt ķermeņa masas zudumu. Lietojot šīs zāles, ārsts sekos Jūsu ķermeņa masas izmaiņām.

Erivedge var izraisīt nopietnus aknu bojājumus un daži gadījumi ir bijuši ar letālu iznākumu. Jums būs nepieciešams veikt asins analīzi pirms Esbriet lietošanas uzsākšanas un katru mēnesi pirmo 6 mēnešu laikā, un pēc tam ik pēc 3 mēnešiem, kamēr Jūs lietojat šīs zāles, lai pārbaudītu, vai labi darbojas Jūsu aknas. Ir svarīgi veikt šīs regulārās asins analīzes visu laiku, kamēr lietojat Esbriet.

Bērni un pusaudži

Nedodiet Esbriet bērniem un pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un Esbriet

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Tas ir īpaši svarīgi, ja lietojat šeit norādītās zāles, jo tās var izmainīt Esbriet iedarbību.

Zāles, kas var pastiprināt Esbriet blakusparādības:

- enoksacīns (antibiotisks līdzeklis);
- ciprofloksacīns (antibiotisks līdzeklis);
- amiodarons (lieto atsevišķu sirds slimību ārstēšanai);
- propafenons (lieto atsevišķu sirds slimību ārstēšanai);
- fluvoksamīns (lieto depresijas un obsesīvu kompulsīvu traucējumu (OKT) ārstēšanai).

Zāles, kas var pasliktināt Esbriet iedarbību:

- omeprazols (lieto gremošanas traucējumu, gastroezofageālā atvīļņa slimības ārstēšanai);
- rifampicīns (antibiotisks līdzeklis).

Esbriet kopā ar uzturu un dzērienu

Lietojot šīs zāles, nedzeriet greipfrūtu sulu. Greipfrūti var samazināt Esbriet iedarbību.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Piesardzības nolūkā ir ieteicams nelietot Esbriet, ja esat grūtniece, plānojat grūtniecību vai domājat, ka Jums ir grūtniecība, jo iespējamie riski nedzimušam bērnam nav zināmi.

Ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot bērnu ar krūti, pirms Esbriet lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Nav zināms, vai Esbriet nokļūst mātes pienā, tādēļ, ja Jūs izlemsiet barot bērnu ar krūti, ārsts izvērtēs šo zāļu izraisītos riskus un sniegtos ieguvumus barošanas laikā ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus, ja pēc Esbriet lietošanas jūtat reibumu vai nogurumu.

Esbriet satur nātriju

Esbriet satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Esbriet

Ārstēšana ar Esbriet jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi IPF diagnosticēšanā un ārstēšanā.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Zāles Jums parasti nozīmēs, paaugstinot devu šādā veidā:

- pirmās 7 dienas dzeriet pa 1 kapsulai 3 reizes dienā kopā ar ēdienu (kopā 801 mg/dienā);
- no 8. līdz 14. dienai dzeriet pa 2 kapsulām 3 reizes dienā kopā ar ēdienu (kopā 1602 mg/ dienā);
- sākot no 15. dienas (uzturošā deva), dzeriet pa 3 kapsulām 3 reizes dienā kopā ar ēdienu (kopā 2403 mg/ dienā).

Ieteicamā Esbriet uzturošā dienas deva ir 3 kapsulas trīs reizes dienā kopā ar ēdienu, sasniedzot kopā 2403 mg/dienā.

Norijiet kapsulas veselās, uzdzerot ūdeni, ēdienreizes laikā vai pēc tās, lai samazinātu blakusparādību, piemēram, sliktas dūšas un reiboņa, risku. Ja simptomi saglabājas, konsultējieties ar ārstu.

Devas samazināšana sakarā ar blakusparādībām

Ārsts var samazināt Jūsu devu, ja Jums ir kādas blakusparādības, piemēram, kuņģa darbības traucējumi, jebkāda ādas reakcija uz saules gaismu vai kalnu saules spuldzēm, vai arī nozīmīgas aknu enzīmu līmeņa izmaiņas.

