

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esbriet 267 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 267 mg pirfenidon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule)

Uit twee delen bestaande capsules met een witte tot gebroken witte ondoorzichtige romp en witte tot gebroken witte ondoorzichtige dop waarop met bruine inkt "PFD 267 mg" is gestempeld, en die een wit tot lichtgeel poeder bevatten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Esbriet is geïndiceerd voor de behandeling van lichte tot matige idiopathische pulmonale fibrose (IPF) bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Esbriet dient te worden ingesteld en gecontroleerd door specialisten met ervaring met de diagnosestelling en behandeling van IPF.

Dosering

Volwassenen

Bij aanvang van de behandeling moet de dosis als volgt over een periode van 14 dagen worden getitreerd tot de aanbevolen dagdosis van negen capsules per dag:

- dag 1 tot en met 7: één capsule, driemaal daags (801 mg/dag);
- dag 8 tot en met 14: twee capsules, driemaal daags (1.602 mg/dag);
- dag 15 en verder: drie capsules, driemaal daags (2.403 mg/dag).

De aanbevolen dagelijkse onderhoudsdosis Esbriet bedraagt drie capsules van 267 mg driemaal daags met voedsel voor een totale dagdosis van 2.403 mg.

Doses hoger dan 2.403 mg/dag worden voor geen enkele patiënt aanbevolen (zie rubriek 4.9).

Bij patiënten die 14 of meer achtereenvolgende dagen de behandeling met Esbriet hebben onderbroken, moet de behandeling opnieuw worden ingesteld met het initiële, 2 weken durende titratieschema tot de aanbevolen dagdosis is bereikt.

Voor onderbreking van de behandeling gedurende minder dan 14 achtereenvolgende dagen, kan de behandeling zonder titratie worden hervat met dezelfde voorgaande aanbevolen dagdosis.

Dosisaanpassingen en andere overwegingen voor veilig gebruik

Gastro-intestinale problemen: patiënten die de behandeling als gevolg van gastro-intestinale bijwerkingen niet verdragen, moeten eraan worden herinnerd dat het geneesmiddel met voedsel moet worden ingenomen. Als de verschijnselen aanhouden, kan de dosering van pirfenidon worden verlaagd tot 1-2 capsules (267 mg-534 mg) twee- tot driemaal daags met voedsel met een nieuwe verhoging tot

de aanbevolen dagdosis, afhankelijk van hoe deze wordt verdragen. Als de verschijnselen aanhouden, kunnen patiënten worden geïnstrueerd de behandeling één tot twee weken te onderbreken, zodat de verschijnselen kunnen verdwijnen.

Fotosensitiviteitsreactie of huiduitslag: patiënten met een lichte tot matige fotosensitiviteitsreactie of huiduitslag moeten eraan worden herinnerd elke dag een sunblock te gebruiken en blootstelling aan zonlicht te mijden (zie rubriek 4.4). De dosis pirfenidon mag worden verlaagd naar 3 capsules/dag (1 capsule driemaal daags). Als de huiduitslag na 7 dagen nog aanhoudt, moet Esbriet voor 15 dagen worden onderbroken, waarna hertitratie tot de aanbevolen dagdosis moet plaatsvinden op dezelfde wijze als bij aanvang van de behandeling.

Patiënten met ernstige fotosensitiviteitsreactie of huiduitslag moeten worden geïnstrueerd de inname te staken en medisch advies in te winnen (zie rubriek 4.4). Zodra de huiduitslag is verdwenen, kan opnieuw met Esbriet worden gestart en de dosis tot de aanbevolen dagdosis worden opgehoogd op geleide van het oordeel van de arts.

Leverfunctie: in het geval van aanzienlijke verhoging van alanine- en/of aspartaataminotransferase (ALAT/ASAT) met of zonder verhoging van bilirubine moet de dosis pirfenidon worden aangepast of de behandeling worden stopgezet in overeenstemming met de richtlijnen in rubriek 4.4.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis (d.w.z. Child-Pugh-klasse A en B). Aangezien de plasmaspiegels van pirfenidon bij sommige personen met lichte tot matige leverfunctiestoornis echter verhoogd kunnen zijn, is in deze populatie bij behandeling met Esbriet voorzichtigheid geboden. Patiënten met ernstige leverfunctiestoornis of terminale leverziekte mogen niet met Esbriet worden behandeld (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte nierfunctiestoornis. Esbriet dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met matige (CrCl 30-50 ml/min) nierfunctiestoornis. Patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (CrCl <30 ml/min) of terminale nierziekte die dialyse noodzakelijk maakt, mogen niet met Esbriet worden behandeld (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Esbriet bij pediatrische patiënten voor de indicatie IPF.

Wijze van toediening

Esbriet is voor oraal gebruik. De capsules moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt en worden ingenomen met voedsel om het risico van misselijkheid en duizeligheid te verlagen (zie rubriek 4.8 en 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Angio-oedeem bij eerder gebruik van pirfenidon (zie rubriek 4.4).
- Gelijktijdig gebruik van fluvoxamine (zie rubriek 4.5).
- Ernstige leverfunctiestoornis of terminale leverziekte (zie rubriek 4.2 en 4.4).
- Ernstige nierfunctiestoornis (CrCl <30 ml/min) of terminale nierziekte die dialyse noodzakelijk maakt (zie rubriek 4.2 en 5.2).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverfunctie

Bij patiënten die met Esbriet werden behandeld, zijn verhogingen van ALAT en ASAT tot meer dan driemaal de bovengrens van normaal (ULN) gemeld. In zeldzame gevallen gingen deze verhogingen gepaard met gelijktijdige verhogingen van totaal serum bilirubine. Voor aanvang van instelling van de behandeling met Esbriet moeten leverfunctietests (ALAT, ASAT en bilirubine) worden uitgevoerd, en vervolgens met maandelijkse intervallen gedurende de eerste 6 maanden en daarna elke 3 maanden (zie rubriek 4.8). In het geval van een aanzienlijke verhoging van leveraminotransferasen moet de dosis Esbriet worden aangepast of de behandeling worden stopgezet overeenkomstig de onderstaande richtlijnen. Bij patiënten met bevestigde verhogingen van ALAT, ASAT of bilirubine tijdens de behandeling, kunnen de volgende dosisaanpassingen noodzakelijk zijn.

Aanbevelingen in geval van ALAT/ASAT-verhogingen

Als bij een patiënt sprake is van een verhoging van aminotransferasen naar >3 tot ≤ 5 x de ULN na aanvang van de Esbriet-behandeling, moeten interfererende geneesmiddelen worden gestaakt of andere oorzaken worden uitgesloten, en moet de patiënt nauwlettend worden gevolgd. Indien klinisch noodzakelijk moet de Esbriet-dosis worden verlaagd of de behandeling worden onderbroken. Zodra de leverfunctietests binnen de normaalwaarden zijn, mag Esbriet weer worden opgehoogd tot de aanbevolen dagdosis indien deze wordt verdragen.

Als bij een patiënt sprake is van een verhoging van aminotransferasen tot ≤ 5 x de ULN in combinatie met verschijnselen van hyperbilirubinemie, moet behandeling met Esbriet worden gestaakt en mag de patiënt niet opnieuw aan het middel worden blootgesteld.

Als bij een patiënt sprake is van een verhoging van aminotransferasen tot >5 x de ULN, moet behandeling met Esbriet worden gestaakt en de patiënt niet opnieuw aan het middel worden blootgesteld.

Leverfunctiestoornis

Bij personen met matige leverfunctiestoornis (d.w.z. Child-Pugh-klasse B) was de pirfenidon-blootstelling met 60% verhoogd. Gezien het potentieel voor verhoogde blootstelling aan pirfenidon is bij patiënten met reeds bestaande lichte tot matige leverfunctiestoornis (d.w.z. Child-Pugh-klasse A en B) bij behandeling met Esbriet voorzichtigheid geboden. Patiënten moeten nauwlettend geobserveerd worden op tekenen van toxiciteit als zij gelijktijdig een bekende CYP1A2-remmer gebruiken (zie rubrieken 4.5 en 5.2). Esbriet is niet onderzocht bij personen met ernstige leverfunctiestoornis en mag bij deze patiënten niet worden gebruikt (zie rubriek 4.3).

Fotosensitiviteitsreactie en huiduitslag

Blootstelling aan direct zonlicht (inclusief zonnelampen) dient te worden vermeden of zoveel mogelijk beperkt tijdens behandeling met Esbriet. Patiënten moeten worden geïnstrueerd elke dag een sunblock te gebruiken, kleding te dragen die beschermt tegen blootstelling aan zonlicht en andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze fotosensibiliteit veroorzaken, te mijden. Patiënten moeten worden geïnstrueerd verschijnselen van een fotosensitiviteitsreactie of huiduitslag aan hun arts te melden. Ernstige fotosensitiviteitsreacties komen niet vaak voor. Dosisaanpassingen of tijdelijke stopzetting van de behandeling kunnen noodzakelijk zijn bij lichte tot ernstige gevallen van fotosensitiviteitsreactie of huiduitslag (zie rubriek 4.2).

Angio-oedeem/Anafylaxie

Gezamenlijk van angio-oedeem (waarvan sommige ernstig), zoals zwelling van gezicht, lippen en/of tong, mogelijk samengaand met kortademigheid of piepende ademhaling, zijn in samenhang met Esbriet gemeld in de postmarketingfase. Meldingen van anafylactische reacties zijn ook ontvangen. Daarom moeten patiënten die na inname van Esbriet klachten of symptomen van angio-oedeem of ernstige allergische reacties ontwikkelen onmiddellijk met de behandeling stoppen. Patiënten met angio-oedeem of ernstige allergische reacties moeten op de hiervoor gebruikelijke wijze behandeld worden. Esbriet mag niet worden gebruikt bij patiënten die eerder angio-oedeem of overgevoeligheid hebben ontwikkeld als gevolg van Esbriet (zie rubriek 4.3).

Duizeligheid

Bij patiënten die Esbriet gebruikten, is melding gedaan van duizeligheid. Daarom moeten patiënten weten hoe ze op dit geneesmiddel reageren, voor ze activiteiten ondernemen waarvoor geestelijke alertheid of coördinatie noodzakelijk is (zie rubriek 4.7). In klinische onderzoeken was bij de meeste patiënten sprake van slechts één enkele keer duizeligheid, en de meeste gevallen van duizeligheid verdwenen, met een mediane duur van 22 dagen. Als de duizeligheid niet verbetert of juist ernstiger wordt, kan dosisaanpassing of zelfs stopzetting van Esbriet geboden zijn.

Vermoeidheid

Bij patiënten die Esbriet gebruikten, is melding gedaan van vermoeidheid. Daarom moeten patiënten weten hoe ze op dit geneesmiddel reageren, voor ze activiteiten ondernemen waarvoor geestelijke alertheid of coördinatie noodzakelijk is (zie rubriek 4.7).

Gewichtsverlies

Bij met Esbriet behandelde patiënten is gewichtsverlies gemeld (zie rubriek 4.8). Artsen moeten het gewicht van de patiënt monitoren en waar nodig een verhoogde calorische inname stimuleren, als zij van oordeel zijn dat het gewichtsverlies klinisch significant is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Pirfenidon wordt voor ongeveer 70-80% omgezet door CYP1A2, terwijl andere CYP-iso-enzymen, waaronder CYP2C9, 2C19, 2D6 en 2E1, in mindere mate bijdragen.

Consumptie van grapefruitsap wordt in verband gebracht met remming van CYP1A2 en dient tijdens behandeling met pirfenidon te worden vermeden.

Fluvoxamine en remmers van CYP1A2

In een fase 1-onderzoek leidde de gelijktijdige toediening van Esbriet en fluvoxamine (een krachtige remmer van CYP1A2 met remmende effecten op andere CYP-iso-enzymen [CYP2C9, 2C19 en 2D6]) tot een viervoudige toename van de blootstelling aan pirfenidon bij niet-rokers.

Esbriet is gecontra-indiceerd bij patiënten die gelijktijdig fluvoxamine gebruiken (zie rubriek 4.3). Het gebruik van fluvoxamine moet worden gestaakt voor aanvang en worden vermeden tijdens de behandeling met Esbriet in verband met de verminderde klaring van pirfenidon. Andere behandelingen die zowel CYP1A2 remmen als een of meer andere CYP-iso-enzymen die een rol spelen bij de metabolisering van pirfenidon (bijv. CYP2C9, 2C19 en 2D6), moeten tijdens behandeling met pirfenidon worden vermeden.

In vitro- en *in vivo*-extrapolaties geven aan dat krachtige en selectieve remmers van CYP1A2 (bijv. enoxacine) de blootstelling aan pirfenidon ongeveer 2 à 4 keer kunnen verhogen. Als gelijktijdig gebruik van Esbriet en een krachtige en selectieve remmer van CYP1A2 niet kan worden vermeden, dient de dosis pirfenidon te worden verlaagd tot 801 mg per dag (één capsule, driemaal daags). Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd in verband met de mogelijkheid op het ontstaan van aan de behandeling met Esbriet gerelateerde bijwerkingen. Staak het gebruik van Esbriet indien noodzakelijk (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Gelijktijdige toediening van Esbriet en 750 mg ciprofloxacine (een matige remmer van CYP1A2) vergrootte de blootstelling aan pirfenidon met 81%. Als gebruik van ciprofloxacine in de dosering van 750 mg tweemaal daags niet kan worden vermeden, dient de dosis pirfenidon te worden verlaagd tot 1.602 mg per dag (twee capsules, driemaal daags). Esbriet dient met voorzichtigheid te worden toegepast wanneer ciprofloxacine in een dosering van 250 mg of 500 mg eenmaal of tweemaal daags wordt gebruikt.

Esbriet dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten die met andere matige remmers van CYP1A2 worden behandeld (bijv. amiodaron, propafenon).

Extra voorzichtigheid is daarnaast geboden als CYP1A2-remmers tegelijk worden gebruikt met krachtige remmers van een of meer andere CYP-iso-enzymen die een rol spelen bij de metabolisering van pirfenidon zoals CYP2C9 (bijv. amiodaron, fluconazol), 2C19 (bijv. chlooramfenicol) en 2D6 (bijv. fluoxetine, paroxetine).

