

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Esbriet 267 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 267 mg pirfenidona.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Dvodelne kapsule z belim do belkastim neprozornim spodnjim delom in belim do belkastim neprozornim zgornjim delom, na katerem je z rjavim črnilom natisnjen napis „PFD 267 mg“, vsebujejo pa bel do bledorumen prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Esbriet je indicirano za zdravljenje blage do zmerne idiopatske pljučne fibroze pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Esbriet lahko uvede in nadzoruje le zdravnik specialist z izkušnjami pri diagnosticiranju in zdravljenju idiopatske pljučne fibroze.

Odmerjanje

Odrasli

Na začetku zdravljenja je treba dnevni odmerek titrirati, dokler v 14 dneh ne dosežete priporočenega dnevnega odmerka devetih kapsul na dan, kot je opisano spodaj:

- 1.–7. dan: ena kapsula trikrat na dan (801 mg/dan)
- 8.–14. dan: dve kapsuli trikrat na dan (1602 mg/dan)
- Od 15. dne dalje: tri kapsule trikrat na dan (2403 mg/dan)

Priporočeni vzdrževalni dnevni odmerek zdravila Esbriet so tri 267-miligramske kapsule trikrat na dan, zaužite skupaj s hrano, tako da skupni dnevni odmerek znaša 2403 mg/dan.

Odmerki, večji od 2403 mg/dan, niso priporočljivi pri nobenem bolniku (glejte poglavje 4.9).

Bolniki, ki izpustijo 14 ali več zaporednih dni zdravljenja z zdravilom Esbriet, morajo terapijo ponovno začeti, tako da izvedejo dvotedenski režim titracije, dokler ne dosežejo priporočenega dnevnega odmerka.

Če je bilo zdravljenje prekinjeno manj kot 14 zaporednih dni, lahko bolnik nadaljuje z jemanjem predhodnega priporočenega dnevnega odmerka brez titracije.

Prilagoditve odmerka in drugi napotki za varno uporabo

Učinki na prebavila: Bolnike, ki so zaradi neželenih učinkov na prebavila preobčutljivi na zdravljenje, je treba opozoriti, naj zdravilo jemljejo skupaj s hrano. Če simptomi ne popustijo, se lahko odmerek pirfenidona zmanjša na 1–2 kapsuli (267 mg–534 mg) dva do trikrat na dan skupaj s hrano, pri čemer naj se odmerek stopnjuje do priporočenega dnevnega odmerka, kakor dopušča preobčutljivost. Če

simptomi ne izginejo, se lahko bolnikom naroči, naj za teden ali dva prekinajo zdravljenje, da simptomi izginejo.

Reakcija preobčutljivosti na svetlobo ali izpuščaj: Bolnike, ki imajo blago do zmerno reakcijo preobčutljivosti na svetlobo ali izpuščaj, je treba opozoriti, naj vsak dan uporabljajo kremo za sončenje in naj se izogibajo izpostavljanju soncu (glejte poglavje 4.4). Odmerek pirfenidona se lahko zmanjša na 3 kapsule/dan (ena kapsula trikrat na dan). Če izpuščaj po sedmih dneh ne izgine, je treba zdravljenje z zdravilom Esbriet za 15 dni prekiniti, nato pa odmerek postopoma ponovno povečati do priporočenega dnevnega odmerka, tako kot v običajnem obdobju stopnjevanja odmerka. Bolnikom z močno reakcijo preobčutljivosti na svetlobo ali izpuščajem je treba naročiti, naj prekinajo z jemanjem odmerkov in poiščejo zdravniško pomoč (glejte poglavje 4.4). Ko izpuščaj izgine, se lahko zdravilo Esbriet ponovno uvede, odmerek pa se do priporočenega dnevnega odmerka stopnjuje po zdravnikovi presoji.

Delovanje jeter: Če se alanin- in/ali aspartat-aminotransferaza (ALT/AST) pomembno zvišata ne glede na to, ali se zviša tudi bilirubin, je treba prilagoditi odmerek pirfenidona ali pa prekiniti zdravljenje, kot določajo smernice, navedene v poglavju 4.4.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več, odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (npr. razreda A in B po lestvici Child-Pugh) odmerka ni treba prilagajati. Ker pa se koncentracije pirfenidona v plazmi pri nekaterih posameznikih z blago do zmerno okvaro jeter lahko zvišajo, je treba pri tej populaciji zdravilo Esbriet uporabljati previdno. Zdravljenje z zdravilom Esbriet se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ali končno odpovedjo jeter (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30-50 ml/min) je treba zdravilo Esbriet uporabljati previdno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali končno odpovedjo ledvic, pri kateri je potrebna dializa, se zdravljenje z zdravilom Esbriet ne sme izvajati (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Esbriet ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo idiopatske pljučne fibroze.

Način uporabe

Zdravilo Esbriet je za peroralno uporabo. Kapsule je treba pogoltniti cele z vodo in skupaj s hrano, s čimer se zmanjša možnost navzee in omotice (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- angioedem zaradi pirfenidona v anamnezi (glejte poglavje 4.4),
- sočasna uporaba fluvoksamina (glejte poglavje 4.5),
- huda okvara ali končna odpoved jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.4),
- huda okvara ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali končna odpoved ledvic, pri kateri je potrebna dializa (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Delovanje jeter

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Esbriet, so poročali o zvišanju vrednosti ALT in AST na vrednost, večjo od trikratne zgornje meje normalnih vrednosti (Upper Limit of Normal, ULN). Redko

so bile povezane s sočasnim skupnim zvišanjem bilirubina v serumu. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Esbriet je treba izvesti teste delovanja jeter (parametrov ALT, AST in bilirubina). Po začetku zdravljenja je treba te teste prvih 6 mesecev izvajati v mesečnih razmakih, nato pa vsake tri mesece (glejte poglavje 4.8). Če se vrednosti jetrnih aminotransferaz pomembno zvišajo, je treba prilagoditi odmerek zdravila Esbriet ali pa prekiniti zdravljenje, kot določajo spodnje smernice. Pri bolnikih s potrjenimi zvišanji vrednosti ALT, AST ali bilirubina med zdravljenjem bo treba odmerke morda prilagoditi tako, kot je opisano v nadaljevanju.

Priporočila v primeru zvišanja vrednosti ALT/AST

Če je po začetku zdravljenja z zdravilom Esbriet pri bolniku zaznано zvišanje vrednosti aminotransferaze na vrednost, večjo od trikratne zgornje meje normalnih vrednosti in manjšo ali enako petkratni zgornji meji normalnih vrednosti, je treba prekiniti jemanje zdravil z istim učinkom in izključiti druge vzroke, bolnika pa skrbno spremljati. Če je klinično primerno, je treba zmanjšati odmerek zdravila Esbriet ali pa prekiniti njegovo jemanje. Ko so testi delovanja jeter spet v okviru normalnih vrednosti, se lahko odmerek zdravila Esbriet začne ponovno stopnjevati do priporočenega dnevnega odmerka, kakor dopušča preobčutljivost.

Če je pri bolniku zaznано zvišanje vrednosti aminotransferaze na vrednost, manjšo ali enako petkratni zgornji meji normalnih vrednosti, ki ga spremljajo tudi simptomi ali hiperbilirubinemija, je treba jemanje zdravila Esbriet prekiniti, zdravila pa se ne sme ponovno uvesti.

Če je pri bolniku zaznано zvišanje vrednosti aminotransferaze na vrednost, večjo od petkratne zgornje meje normalnega razpona, je treba jemanje zdravila Esbriet prekiniti, zdravila pa se ne sme ponovno uvesti.