Ja esat lietojis Esbriet vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk kapsulas nekā Jums nozīmēts, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai tuvāko slimnīcu un ņemiet zāles līdzi.

Ja esat aizmirsis lietot Esbriet

Ja esat aizmirsis lietot devu, iedzeriet to, tiklīdz atcerieties. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ievērojiet vismaz 3 stundu intervālu starp devām. Nelietojiet vairāk kapsulas dienā nekā Jums nozīmētā dienas deva.

Ja pārtraucat lietot Esbriet

Dažos gadījumos, ārsts Jums var ieteikt pārtraukt Esbriet lietošanu. Ja kāda iemesla dēļ Jūs pārtraucat Esbriet lietošanu ilgāk par 14 dienām pēc kārtas, Jūsu ārsts atsāks terapiju ar 1 kapsulu 3 reizes dienā, pakāpeniski palielinot devu līdz 3 kapsulām 3 reizes dienā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pārtrauciet Esbriet lietošanu un nekavējoties informējiet ārstu:

- ja Jums ir sejas, lūpu un/vai mēles pietūkums, nieze, nātrene, apgrūtināta elpošana vai sēkšana, vai vājuma sajūta, kas ir angioedēmas, nopietnas alerģiskas reakcijas vai anafilakses, pazīmes.;
- ja novērojat acu vai ādas dzelti, vai tumšas krāsas urīnu, iespējams, kopā ar ādas niezi, sāpes vēdera augšējā labajā kvadrantā, ēstgribas zudumu, asiņošanu vai vieglāku zilumu rašanos nekā parasti vai noguruma sajūtu. Tās var būt patoloģiskas aknu darbības pazīmes un liecināt par aknu bojājumu, kas ir retāka Esbriet blakusparādība.

Citas blakusparādības var būt šādas.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, pastāstiet to ārstam.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- rīkles vai elpceļu infekcijas, kas pāriet uz plaušām, un/vai sinusīts;
- sliktā dūša;
- kuņģa darbības traucējumi, piemēram, skābes atvilkis, vemšana un aizcietējums;
- caureja;
- gremošanas traucējumi vai kuņģa darbības traucējumi;
- ķermeņa masas zudums;
- samazināta ēstgriba;
- miega traucējumi;
- nogurums;

- reibonis;
- galvassāpes;
- elpas trūkums;
- klepus;
- sāpes locītavās.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- urīnpūšļa infekcijas;
- miegainības sajūta;
- garšas izjūtas izmaiņas;
- karstuma viļņi;
- kuņģa darbības traucējumi, piemēram, vēdera uzpūšanās, sāpes un diskomforts vēdera apvidū, dedzināšana pakrūtē un gāzu izdalīšanās;
- asins analīzes var uzrādīt paaugstinātu aknu enzīmu līmeni;
- ādas reakcijas pēc uzturēšanās saulē vai pēc saules spuldžu lietošanas;
- ādas bojājumi, piemēram, nieze, apsārtums vai apsarkums, sausa āda, izsitumi uz ādas;
- muskuļu sāpes;
- vājuma vai pazeminātas enerģijas sajūta;
- sāpes krūšu apvidū;
- saules apdegums.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- pazemināts nātrija līmenis asinīs. Tas var radīt galvassāpes, reiboni, apjukumu, vājumu, muskuļu krampjus vai sliktu dūšu un vemšanu;
- asins analīzes var uzrādīt balto asins šūnu skaita samazināšanos.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Esbriet

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles marķējuma, blistera un kastītes pēc Derīgs līdz: vai EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt šīs zāles temperatūrā līdz 30°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Esbriet satur

Aktīvā viela ir pifrenidons. Katra kapsula satur 267 mg pifrenidona.