Roken en inductoren van CYP1A2

In een fase 1-interactieonderzoek werd het effect beoordeeld van het roken van sigaretten (CYP1A2-inductor) op de farmacokinetiek van pirfenidon. De blootstelling aan pirfenidon bij rokers was 50% van de blootstelling die bij niet-rokers werd waargenomen. Roken kan in potentie de aanmaak van leverenzymen induceren en zo de klaring van het geneesmiddel versterken en de blootstelling verminderen. Gelijktijdig gebruik van sterke inductoren van CYP1A2, waaronder tabak, dient te worden gemeden tijdens behandeling met Esbriet vanwege de waargenomen relatie tussen roken en de potentiële inductie van CYP1A2. Patiënten moeten worden gestimuleerd om tijdens behandeling met pirfenidon de toepassing van CYP1A2-inductoren te staken en te stoppen met roken.

In het geval van matige inductoren van CYP1A2 (bijv. omeprazol) kan gelijktijdig gebruik in theorie leiden tot verlaging van de plasmaspiegels van pirfenidon.

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die werken als krachtige inductoren van zowel CYP1A2 als de andere CYP-iso-enzymen die een rol spelen bij de metabolisering van pirfenidon (bijv. rifampicine), kan leiden tot een aanzienlijke verlaging van de plasmaspiegels van pirfenidon. Deze geneesmiddelen moeten waar mogelijk worden gemeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Esbriet bij zwangere vrouwen. Bij dieren is sprake van placentapassage van pirfenidon en/of de metabolieten ervan, met een potentiële accumulatie van pirfenidon en/of zijn metabolieten in vruchtwater.

In hoge doses (≥ 1.000 mg/kg/dag) vertoonden ratten verlenging van de zwangerschapsduur en daling van de levensvatbaarheid van de foetus. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Esbriet tijdens de zwangerschap niet te gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of pirfenidon/of de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren is gebleken dat pirfenidon en/of de metabolieten ervan worden uitgescheiden in melk met een potentiële accumulatie van pirfenidon en/of zijn metabolieten hierin (zie rubriek 5.3). Een risico voor de zuigeling die borstvoeding krijgt kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of de borstvoeding of de behandeling met Esbriet wordt gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met Esbriet voor de vrouw in overweging moet worden genomen.

Vruchtbaarheid

In preklinisch onderzoek werden geen bijwerkingen op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Esbriet kan duizeligheid en vermoeidheid veroorzaken en kan dus geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Daarom moeten patiënten die voertuigen besturen of machines bedienen voorzichtig zijn als ze deze symptomen ervaren.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen tijdens klinisch onderzoek naar Esbriet in een dosis van 2.403 mg/dag vergeleken met placebo waren misselijkheid (32,4% versus 12,2%), huiduitslag (26,2% versus 7,7%), diarree (18,8% versus 14,4%), vermoeidheid (18,5% versus 10,4%), dyspepsie (16,1% versus 5,0%), anorexie (11,4% versus 3,5%), hoofdpijn (10,1% versus 7,7%) en fotosensitiviteitsreactie (9,3% versus 1,1%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheid van Esbriet is onderzocht in klinische onderzoeken met 1.650 vrijwilligers en patiënten. Meer dan 170 patiënten zijn in open studies langer dan 5 jaar onderzocht en sommigen tot 10 jaar. Tabel 1 toont de bijwerkingen gemeld in een frequentie van $\geq 2\%$ bij 623 patiënten behandeld met Esbriet in de aanbevolen dosis van 2.403 mg/dag in drie gepoolde fase 3-hoofdonderzoeken. Bijwerkingen die postmarketing zijn gemeld, zijn eveneens in tabel 1 opgenomen. Bijwerkingen worden per systeem/orgaanklassen opgesomd en binnen elke frequentie-indeling [zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)] worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1 Bijwerkingen per systeem/orgaanklassen en MedDRA-frequentie	
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Vaak	Infectie van de bovenste luchtwegen, urineweginfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zelden	Agranulocytose ¹
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms	Angio-oedeem ¹
Niet bekend	Anafylaxie ¹
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Anorexie
Vaak	Gewichtsverlies, verminderde eetlust
Psychische stoornissen	
Vaak	Slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Vaak	Duizeligheid, slaperigheid, dysgeusie, lethargie
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	Dyspneu, hoesten, productieve hoest
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Dyspepsie, misselijkheid, diarree
Vaak	Gastro-oesofageale refluxziekte, braken, opgezette buik, onaangenaam gevoel in de buik, buikpijn, pijn in de bovenbuik, maagproblemen, gastritis, obstipatie, flatulentie
Lever- en galaandoeningen	
Vaak	Verhoogde ALAT, verhoogde ASAT, verhoogde gammaglutamyltransferase
Zelden	Verhoogd totaal serum bilirubine in combinatie met verhogingen van ALAT en ASAT ¹
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Fotosensitiviteitsreactie, huiduitslag
Vaak	Pruritus, erytheem, droge huid, erythematuze huiduitslag, maculaire huiduitslag, pruritische huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Myalgie, artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Vermoeidheid
Vaak	Asthenie, niet-cardiale pijn op de borst
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Vaak	Zonnebrand

1. Vastgesteld via postmarketing surveillance

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is beperkte klinische ervaring met overdosering. Meerdere doses pifenidon tot een totale dagdosis van 4.806 mg werden als zes capsules van 267 mg driemaal daags toegediend aan gezonde volwassen vrijwilligers over een 12 dagen durende periode van dosisverhoging. Bijwerkingen waren licht, tijdelijk en consistent met de meest gemelde bijwerkingen voor pifenidon.

In het geval van een vermoede overdosering, dient ondersteunende medische zorg te worden geleverd, inclusief bewaking van de vitale functies en nauwlettende observatie van de klinische toestand van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, overige immunosuppressiva, ATC-code: L04AX05.

Het werkingsmechanisme van pirfenidon is nog niet volledig vastgesteld. Bestaande gegevens duiden er echter op dat pirfenidon zowel antifibrotische als ontstekingsremmende eigenschappen heeft in diverse in-vitrosystemen en diermodellen van longfibrose (door bleomycine en transplantatie geïnduceerde fibrose).

IPF is een chronische fibrotische en inflammatoire longziekte die wordt beïnvloed door de synthese en afgifte van pro-inflammatoire cytokinen, waaronder tumornecrosefactor-alfa (TNF- α) en interleukine-1-bèta (IL-1 β), en gebleken is dat pirfenidon de accumulatie van ontstekingscellen in respons op diverse prikkels vermindert.

Pirfenidon reduceert de fibroblastproliferatie, de aanmaak van met fibrose samenhangende eiwitten en cytokinen, en de verhoogde biosynthese en accumulatie van extracellulaire matrix in respons op cytokinegroefactoren zoals transformerende groeifactor-bèta (TGF- β) en van bloedplaatjes afgeleide groeifactor (PDGF).

Klinische werkzaamheid

De klinische werkzaamheid van Esbriet is onderzocht in vier multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken bij patiënten met IPF. Drie van de fase 3-onderzoeken (PIPF-004, PIPF-006 en PIPF-016) waren multinationalaal en één (SP3) werd uitgevoerd in Japan.

In PIPF-004 en PIPF-006 werd de behandeling met Esbriet 2.403 mg/dag vergeleken met placebo. De onderzoeken waren bijna identiek van opzet, met enkele uitzonderingen, waaronder een groep met een tussenliggende dosis (1.197 mg/dag) in PIPF-004. In beide onderzoeken werd de behandeling driemaal daags toegediend gedurende ten minste 72 weken. Het primaire eindpunt in beide onderzoeken was de verandering vanaf baseline tot week 72 in het percentage van de voorspelde waarde voor geforceerde vitale capaciteit (FVC).

In onderzoek PIPF-004 was de daling van het percentage van de voorspelde waarde voor FVC vanaf baseline bij patiënten die met Esbriet werden behandeld (N=174), bij week 72 van de behandeling significant lager dan bij patiënten die placebo kregen (N=174; p=0,001, rang-ANCOVA). Behandeling met Esbriet verminderde daarnaast significant de daling van het percentage van de voorspelde waarde voor FVC vanaf baseline bij week 24 (p=0,014), week 36 (p<0,001), week 48 (p<0,001) en week 60 (p<0,001). Bij week 72 werd bij 20% van de patiënten die Esbriet kregen, een afname vanaf baseline waargenomen in het percentage van de voorspelde waarde voor FVC van $\geq 10\%$ (een drempel die indicatief is voor het mortaliteitsrisico bij IPF) vergeleken met 35% bij degenen die placebo kregen (tabel 2).

Tabel 2 Categorijsche indeling van verandering vanaf baseline tot week 72 in het percentage van de voorspelde waarde voor FVC in onderzoek PIPF-004		
	Pirfenidon 2.403 mg/dag (N = 174)	Placebo (N = 174)
Afname $\geq 10\%$ of sterfgeval of longtransplantatie	35 (20%)	60 (34%)
Afname minder dan 10%	97 (56%)	90 (52%)
Geen afname (verandering FVC $>0\%$)	42 (24%)	24 (14%)

Hoewel er tussen patiënten die Esbriet kregen, en degenen met placebo geen verschil was in verandering vanaf baseline tot week 72 in de afgelegde afstand tijdens een zes minuten durende looptest (6MWT) volgens de vooraf gespecificeerde rang-ANCOVA, vertoonde in een ad-hocanalyse 37% van de patiënten die Esbriet kregen, een afname van ≥ 50 m in 6MWT-afstand tegen 47% van de patiënten die placebo kregen in PIPF-004.

In onderzoek PIPF-006 leidde behandeling met Esbriet (N=171) bij week 72 niet tot een verminderde afname van het percentage van de voorspelde waarde voor FVC vanaf baseline vergeleken met placebo (N=173; $p=0,501$). Behandeling met Esbriet verminderde vanaf baseline echter wel de daling van het percentage van de voorspelde waarde voor FVC bij week 24 ($p<0,001$), week 36 ($p=0,011$) en week 48 ($p=0,005$). Bij week 72 werd een afname in FVC van $\geq 10\%$ waargenomen bij 23% van de patiënten met Esbriet en bij 27% van degenen met placebo (tabel 3).

Tabel 3 Categorijsche indeling van verandering vanaf baseline tot week 72 in het percentage van de voorspelde waarde voor FVC in onderzoek PIPF-006		
	Pirfenidon 2.403 mg/dag (N = 171)	Placebo (N = 173)
Afname $\geq 10\%$ of sterfgeval of longtransplantatie	39 (23%)	46 (27%)
Afname minder dan 10%	88 (52%)	89 (51%)
Geen afname (verandering FVC $>0\%$)	44 (26%)	38 (22%)

De afname van de afstand in de 6MWT vanaf baseline tot week 72 was in PIPF-006 significant verminderd vergeleken met placebo ($p<0,001$, rang-ANCOVA). Verder werd er in een ad-hocanalyse van PIPF-006 bij 33% van de patiënten die Esbriet kregen een afname van ≥ 50 m in de afstand bij de 6MWT gezien, in de groep die placebo kreeg gebeurde dit bij 47% van de patiënten.

In een gepoolde analyse van de overleving in PIPF-004 en PIPF-006 was het sterftecijfer in de groep met Esbriet 2.403 mg/dag 7,8% vergeleken met 9,8% met placebo (risicoratio 0,77 [95%-betrouwbaarheidsinterval, 0,47–1,28]).

In PIPF-016 werd de behandeling met Esbriet 2.403 mg/dag vergeleken met placebo. De behandeling werd gedurende 52 weken driemaal daags toegediend. Het primaire eindpunt was de verandering vanaf baseline tot aan week 52 in percentage voorspelde waarde voor FVC. Van de in totaal 555 patiënten was het mediane percentage van de voorspelde waarde voor FVC en %DL_{CO} bij baseline respectievelijk 68% (spreiding: 48–91%) en 42% (spreiding: 27–170%). Twee procent van de patiënten had een percentage van de voorspelde waarde voor FVC dat lager was dan 50% en 21% van de patiënten had een percentage van de voorspelde waarde voor DL_{CO} dat lager was dan 35% bij baseline.

In onderzoek PIPF-016 was bij patiënten die Esbriet (N=278) ontvingen na 52 weken behandeling de afname vanaf baseline van het percentage voorspelde waarde voor FVC significant verminderd vergeleken met patiënten die placebo ontvingen (N=277; $p<0,000001$, rang-ANCOVA). Behandeling met Esbriet verminderde ook de afname vanaf baseline van het percentage voorspelde waarde voor FVC na 13 ($p<0,000001$), 26 ($p<0,000001$) en 39 weken ($p=0,000002$) significant. Op week 52 werd een daling vanaf baseline van het percentage voorspelde waarde voor FVC van $\geq 10\%$ of overlijden gezien bij 17% van de patiënten die Esbriet ontvingen vergeleken met 32% van de patiënten die placebo ontvingen (tabel 4).

Tabel 4 Categoriële weergave van verandering vanaf baseline tot week 52 in percentage voorspelde waarde voor FVC in onderzoek PIPF-016		
	Pirfenidon 2.403 mg/dag (N = 278)	Placebo (n = 277)
Afname $\geq 10\%$ of overlijden	46 (17%)	88 (32%)
Afname minder dan 10%	169 (61%)	162 (58%)
Geen afname (verandering FVC $>0\%$)	63 (23%)	27 (10%)

In PIPF-016 was de daling in afgelegde afstand tijdens een ‘zes minuten looptest’ (6MWT) vanaf baseline tot aan week 52 significant verminderd bij patiënten die Esbriet kregen in vergelijking met patiënten die placebo kregen ($p=0,036$, rang-ANCOVA); 26% van de patiënten die Esbriet kregen, toonden in 6MWT een afname van ≥ 50 m van de afgelegde afstand in vergelijking met 36% van de patiënten die placebo kregen.

In een vooraf gespecificeerde gepoolde analyse van de onderzoeken PIPF-016, PIPF-004 en PIPF-006 was de mortaliteit ongeacht de oorzaak na 12 maanden significant lager in de groep die Esbriet 2.403 mg/dag kreeg (3,5%, 22 van de 623 patiënten) vergeleken met placebo (6,7%, 42 van de 624 patiënten), wat resulteerde in een daling van 48% van het risico op mortaliteit ongeacht de oorzaak binnen de eerste 12 maanden (HR 0,52 [95% BI, 0,31-0,87], $p=0.0107$, log-rank-test).