Okvara jeter

Pri osebah z zmerno okvaro jeter (npr. razred B po lestvici Child-Pugh), je bila izpostavljenost pirfenidonu večja za 60 %. Pri bolnikih s predhodno blago do zmerno okvaro jeter (npr. razred A in B po lestvici Child-Pugh), je treba zdravilo Esbriet uporabljati previdno, saj obstaja možnost povečane izpostavljenosti pirfenidonu. Med zdravljenjem bolnikov je potrebna posebna pozornost glede znakov toksičnih učinkov, zlasti če hkrati jemljejo znan zaviralec CYP1A2 (glejte poglavji 4.5 in 5.2). Zdravilo Esbriet ni bilo preučeno pri bolnikih s hudo okvaro jeter in se pri teh bolnikih ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Reakcija preobčutljivosti na svetlobo in izpuščaji

Med zdravljenjem z zdravilom Esbriet se je treba izogibati izpostavljanju neposredni sončni svetlobi (vključno z ultravijoličnimi svetilkami) ali pa ga kar najbolj zmanjšati. Bolnikom je treba naročiti, naj vsak dan uporabljajo kremo za sončenje, nosijo oblačila, ki ščitijo pred izpostavljenostjo soncu in se izogibajo drugim zdravilom, za katera je znano, da povzročajo preobčutljivost na svetlobo. Bolnikom je treba naročiti, naj o simptomih reakcije preobčutljivosti na svetlobo ali izpuščaja poročajo svojemu zdravniku. Hude reakcije preobčutljivosti na svetlobo so občasne. V primerih blage do hude reakcije preobčutljivosti na svetlobo ali izpuščaja bo morda treba prilagoditi odmerek ali pa začasno prekiniti zdravljenje (glejte poglavje 4.2).

Angioedem

V povezavi z uporabo zdravila Esbriet obstajajo v obdobju trženja zdravila poročila o angioedemu (nekatera resna), kot so oteklost obraza, ustnic in/ali jezika, ki so lahko povezana s težkim dihanjem ali sopenjem. Zato je treba pri bolnikih, pri katerih se po uporabi zdravila Esbriet pojavijo znaki ali simptomi angioedema, zdravljenje takoj prekiniti. Bolnike z angioedemom je treba obravnavati v skladu s standardno nego. Zdravila Esbriet se ne sme uporabljati pri bolnikih z angioedemom zaradi zdravila Esbriet v anamnezi (glejte poglavje 4.3).

Omotica

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Esbriet, so poročali o omotici. Bolniki morajo zato vedeti, kakšen je njihov odziv na to zdravilo, preden se začnejo ukvarjati z dejavnostmi, ki zahtevajo mentalno pozornost ali koordinacijo (glejte poglavje 4.7). V kliničnih študijah je večina bolnikov, ki so doživeli omotico, to doživela samo enkrat, najpogosteje pa so ti dogodki izginili po povprečno 22 dneh. Če

omotica ne poneha ali postane močnejša, bo morda treba prilagoditi odmerek ali celo prekiniti jemanje zdravila Esbriet.

Utrujenost

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Esbriet, so poročali o utrujenosti. Bolniki morajo zato vedeti, kakšen je njihov odziv na to zdravilo, preden se začnejo ukvarjati z dejavnostmi, ki zahtevajo mentalno pozornost ali koordinacijo (glejte poglavje 4.7).

Izguba telesne mase

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Esbriet, so poročali o izgubi telesne mase (glejte poglavje 4.8). Zdravniki naj spremljajo bolnikovo telesno maso in ga po potrebi vzpodbujajo k povečanju vnosa kalorij, kadar je izguba telesne mase klinično pomembna.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Približno 70–80 % pirfenidona se presnavlja preko CYP1A2, medtem ko drugi izoencimi CYP, vključno s CYP2C9, 2C19, 2D6 in 2E1, k presnovi pirfenidona prispevajo manj.

Uživanje grenivkinega soka je povezano z zaviranjem CYP1A2 in se mu je treba med zdravljenjem s pirfenidonom izogibati.

Fluvoksamin in zaviralci CYP1A2

V študiji faze I je sočasna uporaba zdravila Esbriet in fluvoksamina (močnega zaviralca CYP1A2 z zaviralnim učinkom na druge izoencime CYP [CYP2C9, 2C19 in 2D6]) povzročila štirikratno povišanje izpostavljenosti pirfenidonu pri nekadilcih.

Zdravilo Esbriet je kontraindicirano pri bolnikih, ki sočasno uporabljajo fluvoksamin (glejte poglavje 4.3); jemanje fluvoksamina je treba opustiti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Esbriet, med zdravljenjem s tem zdravilom pa se mu je treba izogibati, saj zmanjšuje očistek pirfenidona. Med zdravljenjem s pirfenidonom se je treba izogibati drugim zdravljenjem, ki zavirajo CYP1A2 in enega ali več izoencimov CYP, ki so vključeni v presnovo pirfenidona (npr. CYP2C9, 2C19 in 2D6).

In vitro in *in vivo* ekstrapolacije kažejo, da imajo močni in selektivni zaviralci CYP1A2 (npr. enoksacin) potencial za povečanje izpostavljenosti pirfenidonu za približno 2 do 4-krat. Če se sočasni uporabi pirfenidona ter močnega in selektivnega zaviralca CYP1A2 ni mogoče izogniti, je potrebno zmanjšati odmerek pirfenidona na 801 mg na dan (ena kapsula trikrat na dan). Bolnike je potrebno skrbno spremljati zaradi pojava neželenih učinkov, povezanih s terapijo z zdravilom Esbriet. Prekinite zdravljenje z zdravilom Esbriet, če je to potrebno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Sočasno dajanje zdravila Esbriet in 750 mg ciprofloksacina (zmernega inhibitorja CYP1A2) je povečalo izpostavljenost pirfenidonu za 81 %. Če se ciprofloksacinu v odmerku 750 mg dvakrat na dan ni mogoče izogniti, je potrebno zmanjšati odmerek pirfenidona na 1602 mg na dan (dve kapsuli trikrat na dan). Zdravilo Esbriet je treba ob uporabi ciprofloksacina v odmerkih 250 mg ali 500 mg enkrat ali dvakrat na dan uporabljati previdno.

Zdravilo Esbriet je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki se zdravijo z drugimi zmernimi zaviralci CYP1A2 (npr. amiodaronom, propafenonom).

Posebna previdnost je potrebna tudi, če se zaviralci CYP1A2 uporabljajo sočasno z močnimi zaviralci enega ali več drugih izoencimov, vključenih v presnovo pirfenidona, na primer CYP2C9 (npr. amiodaron, flukonazol), 2C19 (npr. kloramfenikol) in 2D6 (npr. fluoksetin, paroksetin).

Kajenje in induktorji CYP1A2

Študija faze I medsebojnega delovanja je ovrednotila učinek kajenja cigaret (induktorja CYP1A2) na farmakokinetiko pirfenidona. Izpostavljenost pirfenidonu je bila pri kadilcih enaka 50 % izpostavljenosti, ki so jo opazili pri nekadilcih. Kajenje lahko sproži tvorjenje jetrnih encimov in tako

poveča očistek zdravila in zmanjša izpostavljenost. Med zdravljenjem z zdravilom Esbriet se je zaradi opažene povezave med kajenjem in možnostjo, da kajenje sproži CYP1A2, treba izogibati sočasni uporabi močnih induktorjev CYP1A2, vključno s kajenjem. Bolnike je treba vzpodbuditi, da pred zdravljenjem s pirfenidonom in med njim prenehajo uporabljati močne induktorje CYP1A2 in kaditi.

Če so induktorji CYP1A2 zmerni (npr. omeprazol), lahko sočasna uporaba teoretično povzroči znižanje koncentracij pirfenidona v plazmi.

Sočasna uporaba zdravil, ki delujejo kot močni induktorji CYP1A2 in drugih izoencimov CYP, vključenih v presnovo pirfenidona (npr. rifampicina), lahko pomembno zniža koncentracije pirfenidona v plazmi. Če je le mogoče, se je treba tem zdravilom izogibati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi zdravila Esbriet pri nosečnicah.

Pri živalih pride do prenosa pirfenidona in/ali njegovih presnovkov prek placente, zato obstaja možnost kopičenja pirfenidona in/ali njegovih presnovkov v plodovnici.

Pri podganah se je pri velikih odmerkih (≥ 1000 mg/kg/dan) čas brejosti podaljšal, sposobnost ploda za preživetje pa zmanjšala.

Kot varnostni ukrep je priporočljivo izogibanje zdravilu Esbriet med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se pirfenidon oz. njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Farmakokinetični podatki, ki so na voljo pri živalih, kažejo izločanje pirfenidona in/ali njegovih presnovkov v mleku, zato obstaja možnost kopičenja pirfenidona in/ali njegovih presnovkov v mleku (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega otroka ni možno izključiti.

Pri odločitvi o prekinitvi dojenja ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom Esbriet je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom Esbriet za mater.