Citas sastāvdaļas ir:

- Kapsulas pildījums: mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrijs, povidons, magnija stearāts
- Kapsulas apvalks: želatīns, titāna dioksīds (E171)
- Kapsulas brūnā apdrukas tinte: šellaka, melnais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols, amonija hidroksīds

Esbriet ārējais izskats un iepakojums




Esbriet cietajām kapsulām (kapsulas) ir balts līdz gandrīz balts necaurspīdīgs korpuss un balts līdz gandrīz balts necaurspīdīgs vāciņš ar brūnu uzrakstu „PFD 267 mg”. Kapsulās ir baltas līdz gaiši dzeltenas krāsas pulveris.

Jūsu zāles tiek izsniegtas vai nu kā 2-nedēļu ārstēšanas uzsākšanas iepakojums, 4-nedēļu ārstēšanas iepakojums vai pudelē.

2-nedēļu ārstēšanas uzsākšanas iepakojumā kopā ir 63 kapsulas. 7 blistera plāksnītes ar 3 kapsulām plāksnītē (1 kapsula katrā kabatiņā 1. nedēļai) un 7 blistera plāksnītes ar 6 kapsulām plāksnītē (2 kapsulas katrā kabatiņā 2. nedēļai).

4-nedēļu ārstēšanas iepakojumā kopā ir 252 kapsulas. 14 x 2-dienu blistera plāksnītes ar 18 kapsulām katrā (3 kapsulas katrā kabatiņā).

Blistera plāksnītes 2 nedēļu ārstēšanas uzsākšanas iepakojumā un 4 nedēļu ārstēšanas uzturēšanas iepakojumā katra marķēta ar šādiem simboliem, lai atgādinātu par devas lietošanu 3 reizes dienā:

 (saullēkts; rīta deva)  (saule; pusdienlaika deva) un  (mēnesis; vakara deva).

Pudeles iepakojumā ir 270 kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Nederland

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam
Esbriet 267 mg apvalkotās tabletes
Esbriet 534 mg apvalkotās tabletes
Esbriet 801 mg apvalkotās tabletes
pirfenidone

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Esbriet un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Esbriet lietošanas
3. Kā lietot Esbriet
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Esbriet
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Esbriet un kādam nolūkam tās/to lieto

Esbriet satur aktīvo vielu pirfenidonu, un to lieto vieglas un vidēji smagas idiopātiskās plaušu fibrozes (IPF) ārstēšanai pieaugušajiem.

IPF ir slimība, kuras laikā audi plaušās laika gaitā pietūkst un rētojas, kā rezultātā ir grūti dziļi ievilkst elpu. Tas apgrūtina plaušu normālu funkcionēšanu. Esbriet palīdz samazināt rētaudu veidošanos un pietūkumu plaušās, un palīdz Jums labāk elpot.

2. Kas Jums jāzina pirms Esbriet lietošanas

Nelietojiet Esbriet šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret pirfenidonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums, iepriekš lietojot pirfenidonu, ir bijusi angioedēma, ieskaitot tādus simptomus kā sejas, lūpu un/vai mēles pietūkums, kas var būt saistīti ar apgrūtinātu elpošanu vai sēkšanu;
- ja Jūs lietojat zāles fluvoksamīnu (lieto depresijas un obsesīvu kompulsīvu traucējumu [OKT] ārstēšanai);
- ja Jums ir smaga aknu slimība vai aknu slimība terminālā stadijā;
- ja Jums ir smaga nieru slimība vai nieru slimība terminālā stadijā, kad nepieciešama dialīze.