In het onderzoek (SP3) met Japanse patiënten werd pirfenidon 1800 mg/dag (vergelijkbaar met 2.403 mg/dag in de Amerikaanse en Europese populatie van PIPF-004/006 op een voor gewicht genormaliseerde basis) vergeleken met placebo (respectievelijk $N=110$, $N=109$). Behandeling met pirfenidon verminderde significant de gemiddelde afname in vitale capaciteit (VC) bij week 52 (het primaire eindpunt) vergeleken met placebo (respectievelijk $-0,09 \pm 0,02$ l versus $-0,16 \pm 0,02$ l, $p=0,042$)

Pediatriese patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Esbriet in alle subgroepen van pediatriese patiënten met IPF (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Toediening van Esbriet-capsules met voedsel leidde, in vergelijking met toediening in nuchtere toestand, tot een grote afname in C_{max} (met 50%) en tot een kleiner effect op de AUC. Na orale toediening van een eenmalige dosis van 801 mg aan gezonde, oudere volwassen vrijwilligers (50-66 jaar) na voedselinname nam de absorptiesnelheid van pirfenidon af, terwijl de AUC na voedselinname ongeveer 80-85% bedroeg van de AUC waargenomen in nuchtere toestand. Bio-equivalentie werd aangetoond in nuchtere toestand wanneer de 801 mg-tablet vergeleken werd met drie 267 mg-capsules. Na voedselinname voldeed de 801 mg-tablet aan de bio-equivalentiecriteria voor AUC-waarden vergeleken met de capsules, terwijl de 90%-betrouwbaarheidsintervallen voor C_{max} (108,26%-125,60%) de bovengrens van de standaard bio-equivalentiegrenzen (90% BI: 80,00%-125,00%) licht overschreden. Het effect van voedsel op de AUC van oraal pirfenidon was hetzelfde voor de tablet- en capsuleformuleringen. In vergelijking met de nuchtere toestand verminderde de C_{max} van pirfenidon na toediening van de formuleringen met voedsel, waarbij de Esbriet-tablet de C_{max} iets minder verlaagde (met 40%) dan de Esbriet-capsules (met 50%). De incidentie van ongewenste voorvallen (misselijkheid en duizeligheid) was bij gevoede proefpersonen lager dan in de nuchtere groep. Daarom wordt geadviseerd Esbriet toe te dienen met voedsel om de incidentie van misselijkheid en duizeligheid te verlagen.

De absolute biologische beschikbaarheid van pirfenidon is bij de mens niet vastgesteld.

Distributie

Pirfenidon bindt aan humane plasma-eiwitten, voornamelijk aan serumalbumine. De totale gemiddelde binding varieerde van 50% tot 58% bij concentraties waargenomen in klinische onderzoeken (1 tot 100 µg/ml). Het gemiddelde fictieve, orale steady state verdelingsvolume bedraagt ongeveer 70 l, wat erop wijst dat de pirfenidondistributie naar weefsels bescheiden is.

Biotransformatie

Pirfenidon wordt voor ongeveer 70-80% omgezet door CYP1A2, terwijl andere CYP-iso-enzymen, waaronder CYP2C9, 2C19, 2D6, en 2E1, in mindere mate bijdragen. *In-vitro*-gegevens wijzen op enige farmacologisch relevante activiteit van de voornaamste metaboliet (5-carboxy-pirfenidon) bij concentraties boven de piekplasmaconcentraties bij IPF-patiënten. Dit zou klinisch relevant kunnen worden bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis waarbij de blootstelling aan 5-carboxy-pirfenidon in plasma is verhoogd.

Eliminatie

De orale klaring van pirfenidon lijkt licht verzadigbaar. In een dose-rangingsonderzoek met meerdere doses bij gezonde oudere volwassenen (doses van 267 mg tot 1.335 mg driemaal daags) nam de gemiddelde klaring boven een dosis van 801 mg driemaal daags met ongeveer 25% af. Na toediening van een eenmalige dosis pirfenidon aan gezonde oudere volwassenen bedroeg de gemiddelde fictieve terminale eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 2,4 uur. Ongeveer 80% van een oraal toegediende dosis pirfenidon wordt binnen 24 uur na toediening geklaard via de urine. Het grootste deel van pirfenidon wordt uitgescheiden als de metaboliet 5-carboxy-pirfenidon (>95% van het teruggevonden deel) met minder dan 1% pirfenidon dat onveranderd in urine wordt uitgescheiden.

Speciale patiëntengroepen

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van pirfenidon en de metaboliet 5-carboxy-pirfenidon werd vergeleken bij proefpersonen met matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) en bij proefpersonen met een normale leverfunctie. De uitkomsten vertoonden een gemiddelde toename van pirfenidonblootstelling met 60% na een eenmalige dosis van 801 mg pirfenidon (3 x een capsule van 267 mg) bij patiënten met matige leverfunctiestoornis. Pirfenidon moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis en patiënten moeten nauwlettend geobserveerd worden op tekenen van toxiciteit als zij gelijktijdig een bekende CYP1A2-remmer gebruiken (zie rubriek 4.2 en 4.4). Esbriet is gecontra-indiceerd bij ernstige leverfunctiestoornis en terminale leverziekte (rubriek 4.2 en 4.3).

Nierfunctiestoornis

Er werden geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van pirfenidon waargenomen tussen proefpersonen met lichte tot ernstige nierfunctiestoornis en proefpersonen met een normale nierfunctie. Het moederbestanddeel wordt overwegend omgezet in 5-carboxy-pirfenidon. De gemiddelde (SD) AUC_{0-∞} van 5-carboxy-pirfenidon was significant hoger bij de groepen met matige (p=0,009) en ernstige (p<0,0001) nierfunctiestoornis dan bij de groep met normale nierfunctie, respectievelijk 100 (26,3) mg•u/l en 168 (67,4) mg•u/l vergeleken met 28,7 (4,99) mg•u/l.

Nierfunctiestoornis groep	Statistiek	AUC _{0-∞} (mg•u/l)	
		pirfenidon	5-carboxy-pirfenidon
Normaal n=6	Gemiddelde (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Mediaan (25 ^e -75 ^e)	42,0 (33,1-55,6)	30,8 (24,1-32,1)
Licht n=6	Gemiddelde (SD)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	Mediaan (25 ^e -75 ^e)	51,6 (43,7-80,3)	43,0 (38,8-56,8)
Matig n=6	Gemiddelde (SD)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	Mediaan (25 ^e -75 ^e)	66,7 (47,7-76,7)	96,3 (75,2-123)
Ernstig n=6	Gemiddelde (SD)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	Mediaan (25 ^e -75 ^e)	49,4 (40,7-55,8)	150 (123-248)

AUC_{0-∞} = oppervlakte onder de concentratie-tijdscurve vanaf tijdstip 0 tot oneindig.

^a p-waarde t.o.v. normaal = 1,00 (paarsgewijze vergelijking met Bonferroni-correctie)

^b p-waarde t.o.v. normaal = 0,009 (paarsgewijze vergelijking met Bonferroni-correctie)

^c p-waarde t.o.v. normaal < 0,0001 (paarsgewijze vergelijking met Bonferroni-correctie)

De blootstelling aan 5-carboxy-pirfenidon is 3,5-voudig of meer verhoogd bij patiënten met matige nierfunctiestoornis. De klinisch relevante farmacodynamische activiteit van de metaboliet kan bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis niet worden uitgesloten. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte nierfunctiestoornis die pirfenidon krijgen. Pirfenidon dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met matige nierfunctiestoornis. De toepassing van pirfenidon is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (CrCl <30 ml/min) of terminale nierziekte die dialyse noodzakelijk maakt (zie rubriek 4.2 en 4.3).

Populatiefarmacokinetische analyses uit vier onderzoeken met gezonde proefpersonen of proefpersonen met nierfunctiestoornis en één onderzoek met patiënten met IPF lieten geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van pirfenidon zien van leeftijd, geslacht of lichaamsgrootte.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

In onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde toediening werd bij muizen, ratten en honden een toename van het levergewicht vastgesteld; dit ging dikwijls gepaard met centrilobulaire hypertrofie van de lever. Na staken van de behandeling werd reversibiliteit waargenomen. In carcinogeniciteitsonderzoeken met ratten en muizen werd een verhoogde incidentie van levertumoren geconstateerd. Deze hepatische bevindingen komen overeen met een inductie van hepatische microsomale enzymen, een effect dat niet is waargenomen bij patiënten die Esbriet kregen. Deze bevindingen worden als niet relevant voor de mens beoordeeld.

Een statistisch significante toename van uterustumoren werd waargenomen bij vrouwtjesratten die 1.500 mg/kg/dag kregen toegediend, 37 maal de dosis van 2.403 mg/dag bij de mens. De resultaten van mechanistische onderzoeken duiden erop dat het optreden van uterustumoren waarschijnlijk verband houdt met een chronische dopaminegedieerde disbalans van geslachtshormonen, waarbij een soortspecifiek endocrien mechanisme een rol speelt dat bij de mens ontbreekt.

Reproductieve toxiciteitsonderzoeken lieten geen bijwerkingen zien op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid of postnatale ontwikkeling van nakomelingen bij ratten en er waren geen aanwijzingen voor teratogeniciteit bij ratten (1.000 mg/kg/dag) of konijnen (300 mg/kg/dag). Bij dieren is sprake van placentapassage van pirfenidon en/of de metabolieten ervan, met een potentiële accumulatie van pirfenidon en/of zijn metabolieten in vruchtwater. In hoge doses (≥450 mg/kg/dag) vertoonden ratten een verlenging van de oestruscyclus en een hoge incidentie van onregelmatige cycli. In hoge doses (≥1.000 mg/kg/dag) vertoonden ratten een verlenging van de zwangerschapsduur en afname van de levensvatbaarheid van de foetus. Onderzoeken bij lacterende ratten duiden erop dat pirfenidon en/of de

metaboliëten ervan worden uitgescheiden in melk, met een potentiële accumulatie van pirfenidon en/of zijn metaboliëten hierin.

Pirfenidon vertoonde geen aanwijzingen voor mutagene of genotoxische activiteit in een standaardreeks onderzoeken en was bij het testen onder UV-blootstelling niet mutageen. Bij testen onder UV-blootstelling was pirfenidon positief in een fotoclastogene test met longcellen van Chinese hamsters.

Fototoxiciteit en irritatie werden vastgesteld bij cavia's na orale toediening van pirfenidon met blootstelling aan UV-A/UV-B-licht. De ernst van de fototoxische laesies werd verminderd door toepassing van een zonnebrandmiddel met beschermingsfactor.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Microkristallijne cellulose
Crosscarmellosenatrium
Povidon
Magnesiumstearaat

Omhulsel van de capsule

Titaandioxide (E171)
Gelatine

Drukinkten

Bruine S-1-16530-inkt of 03A2-inkt die de volgende stoffen bevatten:

Schellak
IJzeroxide zwart (E172)
IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide geel (E172)
Propyleenglycol
Ammoniumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar voor blisterverpakkingen.
3 jaar voor flessen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingsgrootten

Verpakking voor 2 weken durende titratieperiode

7 x pvc/PE/PCTFE-aluminium blisterverpakkingstrips, elk met 3 capsules (voor de dosering van week 1), verpakt samen met 7 x pvc/PE/PCTFE-aluminium blisterverpakkingstrips, elk met 6 capsules (voor de dosering van week 2). Elke verpakking bevat een totaal van 63 capsules.

Onderhoudsverpakking voor 4 weken behandeling

14 x pvc/PE/PCTFE-aluminium blisterverpakkingstrips, elk met 18 capsules (voorraad voor 2 dagen).
Er zijn 14 x 18 capsules in pvc/PE/PCTFE-aluminium geperforeerde blisterverpakkingstrips, voor een totaal van 252 capsules per verpakking.

Een witte HDPE-fles van 250 ml met kindveilige sluiting met 270 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 februari 2011
Datum van laatste verlenging: 08 september 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esbriet 267 mg filmomhulde tabletten
Esbriet 534 mg filmomhulde tabletten
Esbriet 801 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 267 mg pirfenidon.
Elke filmomhulde tablet bevat 534 mg pirfenidon.
Elke filmomhulde tablet bevat 801 mg pirfenidon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Esbriet 267 mg filmomhulde tabletten zijn gele, ovale, ongeveer 1,3 x 0,6 cm grote, biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie "PFD".
Esbriet 534 mg filmomhulde tabletten zijn oranje, ovale, ongeveer 1,6 x 0,8 cm grote, biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie "PFD".
Esbriet 801 mg filmomhulde tabletten zijn bruine, ovale, ongeveer 2 x 0,9 cm grote, biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie "PFD".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Esbriet is geïndiceerd voor de behandeling van lichte tot matige idiopathische pulmonale fibrose (IPF) bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Esbriet dient te worden ingesteld en gecontroleerd door specialisten met ervaring met de diagnosestelling en behandeling van IPF.

Dosering

Volwassenen

Bij aanvang van de behandeling moet de dosis als volgt over een periode van 14 dagen worden getitreerd tot de aanbevolen dagdosis van 2.403 mg per dag:

- dag 1 tot en met 7: een dosis van 267 mg, driemaal daags (801 mg/dag);
- dag 8 tot en met 14: een dosis van 534 mg, driemaal daags (1.602 mg/dag);
- dag 15 en verder: een dosis van 801 mg, driemaal daags (2.403 mg/dag).

De aanbevolen dagelijkse onderhoudsdosis Esbriet bedraagt 801 mg driemaal daags met voedsel voor een totale dagdosis van 2.403 mg.

Doses hoger dan 2.403 mg/dag worden voor geen enkele patiënt aanbevolen (zie rubriek 4.9).

Bij patiënten die 14 of meer achtereenvolgende dagen de behandeling met Esbriet hebben onderbroken, moet de behandeling opnieuw worden ingesteld met het initiële, 2 weken durende titratieschema tot de aanbevolen dagdosis is bereikt.

Voor onderbreking van de behandeling gedurende minder dan 14 achtereenvolgende dagen, kan de behandeling zonder titratie worden hervat met dezelfde voorgaande aanbevolen dagdosis.

Dosisaanpassingen en andere overwegingen voor veilig gebruik

Gastro-intestinale problemen: patiënten die de behandeling als gevolg van gastro-intestinale bijwerkingen niet verdragen, moeten eraan worden herinnerd dat het geneesmiddel met voedsel moet worden ingenomen. Als de verschijnselen aanhouden, kan de dosering van pifafenidon worden verlaagd tot 267 mg-534 mg twee- tot driemaal daags met voedsel met een nieuwe verhoging tot de aanbevolen dagdosis, afhankelijk van hoe deze wordt verdragen. Als de verschijnselen aanhouden, kunnen patiënten worden geïnstrueerd de behandeling één tot twee weken te onderbreken, zodat de verschijnselen kunnen verdwijnen.