Plodnost

V predkliničnih študijah niso opazili nobenih neželenih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Esbriet lahko povzroči omotico in utrujenost, ki imata lahko zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, zato morajo biti bolniki v primeru teh simptomov previdni, če vozijo ali upravljajo stroje.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Med izkušnjami kliničnih študij z zdravilom Esbriet pri odmerku 2403 mg/dan v primerjavi s placebom so kot o neželenih učinkih najpogosteje poročali o slabosti (32,4 % v primerjavi s 12,2 %), izpuščaju (26,2 % v primerjavi s 7,7 %), driski (18,8 % v primerjavi s 14,4 %), utrujenosti (18,5 % v primerjavi z 10,4 %), dispepsiji (16,1 % v primerjavi s 5,0 %), anoreksiji (11,4 % v primerjavi s 3,5 %), glavobolu (10,1 % v primerjavi s 7,7 %), in reakciji preobčutljivosti na svetlobo (9,3 % v primerjavi z 1,1 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Varnost zdravila Esbriet je bila ovrednotena v kliničnih študijah, ki so vključevale 1650 prostovoljcev in bolnikov. V odprtih študijah so preučevali več kot 170 bolnikov več kot pet let, nekatere tudi do 10 let.

V preglednici 1 so prikazani neželeni učinki, ki so bili v združenih podatkih iz treh ključnih študij faze III poročani s pogostnostjo $\geq 2\%$ pri 623 bolnikih, ki so prejeli zdravilo Esbriet v priporočenem odmerku 2403 mg/dan. Neželeni učinki iz izkušenj v obdobju trženja so prav tako navedeni v preglednici 1. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih, znotraj vsake od razvrstitev pogostnosti [Zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)] pa so navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Neželeni učinki po organskih sistemih in pogostnosti MedDRA	
Infekcijske in parazitske bolezni	
Pogosti	okužbe zgornjih dihal, okužbe sečil
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Redki	agranulocitoza ¹
Bolezni imunskega sistema	
Občasni	angioedem ¹
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti	anoreksija
Pogosti	zmanjšanje telesne mase, zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	
Pogosti	nespečnost
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	glavobol
Pogosti	omotica, zaspanost, disgevizija, letargičnost
Žilne bolezni	
Pogosti	vročinski oblivi
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Pogosti	dispneja, kašelj, produktivni kašelj
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	dispepsija, navzea, driska
Pogosti	gastroezofagealna refluksna bolezen, bruhanje, napetost trebušne stene, nelagodje v trebuhu, bolečine v trebuhu, bolečina v zgornjem delu trebuha, nelagodje v želodcu, gastritis, zaprtje, vetrovi
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti	zvišana vrednost ALT, zvišana vrednost AST, zvišana vrednost gama-glutamil-transferaze
Redki	zvišana skupna vrednost bilirubina v serumu v kombinaciji z zvišanima vrednostma ALT in AST ¹
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti	reakcija preobčutljivosti na svetlobo, izpuščaj
Pogosti	srbečica, eritem, suha koža, eritematozni izpuščaj, makularni izpuščaj, srbeči izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Pogosti	mialgija, artralgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti	utrujenost
Pogosti	astenija, bolečine v prsnem košu, ki niso povezane s srcem
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
Pogosti	opekline zaradi sonca

1. Opredeljeno med spremljanjem v obdobju trženja

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Kliničnih izkušenj s prevelikim odmerjanjem je malo. Zdravi odrasli prostovoljci so v 12-dnevnem obdobju stopnjevanja odmerka prejeli več odmerkov pirfenidona dnevno, pri čemer je celotni odmerek znašal 4806 mg/dan v obliki šestih 267-miligramskih kapsul trikrat na dan. Neželeni učinki so bili blagi, prehodni in skladni z najpogosteje navedenimi neželenimi učinki pirfenidona.

Ob sumu na preveliko odmerjanje je treba nuditi podporno zdravstveno nego, ki mora vključevati tudi spremljanje življenjskih znakov in skrbno spremljanje kliničnega stanja bolnika.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Imunosupresivi, drugi imunosupresivi, oznaka ATC: L04AX05.

Mehanizem delovanja pirfenidona še ni bil popolnoma ugotovljen. Vendar razpoložljivi podatki kažejo, da pirfenidon izraža protifibrotične in protivnetne lastnosti v različnih sistemih *in vitro* in živalskih modelih pljučne fibroze (fibroze, povzročene z bleomicinom in presadkom).

Idiopatska pljučna fibroza je kronična fibrotična in vnetna pljučna bolezen, na katero vplivata sinteza in sproščanje pro-vnetnih citokinov, vključno z dejavnikom tumorske nekroze alfa (TNF- α) in interleukinom-1-beta (IL-1 β). Dokazano je, da pirfenidon zmanjšuje kopičenje vnetnih celic, nastalih kot odgovor na različne stimuluse.

Pirfenidon zmanjšuje proliferacijo fibroblastov, tvorjenje s fibrozo povezanih beljakovin in citokinov ter povečano biosintezo in nastajanje ekstracelularnega prostora, ki sta odziv na rastne dejavnike citokinov, na primer na transformirajoči rastni dejavnik beta (TGF- β) in trombocitni rastni dejavnik (PDGF).

Klinična učinkovitost

Klinično učinkovitost zdravila Esbriet pri bolnikih z idiopatsko pljučno fibrozo so preučevali v štirih multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih in s placebom nadzorovanih študijah faze III. Tri od študij faze III (PIPF-004, PIPF-006 in PIPF-016) so bile mednarodne, eno (SP3) pa so izvedli na Japonskem.

V študijah PIPF-004 in PIPF-006 so primerjali zdravljenje z zdravilom Esbriet v odmerku 2403 mg/dan s placebom. Študiji sta bili z nekaj izjemami, na primer s skupino, ki je v študiji PIPF-004 dobivala srednje velik odmerek (1197 mg/dan), po zasnovi skoraj identični. V obeh se je zdravilo dajalo trikrat na dan najmanj 72 tednov. Primarni cilj obeh študij je bila sprememba v 72. tednu glede na izhodiščno vrednost v odstotkih predvidene forsirane vitalne kapacitete (FVC).

V študiji PIPF-004 je bil pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Esbriet ($n = 174$), padec v odstotkih predvidene forsirane vitalne kapacitete glede na izhodiščno vrednost v 72. tednu pomembno zmanjšan v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo ($n = 174$, $p = 0,001$, rang ANCOVA). Zdravljenje z zdravilom Esbriet je tudi pomembno zmanjšalo padec v odstotkih predvidene forsirane vitalne kapacitete v 24. tednu ($p = 0,014$), 36. tednu ($p < 0,001$), 48. tednu ($p < 0,001$) in 60. tednu ($p < 0,001$) glede na izhodiščno vrednost. V 72. tednu so padec v odstotkih predvidene forsirane vitalne kapacitete glede na izhodiščno vrednost $\geq 10\%$ (prag, ki kaže tveganje umrljivosti pri idiopatski pljučni fibrozi) opazili pri 20 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Esbriet, v primerjavi s 35 % pri tistih, ki so prejeli placebo (preglednica 2).

Preglednica 2 Kategorična ocena sprememb do 72. tedna glede na izhodiščno vrednost v odstotkih predvidene forsirane vitalne kapacitete v študiji PIPF-004		
	Pirfenidon 2403 mg/dan (n = 174)	Placebo (n = 174)
Zmanjšanje za ≥ 10 % ali smrt ali presaditev pljuč	35 (20 %)	60 (34 %)
Zmanjšanje za manj kot 10 %	97 (56 %)	90 (52 %)
Ni zmanjšanja (sprememba forsirane vitalne kapacitete > 0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)

Čeprav med bolniki, ki so prejeli zdravilo Esbriet, in tistimi, ki so prejeli placebo, ni bilo razlik pri spremembi od izhodiščne vrednosti do 72. tedna glede prehojene razdalje v šestminutnem testu hoje (6MWT) s predhodno določenim rangom ANCOVA, se je v *ad hoc* analizi pri 37 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Esbriet, pri šestminutnem testu hoje pokazal padec razdalje ≥ 50 m v primerjavi s 47 % tistih, ki so prejeli placebo v študiji PIPF-004.