Ja uz Jums attiecas kāds no augstāk minētajiem faktiem, nelietojiet Esbriet. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Esbriet lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Lietojot Esbriet, Jums var paaugstināties jutība pret saules gaismu (fotosensitivitātes reakcija). Lietojot Esbriet, izvairieties no saules (arī sauļošanās solārijā). Katru dienu lietojiet saules aizsarglīdzekli un nosedziet atklātas ķermeņa virsmas, lai mazinātu saules staru ietekmi (skatīt 4. punktu: Iespējamās blakusparādības).
- Jūs nedrīkstat lietot citas zāles, piemēram, tetraciklīna grupas antibiotiskos līdzekļus (doksiciklīns), kas var paaugstināt Jūsu jutību pret saules gaismu.
- Jums jāinformē ārsts, ja Jums ir nieru darbības traucējumi.
- Jums jāinformē ārsts, ja Jums ir viegli un vidēji smagi aknu darbības traucējumi.

- Pirms Esbriet terapijas un tās laikā Jums jāpārstāj smēķēt. Cigarešu smēķēšana var samazināt Esbriet iedarbību.
- Esbriet var izraisīt reiboni un nogurumu. Ievērojiet piesardzību, ja Jums jāpiedalās aktivitātēs, kur jābūt modram un koordinētam.
- Esbriet var izraisīt ķermeņa masas zudumu. Lietojot šīs zāles, ārsts sekos Jūsu ķermeņa masas pārmaiņām.

Erivedge var izraisīt nopietnus aknu bojājumus un daži gadījumi ir bijuši ar letālu iznākumu. Jums būs jāveic asins analīzes pirms Esbriet lietošanas uzsākšanas un katru mēnesi pirmo 6 mēnešu laikā, un pēc tam ik pēc 3 mēnešiem, kamēr Jūs lietojat šīs zāles, lai pārbaudītu, vai labi darbojas Jūsu aknas. Ir svarīgi veikt šīs regulārās asins analīzes visu laiku, kamēr lietojat Esbriet.

Bērni un pusaudži

Nedodiet Esbriet bērniem un pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un Esbriet

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Tas ir īpaši svarīgi, ja lietojat šeit norādītās zāles, jo tās var izmainīt Esbriet iedarbību.

Zāles, kas var pastiprināt Esbriet blakusparādības:

- enoksacīns (antibiotisks līdzeklis);
- ciprofloksacīns (antibiotisks līdzeklis);
- amiodarons (lieto atsevišķu sirds slimību ārstēšanai);
- propafenons (lieto atsevišķu sirds slimību ārstēšanai);
- fluvoksamīns (lieto depresijas un obsesīvu kompulsīvu traucējumu (OKT) ārstēšanai).

Zāles, kas var pasliktināt Esbriet iedarbību:

- omeprazols (lieto gremošanas traucējumu, gastroezofageālā atvīļņa slimības ārstēšanai);
- rifampicīns (antibiotisks līdzeklis).

Esbriet kopā ar uzturu un dzērienu

Lietojot šīs zāles, nedzeriet greipfrūtu sulu. Greipfrūti var samazināt Esbriet iedarbību.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Piesardzības nolūkā ir ieteicams nelietot Esbriet, ja esat grūtniece, plānojat grūtniecību vai domājat, ka Jums ir grūtniecība, jo iespējamie riski nedzimušam bērnam nav zināmi.

Ja barojat bērnu ar krūti, vai plānojat barot bērnu ar krūti, pirms Esbriet lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Nav zināms, vai Esbriet nokļūst mātes pienā, tādēļ, ja Jūs izlemsiet barot bērnu ar krūti, ārsts izvērtēs šo zāļu izraisīto risku un sniegto ieguvumu barošanas laikā ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus, ja pēc Esbriet lietošanas jūtat reibumu vai nogurumu.

Esbriet satur nātriju

Esbriet satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Esbriet

Ārstēšana ar Esbriet jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi IPF diagnosticēšanā un ārstēšanā.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Zāles Jums parasti nozīmēs, palielinot devu šādā veidā:

- pirmās 7 dienas lietojiet 267 mg devu (1 dzeltenā tablete) 3 reizes dienā kopā ar ēdienu (kopā 801 mg/dienā);
- no 8. līdz 14. dienai lietojiet 534 mg devu (2 dzeltenās tabletes vai 1 oranžā tablete) 3 reizes dienā kopā ar ēdienu (kopā 1602 mg/ dienā);
- sākot no 15. dienas (uzturošā deva), lietojiet 801 mg devu (3 dzeltenās tabletes vai 1 brūnā tablete) 3 reizes dienā kopā ar ēdienu (kopā 2403 mg/ dienā).