Fotosensitiviteitsreactie of huiduitslag: patiënten met een lichte tot matige fotosensitiviteitsreactie of huiduitslag moeten eraan worden herinnerd elke dag een sunblock te gebruiken en blootstelling aan zonlicht te mijden (zie rubriek 4.4). De dosis pifafenidon mag worden verlaagd naar 801 mg per dag (267 mg driemaal daags). Als de huiduitslag na 7 dagen nog aanhoudt, moet Esbriet voor 15 dagen worden onderbroken, waarna hertitratie tot de aanbevolen dagdosis moet plaatsvinden op dezelfde wijze als bij aanvang van de behandeling.

Patiënten met ernstige fotosensitiviteitsreactie of huiduitslag moeten worden geïnstrueerd de inname te staken en medisch advies in te winnen (zie rubriek 4.4). Zodra de huiduitslag is verdwenen, kan opnieuw met Esbriet worden gestart en de dosis tot de aanbevolen dagdosis worden opgehoogd op geleide van het oordeel van de arts.

Leverfunctie: in het geval van aanzienlijke verhoging van alanine- en/of aspartaataminotransferase (ALAT/ASAT) met of zonder verhoging van bilirubine moet de dosis pifafenidon worden aangepast of de behandeling worden stopgezet in overeenstemming met de richtlijnen in rubriek 4.4.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis (d.w.z. Child-Pugh-klasse A en B). Aangezien de plasmaspiegels van pifafenidon bij sommige personen met lichte tot matige leverfunctiestoornis echter verhoogd kunnen zijn, is in deze populatie bij behandeling met Esbriet voorzichtigheid geboden. Patiënten met ernstige leverfunctiestoornis of terminale leverziekte mogen niet met Esbriet worden behandeld (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte nierfunctiestoornis. Esbriet dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met matige (CrCl 30-50 ml/min) nierfunctiestoornis. Patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (CrCl <30 ml/min) of terminale nierziekte die dialyse noodzakelijk maakt, mogen niet met Esbriet worden behandeld (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Esbriet bij pediatrische patiënten voor de indicatie IPF.

Wijze van toediening

Esbriet is voor oraal gebruik. De tabletten moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt en worden ingenomen met voedsel om het risico van misselijkheid en duizeligheid te verlagen (zie rubriek 4.8 en 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Angio-oedeem bij eerder gebruik van pifrenidon (zie rubriek 4.4).
- Gelijktijdig gebruik van fluvoxamine (zie rubriek 4.5).
- Ernstige leverfunctiestoornis of terminale leverziekte (zie rubriek 4.2 en 4.4).
- Ernstige nierfunctiestoornis (CrCl <30 ml/min) of terminale nierziekte die dialyse noodzakelijk maakt (zie rubriek 4.2 en 5.2).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverfunctie

Bij patiënten die met Esbriet werden behandeld, zijn verhogingen van ALAT en ASAT tot meer dan driemaal de bovengrens van normaal (ULN) gemeld. In zeldzame gevallen gingen deze verhogingen gepaard met gelijktijdige verhogingen van totaal serum bilirubine. Voor aanvang van instelling van de behandeling met Esbriet moeten leverfunctietests (ALAT, ASAT en bilirubine) worden uitgevoerd, en vervolgens met maandelijkse intervallen gedurende de eerste 6 maanden en daarna elke 3 maanden (zie rubriek 4.8). In het geval van een aanzienlijke verhoging van leveraminotransferasen moet de dosis Esbriet worden aangepast of de behandeling worden stopgezet overeenkomstig de onderstaande richtlijnen. Bij patiënten met bevestigde verhogingen van ALAT, ASAT of bilirubine tijdens de behandeling, kunnen de volgende dosisaanpassingen noodzakelijk zijn.

Aanbevelingen in geval van ALAT/ASAT-verhogingen

Als bij een patiënt sprake is van een verhoging van aminotransferasen naar >3 tot ≤5 x de ULN na aanvang van de Esbriet-behandeling, moeten interfererende geneesmiddelen worden gestaakt of andere oorzaken worden uitgesloten, en moet de patiënt nauwlettend worden gevolgd. Indien klinisch noodzakelijk moet de Esbriet-dosis worden verlaagd of de behandeling worden onderbroken. Zodra de leverfunctietests binnen de normaalwaarden zijn, mag Esbriet weer worden opgehoogd tot de aanbevolen dagdosis indien deze wordt verdragen.

Als bij een patiënt sprake is van een verhoging van aminotransferasen tot ≤5 x de ULN in combinatie met verschijnselen van hyperbilirubinemie, moet behandeling met Esbriet worden gestaakt en mag de patiënt niet opnieuw aan het middel worden blootgesteld.

Als bij een patiënt sprake is van een verhoging van aminotransferasen tot >5 x de ULN, moet behandeling met Esbriet worden gestaakt en de patiënt niet opnieuw aan het middel worden blootgesteld.

Leverfunctiestoornis

Bij personen met matige leverfunctiestoornis (d.w.z. Child-Pugh-klasse B) was de pifrenidon-blootstelling met 60% verhoogd. Gezien het potentieel voor verhoogde blootstelling aan pifrenidon is bij patiënten met reeds bestaande lichte tot matige leverfunctiestoornis (d.w.z. Child-Pugh-klasse A en B) bij behandeling met Esbriet voorzichtigheid geboden. Patiënten moeten nauwlettend geobserveerd worden op tekenen van toxiciteit als zij gelijktijdig een bekende CYP1A2-remmer gebruiken (zie rubrieken 4.5 en 5.2). Esbriet is niet onderzocht bij personen met ernstige leverfunctiestoornis en mag bij deze patiënten niet worden gebruikt (zie rubriek 4.3).

Fotosensitiviteitsreactie en huiduitslag

Blootstelling aan direct zonlicht (inclusief zonnelampen) dient te worden vermeden of zoveel mogelijk beperkt tijdens behandeling met Esbriet. Patiënten moeten worden geïnstrueerd elke dag een sunblock te gebruiken, kleding te dragen die beschermt tegen blootstelling aan zonlicht en andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze fotosensibiliteit veroorzaken, te mijden. Patiënten moeten worden geïnstrueerd verschijnselen van een fotosensitiviteitsreactie of huiduitslag aan hun arts te melden. Ernstige fotosensitiviteitsreacties komen niet vaak voor. Dosisaanpassingen of tijdelijke stopzetting van de behandeling kunnen noodzakelijk zijn bij lichte tot ernstige gevallen van fotosensitiviteitsreactie of huiduitslag (zie rubriek 4.2).

Angio-oedeem/Anafylaxie

Gevalen van angio-oedeem (waarvan sommige ernstig), zoals zwelling van gezicht, lippen en/of tong, mogelijk samengaand met kortademigheid of piepende ademhaling, zijn in samenhang met Esbriet gemeld in de postmarketingfase. Meldingen van anafylactische reacties zijn ook ontvangen. Daarom moeten patiënten die na inname van Esbriet klachten of symptomen van angio-oedeem of ernstige allergische reacties ontwikkelen onmiddellijk met de behandeling stoppen. Patiënten met angio-oedeem of ernstige allergische reacties moeten op de hiervoor gebruikelijke wijze behandeld worden. Esbriet mag niet worden gebruikt bij patiënten die eerder angio-oedeem of overgevoeligheid hebben ontwikkeld als gevolg van Esbriet (zie rubriek 4.3).

Duizeligheid

Bij patiënten die Esbriet gebruikten, is melding gedaan van duizeligheid. Daarom moeten patiënten weten hoe ze op dit geneesmiddel reageren, voor ze activiteiten ondernemen waarvoor geestelijke alertheid of coördinatie noodzakelijk is (zie rubriek 4.7). In klinische onderzoeken was bij de meeste patiënten sprake van slechts één enkele keer duizeligheid, en de meeste gevallen van duizeligheid verdwenen, met een mediane duur van 22 dagen. Als de duizeligheid niet verbeterd of juist ernstiger wordt, kan dosisaanpassing of zelfs stopzetting van Esbriet geboden zijn.

Vermoeidheid

Bij patiënten die Esbriet gebruikten, is melding gedaan van vermoeidheid. Daarom moeten patiënten weten hoe ze op dit geneesmiddel reageren, voor ze activiteiten ondernemen waarvoor geestelijke alertheid of coördinatie noodzakelijk is (zie rubriek 4.7).

Gewichtsverlies

Bij met Esbriet behandelde patiënten is gewichtsverlies gemeld (zie rubriek 4.8). Artsen moeten het gewicht van de patiënt monitoren en waar nodig een verhoogde calorische inname stimuleren, als zij van oordeel zijn dat het gewichtsverlies klinisch significant is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Pirfenidon wordt voor ongeveer 70-80% omgezet door CYP1A2, terwijl andere CYP-iso-enzymen, waaronder CYP2C9, 2C19, 2D6 en 2E1, in mindere mate bijdragen.

Consumptie van grapefruitsap wordt in verband gebracht met remming van CYP1A2 en dient tijdens behandeling met pirfenidon te worden vermeden.

Fluvoxamine en remmers van CYP1A2

In een fase 1-onderzoek leidde de gelijktijdige toediening van Esbriet en fluvoxamine (een krachtige remmer van CYP1A2 met remmende effecten op andere CYP-iso-enzymen [CYP2C9, 2C19 en 2D6]) tot een viervoudige toename van de blootstelling aan pirfenidon bij niet-rokers.

Esbriet is gecontra-indiceerd bij patiënten die gelijktijdig fluvoxamine gebruiken (zie rubriek 4.3). Het gebruik van fluvoxamine moet worden gestaakt voor aanvang en worden vermeden tijdens de behandeling met Esbriet in verband met de verminderde klaring van pirfenidon. Andere behandelingen die zowel CYP1A2 remmen als een of meer andere CYP-iso-enzymen die een rol spelen bij de metabolisering van pirfenidon (bijv. CYP2C9, 2C19 en 2D6), moeten tijdens behandeling met pirfenidon worden vermeden.

In vitro- en *in vivo*-extrapolaties geven aan dat krachtige en selectieve remmers van CYP1A2 (bijv. enoxacine) de blootstelling aan pirfenidon ongeveer 2 à 4 keer kunnen verhogen. Als gelijktijdig gebruik van Esbriet en een krachtige en selectieve remmer van CYP1A2 niet kan worden vermeden, dient de dosis pirfenidon te worden verlaagd tot 801 mg per dag (267 mg, driemaal daags). Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd in verband met de mogelijkheid op het ontstaan van aan de behandeling met Esbriet gerelateerde bijwerkingen. Staak het gebruik van Esbriet indien noodzakelijk (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Gelijktijdige toediening van Esbriet en 750 mg ciprofloxacine (een matige remmer van CYP1A2) vergrootte de blootstelling aan pirfenidon met 81%. Als gebruik van ciprofloxacine in de dosering van 750 mg tweemaal daags niet kan worden vermeden, dient de dosis pirfenidon te worden verlaagd tot 1.602 mg per dag (534 mg, driemaal daags). Esbriet dient met voorzichtigheid te worden toegepast wanneer ciprofloxacine in een dosering van 250 mg of 500 mg eenmaal of tweemaal daags wordt gebruikt.

Esbriet dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten die met andere matige remmers van CYP1A2 worden behandeld (bijv. amiodaron, propafenon).

Extra voorzichtigheid is daarnaast geboden als CYP1A2-remmers tegelijk worden gebruikt met krachtige remmers van een of meer andere CYP-iso-enzymen die een rol spelen bij de metabolisering van pirfenidon zoals CYP2C9 (bijv. amiodaron, fluconazol), 2C19 (bijv. chlooramfenicol) en 2D6 (bijv. fluoxetine, paroxetine).

Roken en inductoren van CYP1A2

In een fase 1-interactieonderzoek werd het effect beoordeeld van het roken van sigaretten (CYP1A2-inductor) op de farmacokinetiek van pirfenidon. De blootstelling aan pirfenidon bij rokers was 50% van de blootstelling die bij niet-rokers werd waargenomen. Roken kan in potentie de aanmaak van leverenzymen induceren en zo de klaring van het geneesmiddel versterken en de blootstelling verminderen. Gelijktijdig gebruik van sterke inductoren van CYP1A2, waaronder tabak, dient te worden gemeden tijdens behandeling met Esbriet vanwege de waargenomen relatie tussen roken en de potentiële inductie van CYP1A2. Patiënten moeten worden gestimuleerd om tijdens behandeling met pirfenidon de toepassing van CYP1A2-inductoren te staken en te stoppen met roken.

In het geval van matige inductoren van CYP1A2 (bijv. omeprazol) kan gelijktijdig gebruik in theorie leiden tot verlaging van de plasmaspiegels van pirfenidon.

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die werken als krachtige inductoren van zowel CYP1A2 als de andere CYP-iso-enzymen die een rol spelen bij de metabolisering van pirfenidon (bijv. rifampicine), kan leiden tot een aanzienlijke verlaging van de plasmaspiegels van pirfenidon. Deze geneesmiddelen moeten waar mogelijk worden gemeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Esbriet bij zwangere vrouwen. Bij dieren is sprake van placentapassage van pirfenidon en/of de metabolieten ervan, met een potentiële accumulatie van pirfenidon en/of zijn metabolieten in vruchtwater.

In hoge doses (≥ 1.000 mg/kg/dag) vertoonden ratten verlenging van de zwangerschapsduur en daling van de levensvatbaarheid van de foetus. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Esbriet tijdens de zwangerschap niet te gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of pirfenidon/of de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren is gebleken dat pirfenidon en/of de metabolieten ervan worden uitgescheiden in melk met een potentiële accumulatie van pirfenidon en/of zijn metabolieten hierin (zie rubriek 5.3). Een risico voor de zuigeling die borstvoeding krijgt kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of de borstvoeding of de behandeling met Esbriet wordt gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met Esbriet voor de vrouw in overweging moet worden genomen.

Vruchtbaarheid

In preklinisch onderzoek werden geen bijwerkingen op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Esbriet kan duizeligheid en vermoeidheid veroorzaken en kan dus geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Daarom moeten patiënten die voertuigen besturen of machines bedienen voorzichtig zijn als ze deze symptomen ervaren.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen tijdens klinisch onderzoek naar Esbriet in een dosis van 2.403 mg/dag vergeleken met placebo waren misselijkheid (32,4% versus 12,2%), huiduitslag (26,2% versus 7,7%), diarree (18,8% versus 14,4%), vermoeidheid (18,5% versus 10,4%), dyspepsie (16,1% versus 5,0%), anorexie (11,4% versus 3,5%), hoofdpijn (10,1% versus 7,7%) en fotosensitiviteitsreactie (9,3% versus 1,1%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheid van Esbriet is onderzocht in klinische onderzoeken met 1.650 vrijwilligers en patiënten. Meer dan 170 patiënten zijn in open studies langer dan 5 jaar onderzocht en sommigen tot 10 jaar.