V študiji PIPF-006 zdravljenje z zdravilom Esbriet (n = 171) ni zmanjšalo padca odstotka predvidene forsirane vitalne kapacitete v 72. tednu glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s placebom (n = 173, p = 0,501). Vendar pa je zdravljenje z zdravilom Esbriet zmanjšalo padec v odstotkih predvidene forsirane vitalne kapacitete v 24. tednu (p < 0,001), 36. tednu (p = 0,011) in 48. tednu (p = 0,005) glede na izhodiščno vrednost. V 72. tednu je bil zaznan padec v odstotkih predvidene forsirane vitalne kapacitete ≥ 10 % pri 23 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Esbriet, in pri 27 % tistih, ki so prejeli placebo (preglednica 3).

Preglednica 3 Kategorična ocena sprememb do 72. tedna glede na izhodiščno vrednost v odstotkih predvidene forsirane vitalne kapacitete v študiji PIPF-006		
	Pirfenidon 2403 mg/dan (n = 171)	Placebo (n = 173)
Zmanjšanje za ≥ 10 % ali smrt ali presaditev pljuč	39 (23 %)	46 (27 %)
Zmanjšanje za manj kot 10 %	88 (52 %)	89 (51 %)
Ni zmanjšanja (sprememba forsirane vitalne kapacitete > 0 %)	44 (26 %)	38 (22 %)

V študiji PIPF-006 je bil padec razdalje pri šestminutnem testu hoje v 72. tednu glede na izhodiščno vrednost pomembno zmanjšan v primerjavi s placebom (p < 0,001, rang ANCOVA). Poleg tega se je v *ad hoc* analizi v študiji PIPF-006 razdalja pri šestminutnem testu hoje pri 33 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Esbriet, zmanjšala za ≥ 50 m v primerjavi s 47 % tistih, ki so prejeli placebo.

V združeni analizi preživetja je bila v študijah PIPF-004 in PIPF-006 stopnja umrljivosti v skupini, ki je prejela zdravilo Esbriet v odmerku 2403 mg/dan, enaka 7,8 %, pri tisti s placebom pa 9,8 % (HR 0,77 [95-odstotni interval zaupanja, 0,47–1,28]).

V študiji PIPF-016 so primerjali zdravljenje z zdravilom Esbriet 2403 mg/dan s placebom. Zdravilo so dajali trikrat na dan 52 tednov. Primarni cilj je bila sprememba v 52. tednu glede na izhodiščno vrednost v odstotkih predvidene forsirane vitalne kapacitete. Od skupaj 555 bolnikov je bila mediana predvidene forsirane vitalne kapacitete 68 % (razpon: 48–91 %) in difuzijska kapaciteta za CO (DL_{CO}, - carbon monoxide diffusing capacity) 42 % (razpon: 27–170 %). Dva odstotka bolnikov je imelo ob izhodišču odstotek predvidene FVC pod 50 %, 21 % bolnikov pa je imelo odstotek predvidene in difuzijske kapacitete za CO pod 35 %.

V študiji PIPF-016 je bil pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Esbriet (n = 278), padec v odstotkih predvidene forsirane vitalne kapacitete glede na izhodiščno vrednost v 52. tednu zdravljenja

pomembno zmanjšani v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (n = 277; p < 0,000001, rang ANCOVA). Zdravljenje z zdravilom Esbriet je tudi pomembno zmanjšalo padec v odstotkih predvidene forsirane vitalne kapacitete v 13. tednu (p < 0,000001), 26. tednu (p < 0,000001) in 39. tednu (p = 0,000002) glede na izhodiščno vrednost. V 52. tednu so padec v odstotkih predvidene forsirane vitalne kapacitete glede na izhodiščno vrednost $\geq 10\%$ ali smrt opazili pri 17 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Esbriet, v primerjavi z 32 % pri tistih, ki so prejeli placebo (Preglednica 4).

Preglednica 4 Kategorična ocena sprememb do 52. tedna glede na izhodiščno vrednost v odstotkih predvidene forsirane vitalne kapacitete v študiji PIPF-016		
	Pirfenidon 2403 mg/dan (n = 278)	Placebo (n = 277)
Zmanjšanje za $\geq 10\%$ ali smrt	46 (17 %)	88 (32 %)
Zmanjšanje za manj kot 10 %	169 (61 %)	162 (58 %)
Ni zmanjšanja (sprememba forsirane vitalne kapacitete > 0 %)	63 (23 %)	27 (10 %)

V študiji PIPF-016 se je razdalja, prehojena v šestminutnem testu hoje v 52. tednu, glede na izhodiščno vrednost značilno manj zmanjšala pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Esbriet, v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo (p = 0,036, rang ANCOVA); pri 26 % bolnikov, ki so dobivali zdravilo Esbriet, se je razdalja v šestminutnem testu hoje zmanjšala za ≥ 50 m v primerjavi s 36 % bolnikov, ki so dobivali placebo.

V vnaprej določeni združeni analizi študij PIPF-016, PIPF-004 in PIPF-006 je bila v 12. mesecu smrtnost zaradi vseh razlogov značilno manjša v skupini, ki je dobivala zdravilo Esbriet 2403 mg/dan (3,5 %, 22 od 623 bolnikov) v primerjavi s skupino, ki je dobivala placebo (6,7 %, 42 od 624 bolnikov), kar je povzročilo 48-odstotno zmanjšanje tveganja smrtnosti zaradi vseh razlogov v prvih 12 mesecih (HR 0,52 [95-odstotni interval zaupanja, 0,31–0,87], p = 0,0107, test log-rang).

Študija (SP3), ki je vključevala japonske bolnike, je primerjala pirfenidon v odmerku 1800 mg/dan (kar je v okviru normalizirane porazdelitve telesne mase primerljivo z odmerkom 2403 mg/dan pri populacijah ZDA in Evrope, ki sta jih vključevali študiji PIPF-004/006) s placebom (n = 110 oz. n = 109). Zdravljenje s pirfenidonom je pomembno zmanjšalo povprečni padec vitalne kapacitete (VC) v 52. tednu (primarni cilj) v primerjavi s placebom ($-0,09 \pm 0,02$ l v primerjavi z $-0,16 \pm 0,02$ l, p = 0,042).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Esbriet za vse podskupine pediatrične populacije za idiopatsko pljučno fibrozo. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Z jemanjem zdravila Esbriet v obliki kapsul skupaj s hrano se zelo zmanjša vrednost C_{max} (za 50 %), učinek na vrednost AUC pa je manjši, kot če je zaužit na prazen želodec. Po peroralnem dajanju enkratnega 801-miligramskega odmerka zdravim starejšim odraslim prostovoljcem (50–66 let) na poln želodec se je absorpcija pirfenidona upočasnila, vrednost AUC na poln želodec pa je bila približno 80–85 % vrednosti AUC, opažene pri jemanju na prazen želodec. Bioekvivalenca je bila dokazana na tešče, primerjali pa so 801-mg tableto s tremi 267-mg kapsulami. Na poln želodec so bile za 801-mg tableto v primerjavi s kapsulami na podlagi meritev AUC bioekvivalenčne zahteve izpolnjene, medtem ko so 90-% intervali zaupanja za C_{max} (108,26-125,60 %) nekoliko presegli zgornjo standardno bioekvivalenčno mejo (90-% IZ: 80,00-125,00 %). Učinek hrane na AUC pirfenidona po peroralnem vnosu je bil med oblikama tablet in kapsul enakovreden. Jemanje obeh farmacevtskih oblik s hrano je v primerjavi z jemanjem na tešče zmanjšalo C_{max} pirfenidona; tableta

zdravila Esbriet je zmanjšala Cmax nekoliko manj (za 40 %) kot kapsule zdravila Esbriet (za 50 %). Pri osebah, ki so imele poln želodec, je bila v primerjavi s skupino, ki je bila tešča, pojavnost neželenih učinkov (slabosti in omotice) manjša. Zato je priporočljivo, da se zdravilo Esbriet jemlje s hrano, saj to zmanjša pojavnost slabosti in omotice.

Absolutna biološka uporabnost pirfenidona pri ljudeh ni bila ugotovljena.

Porazdelitev

Pirfenidon se veže na beljakovine človeške plazme, predvsem na serumski albumin. Skupna povprečna vezava je znašala od 50 % do 58 % pri koncentracijah, kakršne so opazovali v kliničnih študijah (od 1 do 100 µg/ml). Navidezni srednji volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja po peroralni uporabi je približno 70 l, kar kaže, da je porazdelitev pirfenidona v tkivih zmerna.