Ieteicamā Esbriet uzturošā dienas deva ir 801 mg (3 dzeltenās tabletes vai 1 brūnā tablete) trīs reizes dienā kopā ar ēdienu, sasniedzot kopā 2403 mg/dienā.

Norijiet tabletes veselās, uzdzerot ūdeni, ēdienreizes laikā vai pēc tās, lai samazinātu blakusparādību, piemēram, sliktas dūšas un reiboņa, risku. Ja simptomi saglabājas, konsultējieties ar ārstu.

Devas samazināšana sakarā ar blakusparādībām

Ārsts var samazināt Jūsu devu, ja Jums ir kādas blakusparādības, piemēram, kuņģa darbības traucējumi, jebkāda ādas reakcija uz saules gaismu vai kalnu saules spuldzēm, vai arī nozīmīgas aknu enzīmu līmeņa izmaiņas.

Ja esat lietojis Esbriet vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk tablešu nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai tuvāko slimnīcu un ņemiet zāles līdzī.

Ja esat aizmirsis lietot Esbriet

Ja esat aizmirsis lietot devu, iedzeriet to, tiklīdz atcerieties. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ievērojiet vismaz 3 stundu intervālu starp devām. Nelietojiet vairāk tablešu dienā nekā Jums nozīmētā dienas deva.

Ja pārtraucat lietot Esbriet

Dažos gadījumos ārsts Jums var ieteikt pārtraukt Esbriet lietošanu. Ja kāda iemesla dēļ Jūs pārtraucat Esbriet lietošanu ilgāk par 14 dienām pēc kārtas, Jūsu ārsts atsāks terapiju ar 267 mg 3 reizes dienā, pakāpeniski palielinot devu līdz 801 mg 3 reizes dienā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pārtrauciet Esbriet lietošanu un nekavējoties informējiet ārstu:

- ja Jums ir sejas, lūpu un/vai mēles pietūkums, nieze, nātrene, apgrūtināta elpošana vai sēkšana, vai vājuma sajūta, kas ir angioedēmas, nopietnas alerģiskas reakcijas vai anafilakses pazīmes.;
- ja novērojat acu vai ādas dzelti, vai tumšas krāsas urīnu, iespējams, kopā ar ādas niezi, sāpes vēdera augšējā labajā kvadrantā, ēstgribas zudumu, asiņošanu vai vieglāku zilumu rašanos nekā parasti vai noguruma sajūtu. Tās var būt patoloģiskas aknu darbības pazīmes un liecināt par aknu bojājumu, kas ir retāka Esbriet blakusparādība.

Citas iespējamās blakusparādības

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, pastāstiet to ārstam.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- rīkles vai elpceļu infekcijas, kas pāriet uz plaušām, un/vai sinusīts;
- sliktā dūša;
- kuņģa darbības traucējumi, piemēram, skābes atvilkis, vemšana un aizcietējums;
- caureja;
- gremošanas traucējumi vai kuņģa darbības traucējumi;
- ķermeņa masas zudums;
- samazināta ēstgriba;