Tabel 1 toont de bijwerkingen gemeld in een frequentie van $\geq 2\%$ bij 623 patiënten behandeld met Esbriet in de aanbevolen dosis van 2.403 mg/dag in drie gepoolde fase 3-hoofdonderzoeken. Bijwerkingen die postmarketing zijn gemeld, zijn eveneens in tabel 1 opgenomen. Bijwerkingen worden per systeem/orgaanklassen opgesomd en binnen elke frequentie-indeling [zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)] worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1 Bijwerkingen per systeem/orgaanklassen en MedDRA-frequentie	
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Vaak	Infectie van de bovenste luchtwegen, urineweginfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zelden	Agranulocytose ¹
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms	Angio-oedeem ¹
Niet bekend	Anafylaxie ¹
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Anorexie
Vaak	Gewichtsverlies, verminderde eetlust
Psychische stoornissen	
Vaak	Slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Vaak	Duizeligheid, slaperigheid, dysgeusie, lethargie
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	Dyspneu, hoesten, productieve hoest
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Dyspepsie, misselijkheid, diarree
Vaak	Gastro-oesofageale refluxziekte, braken, opgezette buik, onaangenaam gevoel in de buik, buikpijn, pijn in de bovenbuik, maagproblemen, gastritis, obstipatie, flatulentie
Lever- en galaandoeningen	
Vaak	Verhoogde ALAT, verhoogde ASAT, verhoogde gammaglutamyltransferase
Zelden	Verhoogd totaal serum bilirubine in combinatie met verhogingen van ALAT en ASAT ¹
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Fotosensitiviteitsreactie, huiduitslag
Vaak	Pruritus, erythem, droge huid, erythematuze huiduitslag, maculaire huiduitslag, pruritische huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Myalgie, artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Vermoeidheid
Vaak	Asthenie, niet-cardiale pijn op de borst
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Vaak	Zonnebrand

1. Vastgesteld via postmarketings surveillance

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is beperkte klinische ervaring met overdosering. Meerdere doses pifenidon tot een totale dagdosis van 4.806 mg werden als zes capsules van 267 mg driemaal daags toegediend aan gezonde volwassen vrijwilligers over een 12 dagen durende periode van dosisverhoging. Bijwerkingen waren licht, tijdelijk en consistent met de meest gemelde bijwerkingen voor pifenidon.

In het geval van een vermoede overdosering, dient ondersteunende medische zorg te worden geleverd, inclusief bewaking van de vitale functies en nauwlettende observatie van de klinische toestand van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, overige immunosuppressiva, ATC-code: L04AX05.

Het werkingsmechanisme van pirfenidon is nog niet volledig vastgesteld. Bestaande gegevens duiden er echter op dat pirfenidon zowel antifibrotische als ontstekingsremmende eigenschappen heeft in diverse in-vitrosystemen en diermodellen van longfibrose (door bleomycine en transplantatie geïnduceerde fibrose).

IPF is een chronische fibrotische en inflammatoire longziekte die wordt beïnvloed door de synthese en afgifte van pro-inflammatoire cytokinen, waaronder tumornecrosefactor-alfa (TNF- α) en interleukine-1-bèta (IL-1 β), en gebleken is dat pirfenidon de accumulatie van ontstekingscellen in respons op diverse prikkels vermindert.

Pirfenidon reduceert de fibroblastproliferatie, de aanmaak van met fibrose samenhangende eiwitten en cytokinen, en de verhoogde biosynthese en accumulatie van extracellulaire matrix in respons op cytokinegroefactoren zoals transformerende groeifactor-bèta (TGF- β) en van bloedplaatjes afgeleide groeifactor (PDGF).

Klinische werkzaamheid

De klinische werkzaamheid van Esbriet is onderzocht in vier multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken bij patiënten met IPF. Drie van de fase 3-onderzoeken (PIPF-004, PIPF-006 en PIPF-016) waren multinationalaal en één (SP3) werd uitgevoerd in Japan.

In PIPF-004 en PIPF-006 werd de behandeling met Esbriet 2.403 mg/dag vergeleken met placebo. De onderzoeken waren bijna identiek van opzet, met enkele uitzonderingen, waaronder een groep met een tussenliggende dosis (1.197 mg/dag) in PIPF-004. In beide onderzoeken werd de behandeling driemaal daags toegediend gedurende ten minste 72 weken. Het primaire eindpunt in beide onderzoeken was de verandering vanaf baseline tot week 72 in het percentage van de voorspelde waarde voor geforceerde vitale capaciteit (FVC).

In onderzoek PIPF-004 was de daling van het percentage van de voorspelde waarde voor FVC vanaf baseline bij patiënten die met Esbriet werden behandeld (N=174), bij week 72 van de behandeling significant lager dan bij patiënten die placebo kregen (N=174; p=0,001, rang-ANCOVA). Behandeling met Esbriet verminderde daarnaast significant de daling van het percentage van de voorspelde waarde voor FVC vanaf baseline bij week 24 (p=0,014), week 36 (p<0,001), week 48 (p<0,001) en week 60 (p<0,001). Bij week 72 werd bij 20% van de patiënten die Esbriet kregen, een afname vanaf baseline waargenomen in het percentage van de voorspelde waarde voor FVC van $\geq 10\%$ (een drempel die indicatief is voor het mortaliteitsrisico bij IPF) vergeleken met 35% bij degenen die placebo kregen (tabel 2).

Tabel 2 Categorijsche indeling van verandering vanaf baseline tot week 72 in het percentage van de voorspelde waarde voor FVC in onderzoek PIPF-004		
	Pirfenidon 2.403 mg/dag (N = 174)	Placebo (N = 174)
Afname $\geq 10\%$ of sterfgeval of longtransplantatie	35 (20%)	60 (34%)
Afname minder dan 10%	97 (56%)	90 (52%)
Geen afname (verandering FVC $>0\%$)	42 (24%)	24 (14%)

Hoewel er tussen patiënten die Esbriet kregen, en degenen met placebo geen verschil was in verandering vanaf baseline tot week 72 in de afgelegde afstand tijdens een zes minuten durende looptest (6MWT) volgens de vooraf gespecificeerde rang-ANCOVA, vertoonde in een ad-hocanalyse 37% van de patiënten die Esbriet kregen, een afname van ≥ 50 m in 6MWT-afstand tegen 47% van de patiënten die placebo kregen in PIPF-004.

In onderzoek PIPF-006 leidde behandeling met Esbriet (N=171) bij week 72 niet tot een verminderde afname van het percentage van de voorspelde waarde voor FVC vanaf baseline vergeleken met placebo (N=173; $p=0,501$). Behandeling met Esbriet verminderde vanaf baseline echter wel de daling van het percentage van de voorspelde waarde voor FVC bij week 24 ($p<0,001$), week 36 ($p=0,011$) en week 48 ($p=0,005$). Bij week 72 werd een afname in FVC van $\geq 10\%$ waargenomen bij 23% van de patiënten met Esbriet en bij 27% van degenen met placebo (tabel 3).

Tabel 3 Categorijsche indeling van verandering vanaf baseline tot week 72 in het percentage van de voorspelde waarde voor FVC in onderzoek PIPF-006		
	Pirfenidon 2.403 mg/dag (N = 171)	Placebo (N = 173)
Afname $\geq 10\%$ of sterfgeval of longtransplantatie	39 (23%)	46 (27%)
Afname minder dan 10%	88 (52%)	89 (51%)
Geen afname (verandering FVC $>0\%$)	44 (26%)	38 (22%)

De afname van de afstand in de 6MWT vanaf baseline tot week 72 was in PIPF-006 significant verminderd vergeleken met placebo ($p<0,001$, rang-ANCOVA). Verder werd er in een ad-hocanalyse van PIPF-006 bij 33% van de patiënten die Esbriet kregen een afname van ≥ 50 m in de afstand bij de 6MWT gezien, in de groep die placebo kreeg gebeurde dit bij 47% van de patiënten.

In een gepoolde analyse van de overleving in PIPF-004 en PIPF-006 was het sterftecijfer in de groep met Esbriet 2.403 mg/dag 7,8% vergeleken met 9,8% met placebo (risicoratio 0,77 [95%-betrouwbaarheidsinterval, 0,47–1,28]).

In PIPF-016 werd de behandeling met Esbriet 2.403 mg/dag vergeleken met placebo. De behandeling werd gedurende 52 weken driemaal daags toegediend. Het primaire eindpunt was de verandering vanaf baseline tot aan week 52 in percentage voorspelde waarde voor FVC. Van de in totaal 555 patiënten was het mediane percentage van de voorspelde waarde voor FVC en %DL_{CO} bij baseline respectievelijk 68% (spreiding: 48–91%) en 42% (spreiding: 27–170%). Twee procent van de patiënten had een percentage van de voorspelde waarde voor FVC dat lager was dan 50% en 21% van de patiënten had een percentage van de voorspelde waarde voor DL_{CO} dat lager was dan 35% bij baseline.

In onderzoek PIPF-016 was bij patiënten die Esbriet (N=278) ontvingen na 52 weken behandeling de afname vanaf baseline van het percentage voorspelde waarde voor FVC significant verminderd vergeleken met patiënten die placebo ontvingen (N=277; $p<0,000001$, rang-ANCOVA). Behandeling met Esbriet verminderde ook de afname vanaf baseline van het percentage voorspelde waarde voor FVC na 13 ($p<0,000001$), 26 ($p<0,000001$) en 39 weken ($p=0,000002$) significant. Op week 52 werd een daling vanaf baseline van het percentage voorspelde waarde voor FVC van $\geq 10\%$ of overlijden gezien bij 17% van de patiënten die Esbriet ontvingen vergeleken met 32% van de patiënten die placebo ontvingen (tabel 4).

Tabel 4 Categoriële weergave van verandering vanaf baseline tot week 52 in percentage voorspelde waarde voor FVC in onderzoek PIPF-016		
	Pirfenidon 2.403 mg/dag (N = 278)	Placebo (n = 277)
Afname $\geq 10\%$ of overlijden	46 (17%)	88 (32%)
Afname minder dan 10%	169 (61%)	162 (58%)
Geen afname (verandering FVC $>0\%$)	63 (23%)	27 (10%)

In PIPF-016 was de daling in afgelegde afstand tijdens een ‘zes minuten looptest’ (6MWT) vanaf baseline tot aan week 52 significant verminderd bij patiënten die Esbriet kregen in vergelijking met patiënten die placebo kregen ($p=0,036$, rang-ANCOVA); 26% van de patiënten die Esbriet kregen, toonden in 6MWT een afname van ≥ 50 m van de afgelegde afstand in vergelijking met 36% van de patiënten die placebo kregen.

In een vooraf gespecificeerde gepoolde analyse van de onderzoeken PIPF-016, PIPF-004 en PIPF-006 was de mortaliteit ongeacht de oorzaak na 12 maanden significant lager in de groep die Esbriet 2.403 mg/dag kreeg (3,5%, 22 van de 623 patiënten) vergeleken met placebo (6,7%, 42 van de 624 patiënten), wat resulteerde in een daling van 48% van het risico op mortaliteit ongeacht de oorzaak binnen de eerste 12 maanden (HR 0,52 [95% BI, 0,31-0,87], $p=0.0107$, log-rank-test).

In het onderzoek (SP3) met Japanse patiënten werd pirfenidon 1800 mg/dag (vergelijkbaar met 2.403 mg/dag in de Amerikaanse en Europese populatie van PIPF-004/006 op een voor gewicht genormaliseerde basis) vergeleken met placebo (respectievelijk $N=110$, $N=109$). Behandeling met pirfenidon verminderde significant de gemiddelde afname in vitale capaciteit (VC) bij week 52 (het primaire eindpunt) vergeleken met placebo (respectievelijk $-0,09 \pm 0,02$ l versus $-0,16 \pm 0,02$ l, $p=0,042$)

Pediatriese patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Esbriet in alle subgroepen van pediatriese patiënten met IPF (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatries gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Toediening van Esbriet-capsules met voedsel leidde, in vergelijking met toediening in nuchtere toestand, tot een grote afname in C_{max} (met 50%) en tot een kleiner effect op de AUC. Na orale toediening van een eenmalige dosis van 801 mg aan gezonde, oudere volwassen vrijwilligers (50-66 jaar) na voedselinname nam de absorptiesnelheid van pirfenidon af, terwijl de AUC na voedselinname ongeveer 80-85% bedroeg van de AUC waargenomen in nuchtere toestand. Bio-equivalentie werd aangetoond in nuchtere toestand wanneer de 801 mg-tablet vergeleken werd met drie 267 mg-capsules. Na voedselinname voldeed de 801 mg-tablet aan de bio-equivalentiecriteria voor AUC-waarden vergeleken met de capsules, terwijl de 90%-betrouwbaarheidsintervallen voor C_{max} (108,26%-125,60%) de bovengrens van de standaard bio-equivalentiegrenzen (90% BI: 80,00%-125,00%) licht overschreden. Het effect van voedsel op de AUC van oraal pirfenidon was hetzelfde voor de tablet- en capsuleformuleringen. In vergelijking met de nuchtere toestand verminderde de C_{max} van pirfenidon na toediening van de formuleringen met voedsel, waarbij de Esbriet-tablet de C_{max} iets minder verlaagde (met 40%) dan de Esbriet-capsules (met 50%). De incidentie van ongewenste voorvallen (misselijkheid en duizeligheid) was bij gevoede proefpersonen lager dan in de nuchtere groep. Daarom wordt geadviseerd Esbriet toe te dienen met voedsel om de incidentie van misselijkheid en duizeligheid te verlagen. De absolute biologische beschikbaarheid van pirfenidon is bij de mens niet vastgesteld.

Distributie

Pirfenidon bindt aan humane plasma-eiwitten, voornamelijk aan serumalbumine. De totale gemiddelde binding varieerde van 50% tot 58% bij concentraties waargenomen in klinische onderzoeken (1 tot 100 µg/ml). Het gemiddelde fictieve, orale steady state verdelingsvolume bedraagt ongeveer 70 l, wat erop wijst dat de pirfenidondistributie naar weefsels bescheiden is.