Biotransformacija

Okoli 70–80 % pirfenidona se presnavlja preko CYP1A2, medtem ko drugi izoencimi CYP, vključno s CYP2C9, 2C19, 2D6 in 2E1, k presnovi pirfenidona prispevajo manj. Podatki *in vitro* kažejo na določeno farmakološko pomembno aktivnost glavnega presnovka (5-karboksi-pirfenidona) pri koncentracijah, ki presega največje plazemske koncentracije pri bolnikih z idiopatsko pljučno fibrozo. To lahko postane klinično pomembno pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic, kjer se izpostavljenost 5-karboksi-pirfenidonu v plazmi poveča.

Izločanje

Kaže, da je peroralni očistek pirfenidona zmerno saturabilen. V študiji z več različnimi odmerki pri zdravih starejših odraslih, pri katerih so uporabljeni odmerki znašali od 267 mg do 1335 mg trikrat na dan, se je srednja vrednost očistka pri odmerkih, višjih od 801 mg trikrat na dan, znižala za približno 25 %. Po uporabi enega odmerka pirfenidona pri zdravih starejših odraslih je bila navidezna povprečna končna eliminacijska razpolovna doba približno 2,4 ure. Približno 80 % peroralno zaužitega odmerka pirfenidona se odstrani s sečem v 24 urah od odmerjanja. Večina pirfenidona se izloči kot presnovek 5-karboksi-pirfenidona (> 95 % izločenega), manj kot 1 % pirfenidona v seču pa se izloči nespremenjeno.

Posebne skupine

Okvara jeter

Narejena je bila primerjava farmakokinetike pirfenidona in presnovka 5-karboksi-pirfenidona pri osebah z zmerno okvaro jeter (razred B po lestvici Child-Pugh) in pri osebah z normalnim delovanjem jeter. Rezultati so pokazali, da se je pri bolnikih z zmerno okvaro jeter po enem odmerku pirfenidona, ki je znašal 801 mg (3 kapsule po 267 mg), izpostavljenost pirfenidonu povprečno zvišala za 60 %. Pirfenidon je treba pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter uporabljati previdno, med njihovim zdravljenjem pa je potrebna posebna pozornost glede znakov toksičnih učinkov, zlasti če hkrati jemljejo znan zaviralec CYP1A2 (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Zdravilo Esbriet je kontraindicirano pri hudi okvari ali končni odpovedi jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic ni bilo opaženih klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki pirfenidona v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic. Izhodiščna spojina se v glavnem presnovi v 5-karboksi-pirfenidon. Srednja vrednost (SD) AUC_{0-∞} 5-karboksi-pirfenidona je bila značilno večja v skupinah z zmerno (100 (26,3) mg•h/l; p = 0,009) in hudo (168 (67,4) mg•h/l; p < 0,0001) okvaro ledvic kot v skupini z normalnim delovanjem ledvic (28,7 (4,99) mg•h/l).

Okvara ledvic (skupine)	Statistika	AUC _{0-∞} (mg•h/l)	
		Pirfenidon	5-karboksi-pirfenidon
Normalno n=6	srednja vrednost (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	mediana (25.–75.)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Blago n=6	srednja vrednost (SD)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	mediana (25.–75.)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Zmerno n=6	srednja vrednost (SD)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	mediana (25.–75.)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Hudo n=6	srednja vrednost (SD)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	mediana (25.–75.)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

AUC_{0-∞} = površina pod krivuljo koncentracija-čas od časa nič do neskončnosti

^a p-vrednost glede na Normalno = 1,00 (parna primerjava po Bonferoniju)

^b p-vrednost glede na Normalno = 0,009 (parna primerjava po Bonferoniju)

^c p-vrednost glede na Normalno < 0,0001 (parna primerjava po Bonferoniju)

Izpostavljenost 5-karboksi-pirfenidonu se pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic poveča 3,5-krat ali več. Klinično pomembne farmakodinamične aktivnosti presnovka pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic ni mogoče izključiti. Pri bolnikih z blago okvaro ledvic, ki prejemajo pirfenidon, odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je treba pirfenidon uporabljati previdno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali končno odpovedjo ledvic, pri kateri je potrebna dializa, je uporaba pirfenidona kontraindicirana (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Analiza populacijske farmakokinetike iz štirih študij z zdravimi osebami ali osebami z okvarjenim delovanjem ledvic in iz ene študije z bolniki, ki so imeli idiopatsko pljučno fibrozo, ni pokazala klinično pomembnega vpliva starosti, spola ali telesne velikosti na farmakokinetiko pirfenidona.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V raziskavah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so pri miših, podganah in psih opazili povečanje jeter, ki ga je pogosto spremljala centrolobularna hipertrofija jeter. Po prekinutvi zdravljenja so opazili reverzibilnost. V študijah kancerogenosti pri podganah in miših so opazili povečano pojavnost tumorjev na jetrih. Ti izsledki v zvezi z jetri se skladajo z indukcijo jetrnih mikrosomskih encimov, česar pa pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Esbriet, niso opazili. Ti izsledki se ne štejejo kot pomembni za ljudi.

Pri samicah podgan, ki so dobivale 1500 mg/kg/dan, kar je 37-kratnik odmerka 2403 mg/dan pri ljudeh, je bilo opaženo statistično pomembno povečanje števila tumorjev na maternici. Rezultati študij delovanja kažejo, da je pojavnost tumorjev na maternici verjetno povezana s kroničnim neravnovesjem spolnih hormonov, ki ga prenaša dopamin in pri podganah vključuje za to živalsko vrsto specifičen mehanizem endokrinega sistema, ki ga pri ljudeh ni.

Reproduktivne toksikološke raziskave so dokazale, da pri podganah ni neželenih učinkov na plodnost samcev in samic ali postnatalni razvoj mladičev, prav tako pa ni dokazov za teratogenost pri podganah (1000 mg/kg/dan) ali kuncih (300 mg/kg/dan). Pri živalih pride do prenosa pirfenidona in/ali njegovih presnovkov prek placente, zato obstaja možnost kopičenja pirfenidona in/ali njegovih presnovkov v plodovnici. Pri visokih odmerkih (≥ 450 mg/kg/dan) se je pri podganah ciklus estrusa podaljšal, nepravilnih ciklov pa je bilo več. Pri velikih odmerkih (≥ 1000 mg/kg/dan) se je pri podganah čas brejosti podaljšal, sposobnost ploda za preživetje pa zmanjšala. Študije doječih podgan kažejo, da se pirfenidon in/ali njegovi presnovki izločajo v mleku in da se lahko pirfenidon in/ali njegovi presnovki kopičijo v mleku.

Pri standardni seriji testov pirfenidon ni pokazal mutagene ali genotoksične aktivnosti in ob preskusu pod ultravijolično svetlobo ni bil mutagen. Pri preskušanju pod ultravijolično svetlobo je bil pirfenidon pozitiven pri testu foto-klastogenosti v pljučnih celicah kitajskega hrčka.

Pri budrah sta bila po peroralnem zaužitju pirfenidona in po izpostavljenosti svetlobi UVA/UVB opažena fototoksičnost in draženje. Z uporabo kreme za sončenje se je resnost lezij zmanjšala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
providon
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

titanov dioksid (E171)
želatina

Črnila

rjavo črnilo S-1-16530 ali črnilo 03A2, ki vsebuje:
šelak
črni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
propilenglikol
amonijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta za pretisne omote.
3 leta za plastenke.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Velikosti pakiranj

Pakiranje za dvotedenski začetek zdravljenja

7 x pretisni omoti iz PVC/PE/PCTFE in aluminijaste folije s po 3 kapsulami (za enotedensko odmerjanje), pakirani skupaj s 7 x pretisnimi omoti iz PVC/PE/PCTFE in aluminijaste folije s po 6 kapsulami (za dvotedensko odmerjanje). Eno pakiranje vsebuje skupaj 63 kapsul.

Pakiranje za štiritredensko vzdrževalno zdravljenje

14 x pretisni omoti iz PVC/PE/PCTFE in aluminijaste folije s po 18 kapsulami (dvodnevna zaloga). V perforiranih pretisnih omotih iz PVC/PE/PCTFE in aluminijaste folije je 14 x 18 kapsul, kar je skupaj 252 kapsul na pakiranje.