- miega traucējumi;
- nogurums;
- reibonis;
- galvassāpes;
- elpas trūkums;
- klepus;
- sāpes locītavās.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- urīnpūšļa infekcijas;
- miegainības sajūta;
- garšas izjūtas izmaiņas;
- karstuma viļņi;
- kuņģa darbības traucējumi, piemēram, vēdera uzpūšanās, sāpes un diskomforts vēdera apvidū, dedzināšana pakrūtē un gāzu izdalīšanās;
- asins analīzes var uzrādīt paaugstinātu aknu enzīmu līmeni;
- ādas reakcijas pēc uzturēšanās saulē vai pēc saules spuldžu lietošanas;
- ādas bojājumi, piemēram, nieze, apsārtums vai apsarkums, sausa āda, izsitumi uz ādas;
- muskuļu sāpes;
- vājuma vai pazeminātas enerģijas sajūta;
- sāpes krūšu apvidū;
- saules apdegums.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- pazemināts nātrija līmenis asinīs. Tas var radīt galvassāpes, reiboni, apjukumu, vājumu, muskuļu krampjus vai sliktu dūšu un vemšanu;
- asins analīzes var uzrādīt balto asins šūnu skaita samazināšanos.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Esbriet

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles marķējuma, blistera un kastītes pēc “Derīgs līdz” vai “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Esbriet satur

267 mg tablete

Aktīvā viela ir pifrenidons. Katra apvalkotā tablete satur 267 mg pifrenidona.

Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, povidons K30, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts.

Apvalka sastāvs: polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), makrogols 3350, talks, dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

534 mg tablete

Aktīvā viela ir pirfenidons. Katra apvalkotā tablete satur 534 mg pirfenidona.

Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, povidons K30, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts.

Apvalka sastāvs: polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), makrogols 3350, talks, dzeltenais dzelzs oksīds (E172) un sarkanais dzelzs oksīds (E172).

801 mg tablete

Aktīvā viela ir pirfenidons. Katra apvalkotā tablete satur 801 mg pirfenidona.

Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, povidons K30, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts.

Apvalka sastāvs: polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), makrogols 3350, talks, sarkanais dzelzs oksīds (E172) un melnais dzelzs oksīds (E172).

Esbriet ārējais izskats un iepakojums

267 mg tablete

Esbriet 267 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar iespaidumu "PFD".

Iepakojumā ir vai nu viena pudele ar 21 tableti, divas pudeles, katrā pa 21 tabletei (kopā 42 tabletes), viena pudele ar 42 tabletēm, viena pudele ar 90 tabletēm, divas pudeles, katrā pa 90 tabletēm (kopā 180 tablešu) vai viena pudele ar 180 tabletēm.

Iepakojumi ar blisteriem satur 21, 42, 84 vai 168 apvalkotas tabletes un daudzdevu iepakojumi satur 63 (2 nedēļu ārstēšanas uzsākšanas iepakojums 21+42) vai 252 (ārstēšanas uzturēšanas iepakojums 3x84) apvalkotas tabletes.

267 mg blistera plāksnītes ar 63 apvalkotām tabletēm katra marķēta ar šādiem simboliem un dienu nosaukumu saīsinājumiem, lai atgādinātu par devas lietošanu trīs reizes dienā:

 (saullēkts; rīta deva)  (saule; pusdienlaika deva) un  (mēness; vakara deva).

P O T C Pk S Sv

534 mg tablete

Esbriet 534 mg apvalkotās tabletes ir oranžas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar iespaidumu "PFD".

Iepakojumā ir vai nu viena pudele ar 21 tableti, vai viena pudele ar 90 tabletēm.

801 mg tablete

Esbriet 801 mg apvalkotās tabletes ir brūnas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar iespaidumu "PFD".

Iepakojumā ir viena pudele ar 90 tabletēm.

Iepakojumi ar blisteriem satur 84 apvalkotas tabletes un daudzdevu iepakojumi satur 252 (ārstēšanas uzturēšanas iepakojums 3x84) apvalkotas tabletes.

801 mg blistera plāksnītes katra marķēta ar šādiem simboliem un dienu nosaukumu saīsinājumiem, lai atgādinātu par devas lietošanu trīs reizes dienā:

 (saullēkts; rīta deva)  (saule; pusdienlaika deva) un  (mēness; vakara deva).

P O T C Pk S Sv

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.