Biotransformatie

Pirfenidon wordt voor ongeveer 70-80% omgezet door CYP1A2, terwijl andere CYP-iso-enzymen, waaronder CYP2C9, 2C19, 2D6, en 2E1, in mindere mate bijdragen. *In-vitro*-gegevens wijzen op enige farmacologisch relevante activiteit van de voornaamste metaboliet (5-carboxy-pirfenidon) bij concentraties boven de piekplasmaconcentraties bij IPF-patiënten. Dit zou klinisch relevant kunnen worden bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis waarbij de blootstelling aan 5-carboxy-pirfenidon in plasma is verhoogd.

Eliminatie

De orale klaring van pirfenidon lijkt licht verzadigbaar. In een dose-rangingsonderzoek met meerdere doses bij gezonde oudere volwassenen (doses van 267 mg tot 1.335 mg driemaal daags) nam de gemiddelde klaring boven een dosis van 801 mg driemaal daags met ongeveer 25% af. Na toediening van een eenmalige dosis pirfenidon aan gezonde oudere volwassenen bedroeg de gemiddelde fictieve terminale eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 2,4 uur. Ongeveer 80% van een oraal toegediende dosis pirfenidon wordt binnen 24 uur na toediening geklaard via de urine. Het grootste deel van pirfenidon wordt uitgescheiden als de metaboliet 5-carboxy-pirfenidon (>95% van het teruggevonden deel) met minder dan 1% pirfenidon dat onveranderd in urine wordt uitgescheiden.

Speciale patiëntengroepen

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van pirfenidon en de metaboliet 5-carboxy-pirfenidon werd vergeleken bij proefpersonen met matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) en bij proefpersonen met een normale leverfunctie. De uitkomsten vertoonden een gemiddelde toename van pirfenidonblootstelling met 60% na een eenmalige dosis van 801 mg pirfenidon (3 x een capsule van 267 mg) bij patiënten met matige leverfunctiestoornis. Pirfenidon moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis en patiënten moeten nauwlettend geobserveerd worden op tekenen van toxiciteit als zij gelijktijdig een bekende CYP1A2-remmer gebruiken (zie rubriek 4.2 en 4.4). Esbriet is gecontra-indiceerd bij ernstige leverfunctiestoornis en terminale leverziekte (rubriek 4.2 en 4.3).

Nierfunctiestoornis

Er werden geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van pirfenidon waargenomen tussen proefpersonen met lichte tot ernstige nierfunctiestoornis en proefpersonen met een normale nierfunctie. Het moederbestanddeel wordt overwegend omgezet in 5-carboxy-pirfenidon. De gemiddelde (SD) AUC_{0-∞} van 5-carboxy-pirfenidon was significant hoger bij de groepen met matige (p=0,009) en ernstige (p<0,0001) nierfunctiestoornis dan bij de groep met normale nierfunctie, respectievelijk 100 (26,3) mg•u/l en 168 (67,4) mg•u/l vergeleken met 28,7 (4,99) mg•u/l.

Nierfunctiestoornis groep	Statistiek	AUC _{0-∞} (mg•u/l)	
		pirfenidon	5-carboxy-pirfenidon
Normaal n=6	Gemiddelde (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Mediaan (25 ^e -75 ^e)	42,0 (33,1-55,6)	30,8 (24,1-32,1)
Licht n=6	Gemiddelde (SD)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	Mediaan (25 ^e -75 ^e)	51,6 (43,7-80,3)	43,0 (38,8-56,8)
Matig n=6	Gemiddelde (SD)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	Mediaan (25 ^e -75 ^e)	66,7 (47,7-76,7)	96,3 (75,2-123)
Ernstig n=6	Gemiddelde (SD)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	Mediaan (25 ^e -75 ^e)	49,4 (40,7-55,8)	150 (123-248)

AUC_{0-∞} = oppervlakte onder de concentratie-tijdscurve vanaf tijdstip 0 tot oneindig.

^a p-waarde t.o.v. normaal = 1,00 (paarsgewijze vergelijking met Bonferroni-correctie)

^b p-waarde t.o.v. normaal = 0,009 (paarsgewijze vergelijking met Bonferroni-correctie)

^c p-waarde t.o.v. normaal < 0,0001 (paarsgewijze vergelijking met Bonferroni-correctie)

De blootstelling aan 5-carboxy-pirfenidon is 3,5-voudig of meer verhoogd bij patiënten met matige nierfunctiestoornis. De klinisch relevante farmacodynamische activiteit van de metaboliet kan bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis niet worden uitgesloten. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte nierfunctiestoornis die pirfenidon krijgen. Pirfenidon dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met matige nierfunctiestoornis. De toepassing van pirfenidon is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (CrCl <30 ml/min) of terminale nierziekte die dialyse noodzakelijk maakt (zie rubriek 4.2 en 4.3).

Populatiefarmacokinetische analyses uit vier onderzoeken met gezonde proefpersonen of proefpersonen met nierfunctiestoornis en één onderzoek met patiënten met IPF lieten geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van pirfenidon zien van leeftijd, geslacht of lichaamsgrootte.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

In onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde toediening werd bij muizen, ratten en honden een toename van het levergewicht vastgesteld; dit ging dikwijls gepaard met centrilobulaire hypertrofie van de lever. Na staken van de behandeling werd reversibiliteit waargenomen. In carcinogeniciteitsonderzoeken met ratten en muizen werd een verhoogde incidentie van levertumoren geconstateerd. Deze hepatische bevindingen komen overeen met een inductie van hepatische microsomale enzymen, een effect dat niet is waargenomen bij patiënten die Esbriet kregen. Deze bevindingen worden als niet relevant voor de mens beoordeeld.

Een statistisch significante toename van uterustumoren werd waargenomen bij vrouwtjesratten die 1.500 mg/kg/dag kregen toegediend, 37 maal de dosis van 2.403 mg/dag bij de mens. De resultaten van mechanistische onderzoeken duiden erop dat het optreden van uterustumoren waarschijnlijk verband houdt met een chronische dopaminegedieerde disbalans van geslachtshormonen, waarbij een soortspecifiek endocrien mechanisme een rol speelt dat bij de mens ontbreekt.

Reproductieve toxiciteitsonderzoeken lieten geen bijwerkingen zien op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid of postnatale ontwikkeling van nakomelingen bij ratten en er waren geen aanwijzingen voor teratogeniciteit bij ratten (1.000 mg/kg/dag) of konijnen (300 mg/kg/dag). Bij dieren is sprake van placentapassage van pirfenidon en/of de metabolieten ervan, met een potentiële accumulatie van pirfenidon en/of zijn metabolieten in vruchtwater. In hoge doses (≥450 mg/kg/dag) vertoonden ratten een verlenging van de oestruscyclus en een hoge incidentie van onregelmatige cycli. In hoge doses (≥1.000 mg/kg/dag) vertoonden ratten een verlenging van de zwangerschapsduur en afname van de levensvatbaarheid van de foetus. Onderzoeken bij lacterende ratten duiden erop dat pirfenidon en/of de

metaboliëten ervan worden uitgescheiden in melk, met een potentiële accumulatie van pirfenidon en/of zijn metaboliëten hierin.

Pirfenidon vertoonde geen aanwijzingen voor mutagene of genotoxische activiteit in een standaardreeks onderzoeken en was bij het testen onder UV-blootstelling niet mutageen. Bij testen onder UV-blootstelling was pirfenidon positief in een fotoclastogene test met longcellen van Chinese hamsters.

Fototoxiciteit en irritatie werden vastgesteld bij cavia's na orale toediening van pirfenidon met blootstelling aan UV-A/UV-B-licht. De ernst van de fototoxische laesies werd verminderd door toepassing van een zonnebrandmiddel met beschermingsfactor.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Crosscarmellosenatrium
Povidon K30
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Polyvinylalcohol
Titaandioxide (E171)
Macrogol 3350
Talk
267 mg-tablet
IJzeroxide geel (E172)
534 mg-tablet
IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide rood (E172)
801 mg-tablet
IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide zwart (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Hogedichtheidspolyethyleen (HDPE)-fles met een kindveilige sluiting en verzegelde schroefdop
Verpakkingsgrootten

267 mg-filmomhulde tabletten

1 fles met 21 filmomhulde tabletten
2 flessen met elk 21 filmomhulde tabletten (in totaal 42 filmomhulde tabletten)
1 fles met 42 filmomhulde tabletten
1 fles met 90 filmomhulde tabletten
2 flessen met elk 90 filmomhulde tabletten (in totaal 180 filmomhulde tabletten)
1 fles met 180 filmomhulde tabletten

534 mg-filmomhulde tabletten

1 fles met 21 filmomhulde tabletten
1 fles met 90 filmomhulde tabletten

801 mg-filmomhulde tabletten

1 fles met 90 filmomhulde tabletten

PVC/Aclar (PCTFE) aluminiumfolie-blisterverpakkingsgrootten

267 mg-filmomhulde tabletten

1 blisterverpakking met 21 filmomhulde tabletten (in totaal 21)
2 blisterverpakkingen met elk 21 filmomhulde tabletten (in totaal 42)
4 blisterverpakkingen met elk 21 filmomhulde tabletten (in totaal 84)
8 blisterverpakkingen met elk 21 filmomhulde tabletten (in totaal 168)

Startverpakking voor behandeling van 2 weken: multiverpakking met 63 (1 verpakking met 1 blisterverpakking met 21 en 1 verpakking met 2 blisterverpakkingen met 21) filmomhulde tabletten

Verpakking voor vervolgbehandeling: multiverpakking met 252 (3 verpakkingen met elk 4 blisterverpakkingen met 21) filmomhulde tabletten

801 mg-filmomhulde tabletten

4 blisterverpakkingen met elk 21 filmomhulde tabletten (in totaal 84)

Verpakking voor vervolgbehandeling: multiverpakking met 252 (3 verpakkingen met elk 4 blisterverpakkingen met 21) filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 februari 2011
Datum van laatste verlenging: 8 september 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder dient zich ervan te verzekeren dat op het moment dat Esbriet op de markt wordt gebracht, alle artsen die naar verwachting Esbriet gaan voorschrijven, zijn voorzien van een artseninformatiepakket met de volgende inhoud:

- Productinformatie (SPC)
- Informatie voor artsen (veiligheidschecklists)
- Informatie voor patiënten (PIL)

De veiligheidschecklist over Esbriet moet de volgende sleutelementen bevatten met betrekking tot de leverfunctie en fotosensitiviteit:

Leverfunctie

- Esbriet is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis of terminale leverziekte.
- De behandeling met Esbriet kan gepaard gaan met verhoging van de serumtransaminasen.
- Voor aanvang van instelling van de behandeling met Esbriet moeten leverfunctietests worden gecontroleerd. Ook daarna moeten met regelmatige tussenpozen tests worden uitgevoerd.
- Patiënten moeten nauwlettend worden geobserveerd op verhoging van de leverenzymen met eventueel gerichte dosisaanpassingen of stopzetting van de behandeling.

Fotosensitiviteit

- Patiënten dienen erop gewezen te worden dat behandeling met Esbriet gepaard kan gaan met fotosensitiviteitsreacties en dat er wellicht preventieve maatregelen genomen moeten worden.
- Patiënten wordt geadviseerd blootstelling aan direct zonlicht te vermijden of tot een minimum te beperken (inclusief zonnelampen).
- Patiënten moeten worden geïnstrueerd elke dag een sunblock te gebruiken, kleding te dragen die beschermt tegen blootstelling aan zonlicht en andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze fotosensitiviteit veroorzaken, te mijden.

In de informatie voor artsen moet het verzoek worden opgenomen om ernstige bijwerkingen en klinisch significante bijwerkingen van speciaal belang te melden, waaronder:

- Fotosensitiviteitsreacties en huiduitslag
- Abnormale leverfunctietests
- Andere klinisch significante bijwerkingen naar het oordeel van de arts

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS - FLES 250 ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esbriet 267 mg harde capsules

Pirfenidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 267 mg pirfenidon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule

270 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/667/003

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Esbriet

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS – STARTVERPAKKING VOOR 2 WEKEN BEHANDELING (CONFIGURATIE MET 7 X 3 CAPSULES EN 7 X 6 CAPSULES)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esbriet 267 mg harde capsules

Pirfenidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 267 mg pirfenidon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule

Startverpakking

Startverpakking voor behandeling van 2 weken (63 capsules):

Week 1 – 21 capsules (7 blisterverpakkingstrips, elk met 3 capsules)

Week 2 – 42 capsules (7 blisterverpakkingstrips, elk met 6 capsules)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/667/001

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Esbriet

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**BUITENDOOS – ONDERHOUDSVERPAKKING MET 252 CAPSULES VOOR 4 WEKEN
BEHANDELING (CONFIGURATIE MET 14 X 18 CAPSULES)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esbriet 267 mg harde capsules

Pirfenidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 267 mg pirfenidon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule

Verpakking met 252 capsules voor behandeling van 4 weken

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/667/002

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Esbriet

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET - FLES 250 ML

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esbriet 267 mg harde capsules

Pirfenidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 267 mg pirfenidon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule
270 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/667/003

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGSTRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGSTRIPS – STARTVERPAKKING VOOR BEHANDELING VAN 2 WEKEN (CONFIGURATIE MET 7 X 3 CAPSULES EN 7 X 6 CAPSULES)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esbriet 267 mg capsules

Pirfenidon

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration GmbH.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Week 1, Week 2



GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGSTRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGSTRIPS – VERPAKKING MET 252 CAPSULES VOOR BEHANDELING VAN 4 WEKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esbriet 267 mg capsules

Pirfenidon

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration GmbH.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE



GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esbriet 267 mg filmomhulde tabletten

Pirfenidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 267 mg pirfenidon.