250 ml plastenka bele barve iz polietilena visoke gostote z za otroke varno zaporko; vsebuje 270 kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. februar 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 8. september 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Esbriet 267 mg filmsko obložene tablete
Esbriet 534 mg filmsko obložene tablete
Esbriet 801 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 267 mg pirfenidona.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 534 mg pirfenidona.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 801 mg pirfenidona.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Esbriet 267 mg filmsko obložene tablete so rumene, ovalne, velike približno 1,3 x 0,6 cm, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjnim napisom "PFD".
Esbriet 534 mg filmsko obložene tablete so oranžne, ovalne, velike približno 1,6 x 0,8 cm, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjnim napisom "PFD".
Esbriet 801 mg filmsko obložene tablete so rjave, ovalne, velike približno 2 x 0,9 cm, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjnim napisom "PFD".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Esbriet je indicirano za zdravljenje blage do zmerne idiopatske pljučne fibroze pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Esbriet lahko uvede in nadzoruje le zdravnik specialist z izkušnjami pri diagnosticiranju in zdravljenju idiopatske pljučne fibroze.

Odmerjanje

Odrasli

Na začetku zdravljenja je treba dnevni odmerek titrirati, dokler v 14 dneh ne dosežete priporočenega dnevnega odmerka 2403 mg/dan, kot je opisano spodaj:

- 1.–7. dan: en 267-mg odmerek, vzet trikrat na dan (801 mg/dan)
- 8.–14. dan: en 534-mg odmerek, vzet trikrat na dan (1602 mg/dan)
- Od 15. dne dalje: en 801-mg odmerek, vzet trikrat na dan (2403 mg/dan)

Priporočeni vzdrževalni dnevni odmerek zdravila Esbriet je 801 mg trikrat na dan, zaužit skupaj s hrano, tako da skupni dnevni odmerek znaša 2403 mg/dan.

Odmerki, večji od 2403 mg/dan, niso priporočljivi pri nobenem bolniku (glejte poglavje 4.9).

Bolniki, ki izpustijo 14 ali več zaporednih dni zdravljenja z zdravilom Esbriet, morajo terapijo ponovno začeti, tako da izvedejo dvotedenski režim titracije, dokler ne dosežejo priporočenega dnevnega odmerka.

Če je bilo zdravljenje prekinjeno manj kot 14 zaporednih dni, lahko bolnik nadaljuje z jemanjem predhodnega priporočenega dnevnega odmerka brez titracije.

Prilagoditve odmerka in drugi napotki za varno uporabo

Učinki na prebavila: Bolnike, ki so zaradi neželenih učinkov na prebavila preobčutljivi na zdravljenje, je treba opozoriti, naj zdravilo jemljejo skupaj s hrano. Če simptomi ne popustijo, se lahko odmerek pirfenidona zmanjša na 267 mg–534 mg dva do trikrat na dan skupaj s hrano, pri čemer naj se odmerek stopnjuje do priporočenega dnevnega odmerka, kakor dopušča preobčutljivost. Če simptomi ne izginejo, se lahko bolnikom naroči, naj za teden ali dva prekinejo zdravljenje, da simptomi izginejo.

Reakcija preobčutljivosti na svetlobo ali izpuščaj: Bolnike, ki imajo blago do zmerno reakcijo preobčutljivosti na svetlobo ali izpuščaj, je treba opozoriti, naj vsak dan uporabljajo kremo za sončenje in naj se izogibajo izpostavljanju soncu (glejte poglavje 4.4). Odmerek pirfenidona se lahko zmanjša na 801 mg vsak dan (267 mg trikrat na dan). Če izpuščaj po sedmih dneh ne izgine, je treba zdravljenje z zdravilom Esbriet za 15 dni prekiniti, nato pa odmerek postopoma ponovno povečati do priporočenega dnevnega odmerka, tako kot v obdobju stopnjevanja odmerka.

Bolnikom z močno reakcijo preobčutljivosti na svetlobo ali izpuščajem je treba naročiti, naj prekinejo z jemanjem odmerkov in poiščejo zdravniško pomoč (glejte poglavje 4.4). Ko izpuščaj izgine, se lahko zdravilo Esbriet ponovno uvede, odmerek pa se do priporočenega dnevnega odmerka stopnjuje po zdravnikovi presoji.

Delovanje jeter: Če se alanin- in/ali aspartat-aminotransferaza (ALT/AST) pomembno zvišata ne glede na to, ali se zviša tudi bilirubin, je treba prilagoditi odmerek pirfenidona ali pa prekiniti zdravljenje, kot določajo smernice, navedene v poglavju 4.4.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več, odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (npr. razreda A in B po lestvici Child-Pugh) odmerka ni treba prilagajati. Ker pa se koncentracije pirfenidona v plazmi pri nekaterih posameznikih z blago do zmerno okvaro jeter lahko zvišajo, je treba pri tej populaciji zdravilo Esbriet uporabljati previdno. Zdravljenje z zdravilom Esbriet se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ali končno odpovedjo jeter (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30–50 ml/min) je treba zdravilo Esbriet uporabljati previdno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali končno odpovedjo ledvic, pri kateri je potrebna dializa, se zdravljenje z zdravilom Esbriet ne sme izvajati (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Esbriet ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo idiopatske pljučne fibroze.

Način uporabe

Zdravilo Esbriet je za peroralno uporabo. Tablete je treba pogoltniti cele z vodo in skupaj s hrano, s čimer se zmanjša možnost navzee in omotice (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- angioedem zaradi pirfenidona v anamnezi (glejte poglavje 4.4),
- sočasna uporaba fluvoksamina (glejte poglavje 4.5),
- huda okvara ali končna odpoved jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.4),
- huda okvara ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali končna odpoved ledvic, pri kateri je potrebna dializa (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Delovanje jeter

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Esbriet, so poročali o zvišanju vrednosti ALT in AST na vrednost, večjo od trikratne zgornje meje normalnih vrednosti (Upper Limit of Normal, ULN). Redko so bile povezane s sočasnim skupnim zvišanjem bilirubina v serumu. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Esbriet je treba izvesti teste delovanja jeter (parametrov ALT, AST in bilirubina). Po začetku zdravljenja je treba te teste prvih 6 mesecev izvajati v mesečnih razmakih, nato pa vsake tri mesece (glejte poglavje 4.8). Če se vrednosti jetrnih aminotransferaz pomembno zvišajo, je treba prilagoditi odmerek zdravila Esbriet ali pa prekiniti zdravljenje, kot določajo spodnje smernice. Pri bolnikih s potrjenimi zvišanji vrednosti ALT, AST ali bilirubina med zdravljenjem bo treba odmerke morda prilagoditi tako, kot je opisano v nadaljevanju.

Priporočila v primeru zvišanja vrednosti ALT/AST

Če je po začetku zdravljenja z zdravilom Esbriet pri bolniku zaznano zvišanje vrednosti aminotransferaze na vrednost, večjo od trikratne zgornje meje normalnih vrednosti in manjšo ali enako petkratni zgornji meji normalnih vrednosti, je treba prekiniti jemanje zdravil z istim učinkom in izključiti druge vzroke, bolnika pa skrbno spremljati. Če je klinično primerno, je treba zmanjšati odmerek zdravila Esbriet ali pa prekiniti njegovo jemanje. Ko so testi delovanja jeter spet v okviru normalnih vrednosti, se lahko odmerek zdravila Esbriet začne ponovno stopnjevati do priporočenega dnevnega odmerka, kakor dopušča preobčutljivost.

Če je pri bolniku zaznano zvišanje vrednosti aminotransferaze na vrednost, manjšo ali enako petkratni zgornji meji normalnih vrednosti, ki ga spremljajo tudi simptomi ali hiperbilirubinemija, je treba jemanje zdravila Esbriet prekiniti, zdravila pa se ne sme ponovno uvesti.

Če je pri bolniku zaznano zvišanje vrednosti aminotransferaze na vrednost, večjo od petkratne zgornje meje normalnega razpona, je treba jemanje zdravila Esbriet prekiniti, zdravila pa se ne sme ponovno uvesti.