3 LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

21 tabletten

42 tabletten

90 tabletten

180 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

esbriet 267 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esbriet 534 mg filmomhulde tabletten

Pirfenidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 534 mg pirfenidon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

21 tabletten

90 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruikte GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

esbriet 534 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esbriet 801 mg filmomhulde tabletten

Pirfenidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 801 mg pirfenidon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

90 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

Oraal gebruik

6 EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/667/011 90 tabletten

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

esbriet 801 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS FILMOMHULDE TABLETTEN IN BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esbriet 267 mg filmomhulde tabletten

Pirfenidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 267 mg pirfenidon

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

- 1 blisterverpakking met 21 filmomhulde tabletten (in totaal 21)
- 2 blisterverpakkingen met elk 21 filmomhulde tabletten (in totaal 42)
- 4 blisterverpakkingen met elk 21 filmomhulde tabletten (in totaal 84)
- 8 blisterverpakkingen met elk 21 filmomhulde tabletten (in totaal 168)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

esbriet 267 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**DOOS FILMOMHULDE TABLETTEN IN BLISTERVERPAKKING –
MULTIVERPAKKING 63 (MET BLUE BOX)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esbriet 267 mg filmomhulde tabletten

Pirfenidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 267 mg pirfenidon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

Multiverpakking met 63 (1 verpakking met 1 blisterverpakking met 21 en 1 verpakking met 2 blisterverpakkingen met 21) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

esbriet 267 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**DOOS FILMOMHULDE TABLETTEN IN BLISTERVERPAKKING –
MULTIVERPAKKING 252 (MET BLUE BOX)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esbriet 267 mg filmomhulde tabletten

Pirfenidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 267 mg pirfenidon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

Multiverpakking met 252 (3 verpakkingen met elk 4 blisterverpakkingen met 21) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

esbriet 267 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS FILMOMHULDE TABLETTEN IN BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esbriet 801 mg filmomhulde tabletten

Pirfenidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 801 mg pirfenidon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

4 blisterverpakkingen met elk 21 filmomhulde tabletten (in totaal 84)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

esbriet 801 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**DOOS FILMOMHULDE TABLETTEN IN BLISTERVERPAKKING –
MULTIVERPAKKING 252 (MET BLUE BOX)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esbriet 801 mg filmomhulde tabletten

Pirfenidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 801 mg pirfenidon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

Multiverpakking met 252 (3 verpakkingen met elk 4 blisterverpakkingen met 21) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

esbriet 801 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET – TUSSENDOOS MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esbriet 267 mg filmomhulde tabletten

Pirfenidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 267 mg pirfenidon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

21 filmomhulde tabletten. Componenten van een multiverpakking kunnen niet afzonderlijk verkocht worden

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

esbriet 267 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET – TUSSENDOOS MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esbriet 267 mg filmomhulde tabletten

Pirfenidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 267 mg pirfenidon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

42 filmomhulde tabletten. Componenten van een multiverpakking kunnen niet afzonderlijk verkocht worden

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

esbriet 267 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET – TUSSENDOOS MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esbriet 267 mg filmomhulde tabletten

Pirfenidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 267 mg pirfenidon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

84 filmomhulde tabletten. Componenten van een multiverpakking kunnen niet afzonderlijk verkocht worden

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

esbriet 267 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET – TUSSENDOOS MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esbriet 801 mg filmomhulde tabletten

Pirfenidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 801 mg pirfenidon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

84 filmomhulde tabletten. Componenten van een multiverpakking kunnen niet afzonderlijk verkocht worden

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

esbriet 801 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET - FLES 70 ML

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esbriet 267 mg filmomhulde tabletten

Pirfenidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 267 mg pirfenidon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

21 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Roche Registration GmbH

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/667/005

EU/1/11/667/006

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET - FLES 70 ML

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esbriet 267 mg filmomhulde tabletten

Pirfenidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 267 mg pirfenidon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

42 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Roche Registration GmbH

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/667/020

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET - FLES 200 ML

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esbriet 267 mg filmomhulde tabletten

Pirfenidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 267 mg pirfenidon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

90 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Roche Registration GmbH

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/667/007

EU/1/11/667/008

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET - FLES 200 ML

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esbriet 267 mg filmomhulde tabletten

Pirfenidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 267 mg pirfenidon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

180 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Roche Registration GmbH

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/667/021

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET - FLES 70 ML

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esbriet 534 mg filmomhulde tabletten

Pirfenidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 534 mg pirfenidon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

21 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Roche Registration GmbH

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/667/009

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET - FLES 200 ML

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esbriet 534 mg filmomhulde tabletten

Pirfenidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 534 mg pirfenidon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

90 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Roche Registration GmbH

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/667/010

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET - FLES 200 ML

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esbriet 801 mg filmomhulde tabletten

Pirfenidon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 801 mg pirfenidon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

90 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Roche Registration GmbH

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/667/011

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGSTRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGSTRIPS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esbriet 267 mg filmomhulde tabletten

Pirfenidon

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration GmbH.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE



ma di woe don vrij zat zon

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGSTRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGSTRIPS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esbriet 801 mg filmomhulde tabletten

Pirfenidon

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration GmbH.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE



ma di woe don vrij zat zon

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker
Esbriet 267 mg harde capsules
Pirfenidon

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Esbriet en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Esbriet en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Esbriet bevat de werkzame stof pirfenidon en het wordt gebruikt voor de behandeling van lichte tot matige idiopathische longfibrose (IPF) bij volwassenen.

IPF is een aandoening waarbij de weefsels in uw longen in de loop van de tijd verdikken en verlittekend raken, waardoor het moeilijk wordt diep adem te halen. Hierdoor kunnen uw longen niet goed werken. Esbriet helpt de verlittekening en de verdikking in de longen te verminderen en draagt ertoe bij dat u beter kunt ademen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u eerder angio-oedeem heeft gehad door gebruik van pirfenidon, waarbij u symptomen had zoals zwelling van uw gezicht, lippen en/of tong, mogelijk samengaan met kortademigheid of piepende ademhaling.
- Als u een geneesmiddel gebruikt dat fluvoxamine wordt genoemd (voor de behandeling van depressie en obsessieve-compulsieve stoornis (OCD)).
- Als u een ernstige leverziekte heeft of een leverziekte die het laatste stadium heeft bereikt.
- Als u een ernstige nierziekte heeft of een nierziekte in het laatste stadium die dialyse noodzakelijk maakt.

Als een of meerdere van bovengenoemde situaties op u van toepassing zijn, mag u dit middel niet gebruiken. Als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

- U kunt gevoeliger worden voor zonlicht (fotosensitiviteitsreactie) wanneer u Esbriet gebruikt. Blijf uit de zon (inclusief zonnelampen) zolang u Esbriet gebruikt. Gebruik elke dag een zonnebrandmiddel met zeer hoge beschermingsfactor en bedek uw armen, benen en hoofd om de blootstelling aan zonlicht te verminderen (zie rubriek 4: Mogelijke bijwerkingen).
- U mag geen andere geneesmiddelen gebruiken, zoals tetracyclineantibiotica (zoals doxycycline), waardoor u nog gevoeliger voor zonlicht zou kunnen worden.

- Als bij u sprake is van nierproblemen, zeg dit dan tegen uw arts.
- Als bij u sprake is van lichte tot matige leverproblemen, zeg dit dan tegen uw arts.
- U moet stoppen met roken voordat u met Esbriet begint. Zolang u Esbriet gebruikt, mag u niet roken. Het roken van sigaretten kan het effect van Esbriet verminderen.
- Esbriet kan duizeligheid en vermoeidheid veroorzaken. Wees voorzichtig als u taken moet uitvoeren waarvoor uw alertheid en coördinatievermogen belangrijk zijn.
- Esbriet kan gewichtsverlies veroorzaken. Uw arts zal uw gewicht controleren zolang u dit geneesmiddel gebruikt.

Er moet eerst bloedonderzoek worden uitgevoerd voordat u Esbriet gaat gebruiken, vervolgens maandelijks gedurende de eerste 6 maanden en daarna elke 3 maanden, net zolang u dit geneesmiddel gebruikt, om te controleren of uw lever goed werkt. Het is belangrijk dat dit bloedonderzoek wordt uitgevoerd zolang u Esbriet gebruikt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef Esbriet niet aan kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Esbriet nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Dit is vooral belangrijk als u de volgende geneesmiddelen gebruikt, aangezien deze het effect van Esbriet kunnen beïnvloeden.

Geneesmiddelen die de bijwerkingen van Esbriet kunnen verergeren:

- enoxacine (een type antibioticum);
- ciprofloxacine (een type antibioticum);
- amiodaron (voor de behandeling van sommige vormen van hartziekte);
- propafenon (voor de behandeling van sommige vormen van hartziekte);
- fluvoxamine (voor de behandeling van depressie en obsessieve-compulsieve stoornis (OCD)).

Geneesmiddelen die de werking van Esbriet kunnen verminderen:

- omeprazol (voor de behandeling van aandoeningen als maag- en darmproblemen (indigestie), terugvloeiing van maaginhoud naar de slokdarm (gastro-oesofageale refluxziekte));
- rifampicine (een type antibioticum).

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Drink geen grapefruitsap zolang u dit geneesmiddel gebruikt. Het is mogelijk dat Esbriet door grapefruit minder goed werkt.

Zwangerschap en borstvoeding

Als voorzorgsmaatregel is het beter om Esbriet niet te gebruiken als u zwanger bent, van plan bent zwanger te worden of denkt dat u misschien wel zwanger bent, omdat de mogelijke risico's voor het ongeboren kind niet bekend zijn.

Als u borstvoeding geeft, of van plan bent borstvoeding te geven, moet u uw arts of apotheker raadplegen voordat u Esbriet inneemt. Omdat het niet bekend is of Esbriet in de moedermelk terecht komt, zal uw arts de risico's en voordelen van dit geneesmiddel tijdens het geven van borstvoeding met u bespreken, mocht u toch besluiten borstvoeding te geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines als u duizelig of moe bent na het innemen van Esbriet.

3. Hoe neemt u dit middel in?

De behandeling met Esbriet moet worden gestart en gecontroleerd door een specialist met ervaring met de diagnosestelling en behandeling van IPF.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

U zult uw geneesmiddel doorgaans in de volgende toenemende doses moeten innemen:

- Neem de eerste 7 dagen driemaal per dag 1 capsule met voedsel in (in totaal 801 mg per dag).
- Neem van dag 8 tot en met 14 driemaal per dag 2 capsules met voedsel in (in totaal 1.602 mg per dag).
- Neem vanaf dag 15 (onderhoud) driemaal per dag 3 capsules met voedsel in (in totaal 2.403 mg per dag).

De aanbevolen dagelijkse onderhoudsdosis Esbriet bedraagt 3 capsules driemaal per dag met voedsel voor een totale dagdosis van 2.403 mg.

Slik de capsules in hun geheel door met wat water tijdens of na een maaltijd om de kans op bijwerkingen als misselijkheid en duizeligheid te verminderen. Raadpleeg uw arts als de verschijnselen aanhouden.

Dosisverlaging in verband met bijwerkingen

Uw arts zal uw dosis mogelijk verlagen als bij u sprake is van bepaalde bijwerkingen, zoals maagklachten, huidreacties op zonlicht of zonnelampen, of significante veranderingen van uw leverenzymen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of de afdeling spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u meer capsules heeft ingenomen dan u zou mogen, en neem het geneesmiddel mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Wanneer u een dosis gemist heeft, neem deze dan alsnog in zodra u het zich herinnert. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Er moet ten minste 3 uur zitten tussen twee doses. Neem op één dag niet meer capsules in dan de aan u voorgeschreven dagelijkse dosering.

Als u stopt met het innemen van dit middel

In bepaalde gevallen kan uw arts u adviseren om te stoppen met het innemen van Esbriet. Als u om welke reden dan ook langer dan 14 achtereenvolgende dagen moet stoppen met het innemen van Esbriet, zal uw arts uw behandeling weer starten met 1 capsule driemaal per dag, en dit geleidelijk ophogen naar 3 capsules driemaal per dag.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

U moet stoppen met het innemen van Esbriet en onmiddellijk uw arts waarschuwen:

- Als u zwelling van het gezicht, de lippen en/of de tong, jeuk, netelroos (uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk), ademhalingsproblemen of piepende ademhaling krijgt, of zich zwak voelt. Dit zijn verschijnselen van angio-oedeem, een ernstige allergische reactie of anafylaxie (een heftige reactie van uw lichaam door een erge allergie).
- Als uw ogen of huid geel kleuren, of uw urine donker is, mogelijk gepaard gaand met jeukende huid. Dit zijn verschijnselen van afwijkende leverfunctiewaarden die blijken uit onderzoek. Deze bijwerking komt zelden voor.

Andere bijwerkingen kunnen zijn:

Neem contact op met uw arts als u last krijgt van bijwerkingen.

Zeer vaak optredende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- huidreacties na blootstelling aan zonlicht of een zonnelamp
- misselijkheid
- vermoeidheid
- diarree
- maag- en darmproblemen
- verlies van eetlust
- hoofdpijn

Vaak optredende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- infecties van keel of luchtwegen die zich uitbreiden naar de longen en/of bijholten
- blaasinfecties
- gewichtsverlies
- slaapproblemen
- duizeligheid
- slaperigheid
- smaakveranderingen
- opvliegers
- kortademigheid
- hoesten
- maagproblemen als zure oprispingen, braken, opgeblazen gevoel, buikpijn en onaangenaam gevoel, brandend maagzuur, verstopping (obstipatie) en winderigheid
- uit bloedonderzoek kan blijken dat uw leverenzymen verhoogd zijn
- huidproblemen als jeukende huid, rode huid, droge huid, huiduitslag
- spierpijn, gewrichtspijn
- gevoel van zwakte of gebrek aan energie
- pijn op de borst
- zonnebrand

Zelden optredende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- bloedonderzoek kan een afname van het aantal witte bloedcellen aantonen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de fles, de blisterverpakking en de doos, na de aanduiding EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is pirfenidon. Elke capsule bevat 267 mg pirfenidon.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- Inhoud van de capsule: microkristallijne cellulose, croscarmellose, croscarmellose, povidon, magnesiumstearaat
- Capsuleomhulsel: gelatine, titaandioxide (E171)
- Bruine drukinkt op capsule: schellak, ijzeroxide zwart (E172), ijzeroxide rood (E172), ijzeroxide geel (E172), propyleenglycol, ammoniumhydroxide

Hoe ziet Esbriet eruit en hoeveel zit er in een verpakking?




Esbriet harde capsules (capsules) hebben een witte tot gebroken witte ondoorzichtige romp en een witte tot gebroken witte ondoorzichtige dop met daarop in bruine inkt "PFD 267 mg". De capsule bevat een wit tot lichtgeel poeder.

Uw geneesmiddel wordt verstrekt in een startverpakking voor 2 weken behandeling, een verpakking voor 4 weken behandeling of in een fles.

De startverpakking voor 2 weken behandeling bevat in totaal 63 capsules. Er zijn 7 blisterverpakkingstrips met 3 capsules per strip (1 capsule per vakje voor week 1) en 7 blisterverpakkingstrips met 6 capsules per strip (2 capsules per vakje voor week 2).