Okvara jeter

Pri osebah z zmerno okvaro jeter (npr. razred B po lestvici Child-Pugh), je bila izpostavljenost pirfenidonu večja za 60 %. Pri bolnikih s predhodno blago do zmerno okvaro jeter (npr. razred A in B po lestvici Child-Pugh), je treba zdravilo Esbriet uporabljati previdno, saj obstaja možnost povečane izpostavljenosti pirfenidonu. Med zdravljenjem bolnikov je potrebna posebna pozornost glede znakov toksičnih učinkov, zlasti če hkrati jemljejo znan zaviralec CYP1A2 (glejte poglavji 4.5 in 5.2). Zdravilo Esbriet ni bilo preučeno pri bolnikih s hudo okvaro jeter in se pri teh bolnikih ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Reakcija preobčutljivosti na svetlobo in izpuščaji

Med zdravljenjem z zdravilom Esbriet se je treba izogibati izpostavljanju neposredni sončni svetlobi (vključno z ultravijoličnimi svetilkami) ali pa ga kar najbolj zmanjšati. Bolnikom je treba naročiti, naj vsak dan uporabljajo kremo za sončenje, nosijo oblačila, ki ščitijo pred izpostavljenostjo soncu in se izogibajo drugim zdravilom, za katera je znano, da povzročajo preobčutljivost na svetlobo. Bolnikom je treba naročiti, naj o simptomih reakcije preobčutljivosti na svetlobo ali izpuščaja poročajo svojemu zdravniku. Hude reakcije preobčutljivosti na svetlobo so občasne. V primerih blage do hude reakcije preobčutljivosti na svetlobo ali izpuščaja bo morda treba prilagoditi odmerek ali pa začasno prekiniti zdravljenje (glejte poglavje 4.2).

Angioedem

V povezavi z uporabo zdravila Esbriet obstajajo v obdobju trženja zdravila poročila o angioedemu (nekatera resna), kot so oteklost obraza, ustnic in/ali jezika, ki so lahko povezana s težkim dihanjem ali sopenjem. Zato je treba pri bolnikih, pri katerih se po uporabi zdravila Esbriet pojavijo znaki ali simptomi angioedema, zdravljenje takoj prekiniti. Bolnike z angioedemom je treba obravnavati v skladu s standardno nego. Zdravila Esbriet se ne sme uporabljati pri bolnikih z angioedemom zaradi zdravila Esbriet v anamnezi (glejte poglavje 4.3).

Omotica

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Esbriet, so poročali o omotici. Bolniki morajo zato vedeti, kakšen je njihov odziv na to zdravilo, preden se začnejo ukvarjati z dejavnostmi, ki zahtevajo mentalno pozornost ali koordinacijo (glejte poglavje 4.7). V kliničnih študijah je večina bolnikov, ki so doživeli omotico, to doživela samo enkrat, najpogosteje pa so ti dogodki izginili po povprečno 22 dneh. Če omotica ne poneha ali postane močnejša, bo morda treba prilagoditi odmerek ali celo prekiniti jemanje zdravila Esbriet.

Utrujenost

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Esbriet, so poročali o utrujenosti. Bolniki morajo zato vedeti, kakšen je njihov odziv na to zdravilo, preden se začnejo ukvarjati z dejavnostmi, ki zahtevajo mentalno pozornost ali koordinacijo (glejte poglavje 4.7).

Izguba telesne mase

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Esbriet, so poročali o izgubi telesne mase (glejte poglavje 4.8). Zdravniki naj spremljajo bolnikovo telesno maso in ga po potrebi vzpodbujajo k povečanju vnosa kalorij, kadar je izguba telesne mase klinično pomembna.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Približno 70–80 % pirfenidona se presnavlja preko CYP1A2, medtem ko drugi izoencimi CYP, vključno s CYP2C9, 2C19, 2D6 in 2E1, k presnovi pirfenidona prispevajo manj.

Uživanje grenivkinega soka je povezano z zaviranjem CYP1A2 in se mu je treba med zdravljenjem s pirfenidonom izogibati.

Fluvoksamin in zaviralci CYP1A2

V študiji faze I je sočasna uporaba zdravila Esbriet in fluvoksamina (močnega zaviralca CYP1A2 z zaviralnim učinkom na druge izoencime CYP [CYP2C9, 2C19 in 2D6]) povzročila štirikratno povišanje izpostavljenosti pirfenidonu pri nekadilcih.

Zdravilo Esbriet je kontraindicirano pri bolnikih, ki sočasno uporabljajo fluvoksamin (glejte poglavje 4.3); jemanje fluvoksamina je treba opustiti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Esbriet, med zdravljenjem s tem zdravilom pa se mu je treba izogibati, saj zmanjšuje očistek pirfenidona. Med zdravljenjem s pirfenidonom se je treba izogibati drugim zdravljenjem, ki zavirajo CYP1A2 in enega ali več izoencimov CYP, ki so vključeni v presnovo pirfenidona (npr. CYP2C9, 2C19 in 2D6).

In vitro in *in vivo* ekstrapolacije kažejo, da imajo močni in selektivni zaviralci CYP1A2 (npr. enoksacin) potencial za povečanje izpostavljenosti pirfenidonu za približno 2 do 4-krat. Če se sočasni uporabi zdravila Esbriet ter močnega in selektivnega zaviralca CYP1A2 ni mogoče izogniti, je potrebno zmanjšati odmerek pirfenidona na 801 mg na dan (267 mg trikrat na dan). Bolnike je potrebno skrbno spremljati zaradi pojava neželenih učinkov, povezanih s terapijo z zdravilom Esbriet. Prekinite zdravljenje z zdravilom Esbriet, če je to potrebno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Sočasno dajanje zdravila Esbriet in 750 mg ciprofloksacina (zmernega inhibitorja CYP1A2) je povečalo izpostavljenost pirfenidonu za 81 %. Če se ciprofloksacinu v odmerku 750 mg dvakrat na

dan ni mogoče izogniti, je potrebno zmanjšati odmerek pirfenidona na 1602 mg na dan (534 mg trikrat na dan). Zdravilo Esbriet je treba ob uporabi ciprofloksacina v odmerkih 250 mg ali 500 mg enkrat ali dvakrat na dan uporabljati previdno.

Zdravilo Esbriet je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki se zdravijo z drugimi zmernimi zaviralci CYP1A2 (npr. amiodaronom, propafenonom).

Posebna previdnost je potrebna tudi, če se zaviralci CYP1A2 uporabljajo sočasno z močnimi zaviralci enega ali več drugih izoencimov, vključenih v presnovo pirfenidona, na primer CYP2C9 (npr. amiodaron, flukonazol), 2C19 (npr. kloramfenikol) in 2D6 (npr. fluoksetin, paroksetin).

Kajenje in induktorji CYP1A2

Študija faze I medsebojnega delovanja je ovrednotila učinek kajenja cigaret (induktorja CYP1A2) na farmakokinetiko pirfenidona. Izpostavljenost pirfenidonu je bila pri kadilcih enaka 50 % izpostavljenosti, ki so jo opazili pri nekadilcih. Kajenje lahko sproži tvorjenje jetrnih encimov in tako poveča očistek zdravila in zmanjša izpostavljenost. Med zdravljenjem z zdravilom Esbriet se je zaradi opažene povezave med kajenjem in možnostjo, da kajenje sproži CYP1A2, treba izogibati sočasni uporabi močnih induktorjev CYP1A2, vključno s kajenjem. Bolnike je treba vzpodbuditi, da pred zdravljenjem s pirfenidonom in med njim prenehajo uporabljati močne induktorje CYP1A2 in kaditi.

Če so induktorji CYP1A2 zmerni (npr. omeprazol), lahko sočasna uporaba teoretično povzroči znižanje koncentracij pirfenidona v plazmi.

Sočasna uporaba zdravil, ki delujejo kot močni induktorji CYP1A2 in drugih izoencimov CYP, vključenih v presnovo pirfenidona (npr. rifampicina), lahko pomembno zniža koncentracije pirfenidona v plazmi. Če je le mogoče, se je treba tem zdravilom izogibati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi zdravila Esbriet pri nosečnicah.

Pri živalih pride do prenosa pirfenidona in/ali njegovih presnovkov prek placente, zato obstaja možnost kopičenja pirfenidona in/ali njegovih presnovkov v plodovnici.

Pri podganah se je pri velikih odmerkih (≥ 1000 mg/kg/dan) čas brejosti podaljšal, sposobnost ploda za preživetje pa zmanjšala.

Kot varnostni ukrep je priporočljivo izogibanje zdravilu Esbriet med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se pirfenidon oz. njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Farmakokinetični podatki, ki so na voljo pri živalih, kažejo izločanje pirfenidona in/ali njegovih presnovkov v mleku, zato obstaja možnost kopičenja pirfenidona in/ali njegovih presnovkov v mleku (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega otroka ni možno izključiti.

Pri odločitvi o prekinitvi dojenja ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom Esbriet je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom Esbriet za mater.