De verpakking voor 4 weken behandeling bevat in totaal 252 capsules. Er zijn 14 x blisterverpakkingstrips voor 2 dagen die elk 18 capsules bevatten (3 capsules per vakje).

De blisterverpakkingstrips van de startverpakking voor behandeling van 2 weken en de onderhoudsverpakking voor behandeling van 4 weken zijn allemaal gemarkeerd met de volgende symbolen ter herinnering om driemaal per dag een dosis in te nemen:

 (zonsopgang; ochtenddosis)  (zon; middagdosis) en  (maan; avonddosis).

De fles bevat 270 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker
Esbriet 267 mg filmomhulde tabletten
Esbriet 534 mg filmomhulde tabletten
Esbriet 801 mg filmomhulde tabletten
Pirfenidon

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Esbriet en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Esbriet en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Esbriet bevat de werkzame stof pirfenidon en het wordt gebruikt voor de behandeling van lichte tot matige idiopathische longfibrose (IPF) bij volwassenen.

IPF is een aandoening waarbij de weefsels in uw longen in de loop van de tijd verdikken en verlittekend raken, waardoor het moeilijk wordt diep adem te halen. Hierdoor kunnen uw longen niet goed werken. Esbriet helpt de verlittekening en de verdikking in de longen te verminderen en draagt ertoe bij dat u beter kunt ademen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u eerder angio-oedeem heeft gehad door gebruik van pirfenidon, waarbij u symptomen had zoals zwelling van uw gezicht, lippen en/of tong, mogelijk samengaan met kortademigheid of piepende ademhaling.
- Als u een geneesmiddel gebruikt dat fluvoxamine wordt genoemd (voor de behandeling van depressie en obsessieve-compulsieve stoornis (OCD)).
- Als u een ernstige leverziekte heeft of een leverziekte die het laatste stadium heeft bereikt.
- Als u een ernstige nierziekte heeft of een nierziekte in het laatste stadium die dialyse noodzakelijk maakt.

Als een of meerdere van bovengenoemde situaties op u van toepassing zijn, mag u dit middel niet gebruiken. Als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

- U kunt gevoeliger worden voor zonlicht (fotosensitiviteitsreactie) wanneer u Esbriet gebruikt. Blijf uit de zon (inclusief zonnelampen) zolang u Esbriet gebruikt. Gebruik elke dag een zonnebrandmiddel met zeer hoge beschermingsfactor en bedek uw armen, benen en hoofd om de blootstelling aan zonlicht te verminderen (zie rubriek 4: Mogelijke bijwerkingen).
- U mag geen andere geneesmiddelen gebruiken, zoals tetracyclineantibiotica (zoals doxycycline), waardoor u nog gevoeliger voor zonlicht zou kunnen worden.
- Als bij u sprake is van nierproblemen, zeg dit dan tegen uw arts.
- Als bij u sprake is van lichte tot matige leverproblemen, zeg dit dan tegen uw arts.
- U moet stoppen met roken voordat u met Esbriet begint. Zolang u Esbriet gebruikt, mag u niet roken. Het roken van sigaretten kan het effect van Esbriet verminderen.
- Esbriet kan duizeligheid en vermoeidheid veroorzaken. Wees voorzichtig als u taken moet uitvoeren waarvoor uw alertheid en coördinatievermogen belangrijk zijn.
- Esbriet kan gewichtsverlies veroorzaken. Uw arts zal uw gewicht controleren zolang u dit geneesmiddel gebruikt.

Er moet eerst bloedonderzoek worden uitgevoerd voordat u Esbriet gaat gebruiken, vervolgens maandelijks gedurende de eerste 6 maanden en daarna elke 3 maanden, net zolang u dit geneesmiddel gebruikt, om te controleren of uw lever goed werkt. Het is belangrijk dat dit bloedonderzoek wordt uitgevoerd zolang u Esbriet gebruikt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef Esbriet niet aan kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Esbriet nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Dit is vooral belangrijk als u de volgende geneesmiddelen gebruikt, aangezien deze het effect van Esbriet kunnen beïnvloeden.

Geneesmiddelen die de bijwerkingen van Esbriet kunnen verergeren:

- enoxacine (een type antibioticum);
- ciprofloxacine (een type antibioticum);
- amiodaron (voor de behandeling van sommige vormen van hartziekte);
- propafenon (voor de behandeling van sommige vormen van hartziekte);
- fluvoxamine (voor de behandeling van depressie en obsessieve-compulsieve stoornis (OCD)).

Geneesmiddelen die de werking van Esbriet kunnen verminderen:

- omeprazol (voor de behandeling van aandoeningen als verstoorde spijsvertering (indigestie), terugvloeiing van maaginhoud naar de slokdarm (gastro-oesofageale refluxziekte));
- rifampicine (een type antibioticum).

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Drink geen grapefruitsap zolang u dit geneesmiddel gebruikt. Het is mogelijk dat Esbriet door grapefruit minder goed werkt.

Zwangerschap en borstvoeding

Als voorzorgsmaatregel is het beter om Esbriet niet te gebruiken als u zwanger bent, van plan bent zwanger te worden of denkt dat u misschien wel zwanger bent, omdat de mogelijke risico's voor het ongeboren kind niet bekend zijn.

Als u borstvoeding geeft, of van plan bent borstvoeding te geven, moet u uw arts of apotheker raadplegen voordat u Esbriet inneemt. Omdat het niet bekend is of Esbriet in de moedermelk terecht komt, zal uw arts de risico's en voordelen van dit geneesmiddel tijdens het geven van borstvoeding met u bespreken, mocht u toch besluiten borstvoeding te geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines als u duizelig of moe bent na het innemen van Esbriet.

3. Hoe neemt u dit middel in?

De behandeling met Esbriet moet worden gestart en gecontroleerd door een specialist met ervaring met de diagnosestelling en behandeling van IPF.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

U zult uw geneesmiddel doorgaans in de volgende toenemende doses moeten innemen:

- Neem de eerste 7 dagen een dosis van 267 mg (1 gele tablet) driemaal per dag met voedsel in (in totaal 801 mg per dag)
- Neem van dag 8 tot en met 14 een dosis van 534 mg (2 gele tabletten of 1 oranje tablet) driemaal per dag met voedsel in (in totaal 1.602 mg per dag)
- Neem vanaf dag 15 (onderhoud) een dosis van 801 mg (3 gele tabletten of 1 bruine tablet) driemaal per dag met voedsel in (in totaal 2.403 mg per dag).

De aanbevolen dagelijkse onderhoudsdosis Esbriet bedraagt 801 mg (3 gele tabletten of 1 bruine tablet) driemaal per dag met voedsel voor een totale dagdosis van 2.403 mg.

Slik de tabletten in hun geheel door met wat water tijdens of na een maaltijd om de kans op bijwerkingen als misselijkheid en duizeligheid te verminderen. Raadpleeg uw arts als de verschijnselen aanhouden.

Dosisverlaging in verband met bijwerkingen

Uw arts zal uw dosis mogelijk verlagen als bij u sprake is van bepaalde bijwerkingen, zoals maagklachten, huidreacties op zonlicht of zonnelampen, of significante veranderingen van uw leverenzymen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of de afdeling spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u meer tabletten heeft ingenomen dan u zou mogen, en neem het geneesmiddel mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Wanneer u een dosis gemist heeft, neem deze dan alsnog in zodra u het zich herinnert. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Er moet ten minste 3 uur zitten tussen twee doses. Neem op één dag niet meer tabletten in dan de aan u voorgeschreven dagelijkse dosering.

Als u stopt met het innemen van dit middel

In bepaalde gevallen kan uw arts u adviseren om te stoppen met het innemen van Esbriet. Als u om welke reden dan ook langer dan 14 achtereenvolgende dagen moet stoppen met het innemen van Esbriet, zal uw arts uw behandeling weer starten met een dosis van 267 mg driemaal per dag, en dit geleidelijk ophogen naar een dosis van 801 mg driemaal per dag.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

U moet stoppen met het innemen van Esbriet en onmiddellijk uw arts waarschuwen:

- Als u zwelling van het gezicht, de lippen en/of de tong, jeuk, netelroos (uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk), ademhalingsproblemen of piepende ademhaling krijgt, of zich zwak voelt. Dit zijn verschijnselen van angio-oedeem, een ernstige allergische reactie of anafylaxie (een heftige reactie van uw lichaam door een erge allergie).
- Als uw ogen of huid geel kleuren, of uw urine donker is, mogelijk gepaard gaand met jeukende huid. Dit zijn verschijnselen van afwijkende leverfunctiewaarden die blijken uit onderzoek. Deze bijwerking komt zelden voor.

Andere bijwerkingen kunnen zijn:

Neem contact op met uw arts als u last krijgt van bijwerkingen.

Zeer vaak optredende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- huidreacties na blootstelling aan zonlicht of een zonnelamp
- misselijkheid
- vermoeidheid
- diarree
- maag- en darmproblemen
- verlies van eetlust
- hoofdpijn

Vaak optredende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- infecties van keel of luchtwegen die zich uitbreiden naar de longen en/of bijholten
- blaasinfecties
- gewichtsverlies
- slaapproblemen
- duizeligheid
- slaperigheid
- smaakveranderingen
- opvliegers
- kortademigheid
- hoesten
- maagproblemen als zure oprispingen, braken, opgeblazen gevoel, buikpijn en onaangenaam gevoel, brandend maagzuur, verstopping (obstipatie) en winderigheid
- uit bloedonderzoek kan blijken dat uw leverenzymen verhoogd zijn
- huidproblemen als jeukende huid, rode huid, droge huid, huiduitslag
- spierpijn, gewrichtspijn
- gevoel van zwakte of gebrek aan energie
- pijn op de borst
- zonnebrand

Zelden optredende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- bloedonderzoek kan een afname van het aantal witte bloedcellen aantonen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de fles, de blisterverpakking en de doos, na de aanduiding EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

267 mg tablet

De werkzame stof in dit middel is pirfenidon. Elke filmomhulde tablet bevat 267 mg pirfenidon. De andere stoffen in dit middel zijn: microkristallijne cellulose, croscarmellose natrium, povidon K30, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat. De filmomhulling bevat: polyvinylalcohol, titaandioxide (E171), macrogol 3350, talk, ijzeroxide geel (E172).

534 mg tablet

De werkzame stof in dit middel is pirfenidon. Elke filmomhulde tablet bevat 534 mg pirfenidon. De andere stoffen in dit middel zijn: microkristallijne cellulose, croscarmellose natrium, povidon K30, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat. De filmomhulling bevat: polyvinylalcohol, titaandioxide (E171), macrogol 3350, talk, ijzeroxide geel (E172) en ijzeroxide rood (E172).

801 mg tablet

De werkzame stof in dit middel is pirfenidon. Elke filmomhulde tablet bevat 801 mg pirfenidon. De andere stoffen in dit middel zijn: microkristallijne cellulose, croscarmellose natrium, povidon K30, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat. De filmomhulling bevat: polyvinylalcohol, titaandioxide (E171), macrogol 3350, talk, ijzeroxide rood (E172) en ijzeroxide zwart (E172).




Hoe ziet Esbriet eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

267 mg tablet

Esbriet 267 mg filmomhulde tabletten zijn gele, ovale, bolronde filmomhulde tabletten met de inscriptie "PFD". De verpakkingen bevatten één fles met 21 tabletten, twee flessen met elk 21 tabletten (in totaal 42 tabletten), één fles met 42 tabletten, één fles met 90 tabletten, twee flessen met elk 90 tabletten (in totaal 180 tabletten) of één fles met 180 tabletten.

De blisterverpakkingen bevatten 21, 42, 84 of 168 filmomhulde tabletten en de multiverpakkingen bevatten 63 (startverpakking voor behandeling van 2 weken met 21 + 42) of 252 (verpakking voor vervolgbehandeling met 3 x 84) filmomhulde tabletten.

De blisterverpakkingstrips met 63 filmomhulde tabletten van 267 mg zijn allemaal gemarkeerd met de volgende symbolen en de afkortingen van de dagen ter herinnering om driemaal per dag een dosis in te nemen:

 (zonsopgang; ochtenddosis)  (zon; middagdosis) en  (maan; avonddosis).

ma di woe don vrij zat zon

534 mg tablet

Esbriet 534 mg filmomhulde tabletten zijn oranje, ovale, bolronde filmomhulde tabletten met de inscriptie "PFD". De verpakkingen bevatten één fles met 21 tabletten of één fles met 90 tabletten.




801 mg tablet

Esbriet 801 mg filmomhulde tabletten zijn bruine, ovale, bolronde filmomhulde tabletten met de inscriptie "PFD".

De verpakking bevat één fles met 90 tabletten.

De blisterverpakking bevat 84 filmomhulde tabletten en de multiverpakking bevat 252 (verpakking voor vervolgbehandeling met 3 x 84) filmomhulde tabletten.

De blisterverpakkingstrips met 801 mg tabletten zijn allemaal gemarkeerd met de volgende symbolen en de afkortingen van de dagen ter herinnering om driemaal per dag een dosis in te nemen:

 (zonsopgang; ochtenddosis)  (zon; middagdosis) en  (maan; avonddosis).

ma di woe don vrij zat zon

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor pirfenidon, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Zoals verzocht heeft de vergunninghouder een analyse van gemelde anafylactische reacties aangeleverd. Er werden 18 gevallen die gemeld waren na het in de handel brengen onderzocht door de vergunninghouder. Gebaseerd op klinische details, de ernst van de reacties en de noodzaak van behandeling met adrenaline en opname op de intensive care unit werd geconcludeerd dat een klein aantal gevallen (n = 6) ernstige overgevoeligheid betrof, dat direct onderzoek en behandeling nodig had. De gevallen geven een reeks van manifestaties van anafylaxie weer, waaronder angio-oedeem, ademhalings symptomen (4 gevallen), huidsymptomen (2 meldingen), hypotensie (3 meldingen), instorten en tachycardie. Allemaal vereisten opname in het ziekenhuis en behandeling met adrenaline (exclusief een geval waar behandeling niet gespecificeerd was). Angio-oedeem is opgenomen als soms voorkomende bijwerking van pirfenidon in de huidige productinformatie. Op basis van de beoordeling is het aanbevolen om de productinformatie aan te passen en anafylaxie op te nemen.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor pirfenidone is het CHMP van mening dat de batenrisicoverhouding van de geneesmiddelen die pirfenidone bevatten ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.