Plodnost

V predkliničnih študijah niso opazili nobenih neželenih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Esbriet lahko povzroči omotico in utrujenost, ki imata lahko zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, zato morajo biti bolniki v primeru teh simptomov previdni, če vozijo ali upravljajo stroje.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Med izkušnjami kliničnih študij z zdravilom Esbriet pri odmerku 2403 mg/dan v primerjavi s placebom so kot o neželenih učinkih najpogosteje poročali o slabosti (32,4 % v primerjavi s 12,2 %), izpuščaju (26,2 % v primerjavi s 7,7 %), driski (18,8 % v primerjavi s 14,4 %), utrujenosti (18,5 % v primerjavi s 10,4 %), dispepsiji (16,1 % v primerjavi s 5,0 %), anoreksiji (11,4 % v primerjavi s 3,5 %), glavobolu (10,1 % v primerjavi s 7,7 %), in reakciji preobčutljivosti na svetlobo (9,3 % v primerjavi s 1,1 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Varnost zdravila Esbriet je bila ovrednotena v kliničnih študijah, ki so vključevale 1650 prostovoljcev in bolnikov. V odprtih študijah so preučevali več kot 170 bolnikov več kot pet let, nekatere tudi do 10 let.

V preglednici 1 so prikazani neželeni učinki, ki so bili v združenih podatkih iz treh ključnih študij faze III poročani s pogostnostjo $\geq 2\%$ pri 623 bolnikih, ki so prejeli zdravilo Esbriet v priporočenem odmerku 2403 mg/dan. Neželeni učinki iz izkušenj v obdobju trženja so prav tako navedeni v preglednici 1. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih, znotraj vsake od razvrstitev pogostnosti [Zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)] pa so navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Neželeni učinki po organskih sistemih in pogostnosti MedDRA	
Infekcijske in parazitske bolezni	
Pogosti	okužbe zgornjih dihal, okužbe sečil
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Redki	agranulocitoza ¹
Bolezni imunskega sistema	
Občasni	angioedem ¹
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti	anoreksija
Pogosti	zmanjšanje telesne mase, zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	
Pogosti	nespečnost
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	glavobol
Pogosti	omotica, zaspanost, disgevizija, letargičnost
Žilne bolezni	
Pogosti	vročinski oblivi
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Pogosti	dispneja, kašelj, produktivni kašelj
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	dispepsija, navzea, driska
Pogosti	gastroezofagealna refluksna bolezen, bruhanje, napetost trebušne stene, nelagodje v trebuhu, bolečine v trebuhu, bolečina v zgornjem delu trebuha, nelagodje v želodcu, gastritis, zaprtje, vetrovi
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti	zvišana vrednost ALT, zvišana vrednost AST, zvišana vrednost gama-glutamil-transferaze
Redki	zvišana skupna vrednost bilirubina v serumu v kombinaciji z zvišanima vrednostma ALT in AST ¹
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti	reakcija preobčutljivosti na svetlobo, izpuščaj
Pogosti	srbečica, eritem, suha koža, eritematozni izpuščaj, makularni izpuščaj, srbeči izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Pogosti	mialgija, artralgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti	utrujenost
Pogosti	astenija, bolečine v prsnem košu, ki niso povezane s srcem
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
Pogosti	opekline zaradi sonca

1. Opredeljeno med spremljanjem v obdobju trženja

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Kliničnih izkušenj s prevelikim odmerjanjem je malo. Zdravi odrasli prostovoljci so v 12-dnevnem obdobju stopnjevanja odmerka prejeli več odmerkov pirfenidona dnevno, pri čemer je celotni odmerek znašal 4806 mg/dan v obliki šestih 267-miligramskih kapsul trikrat na dan. Neželeni učinki so bili blagi, prehodni in skladni z najpogosteje navedenimi neželenimi učinki pirfenidona.

Ob sumu na preveliko odmerjanje je treba nuditi podporno zdravstveno nego, ki mora vključevati tudi spremljanje življenjskih znakov in skrbno spremljanje kliničnega stanja bolnika.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Imunosupresivi, drugi imunosupresivi, oznaka ATC: L04AX05.

Mehanizem delovanja pirfenidona še ni bil popolnoma ugotovljen. Vendar razpoložljivi podatki kažejo, da pirfenidon izraža protifibrotične in protivnetne lastnosti v različnih sistemih *in vitro* in živalskih modelih pljučne fibroze (fibroze, povzročene z bleomicinom in presadkom).

Idiopatska pljučna fibroza je kronična fibrotična in vnetna pljučna bolezen, na katero vplivata sinteza in sproščanje pro-vnetnih citokinov, vključno z dejavnikom tumorske nekroze alfa (TNF- α) in interleukinom-1-beta (IL-1 β). Dokazano je, da pirfenidon zmanjšuje kopičenje vnetnih celic, nastalih kot odgovor na različne stimulse.

Pirfenidon zmanjšuje proliferacijo fibroblastov, tvorjenje s fibrozo povezanih beljakovin in citokinov ter povečano biosintezo in nastajanje ekstracelularnega prostora, ki sta odziv na rastne dejavnike citokinov, na primer na transformirajoči rastni dejavnik beta (TGF- β) in trombocitni rastni dejavnik (PDGF).

Klinična učinkovitost

Klinično učinkovitost zdravila Esbriet pri bolnikih z idiopatsko pljučno fibrozo so preučevali v štirih multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih in s placebom nadzorovanih študijah faze III. Tri od študij faze III (PIPF-004, PIPF-006 in PIPF-016) so bile mednarodne, eno (SP3) pa so izvedli na Japonskem.

V študijah PIPF-004 in PIPF-006 so primerjali zdravljenje z zdravilom Esbriet v odmerku 2403 mg/dan s placebom. Študiji sta bili z nekaj izjemami, na primer s skupino, ki je v študiji PIPF-004 dobivala srednje velik odmerek (1197 mg/dan), po zasnovi skoraj identični. V obeh se je zdravilo dajalo trikrat na dan najmanj 72 tednov. Primarni cilj obeh študij je bila sprememba v 72. tednu glede na izhodiščno vrednost v odstotkih predvidene forsirane vitalne kapacitete (FVC).

V študiji PIPF-004 je bil pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Esbriet ($n = 174$), padec v odstotkih predvidene forsirane vitalne kapacitete glede na izhodiščno vrednost v 72. tednu pomembno zmanjšan v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo ($n = 174$, $p = 0,001$, rang ANCOVA). Zdravljenje z zdravilom Esbriet je tudi pomembno zmanjšalo padec v odstotkih predvidene forsirane vitalne kapacitete v 24. tednu ($p = 0,014$), 36. tednu ($p < 0,001$), 48. tednu ($p < 0,001$) in 60. tednu ($p < 0,001$) glede na izhodiščno vrednost. V 72. tednu so padec v odstotkih predvidene forsirane vitalne kapacitete glede na izhodiščno vrednost $\geq 10\%$ (prag, ki kaže tveganje umrljivosti pri idiopatski pljučni fibrozi) opazili pri 20 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Esbriet, v primerjavi s 35 % pri tistih, ki so prejeli placebo (preglednica 2).

Preglednica 2 Kategorična ocena sprememb do 72. tedna glede na izhodiščno vrednost v odstotkih predvidene forsirane vitalne kapacitete v študiji PIPF-004		
	Pirfenidon 2403 mg/dan (n = 174)	Placebo (n = 174)
Zmanjšanje za ≥ 10 % ali smrt ali presaditev pljuč	35 (20 %)	60 (34 %)
Zmanjšanje za manj kot 10 %	97 (56 %)	90 (52 %)
Ni zmanjšanja (sprememba forsirane vitalne kapacitete > 0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)

Čeprav med bolniki, ki so prejeli zdravilo Esbriet, in tistimi, ki so prejeli placebo, ni bilo razlik pri spremembi od izhodiščne vrednosti do 72. tedna glede prehojene razdalje v šestminutnem testu hoje (6MWT) s predhodno določenim rangom ANCOVA, se je v *ad hoc* analizi pri 37 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Esbriet, pri šestminutnem testu hoje pokazal padec razdalje ≥ 50 m v primerjavi s 47 % tistih, ki so prejeli placebo v študiji PIPF-004.

V študiji PIPF-006 zdravljenje z zdravilom Esbriet (n = 171) ni zmanjšalo padca odstotka predvidene forsirane vitalne kapacitete v 72. tednu glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s placebom (n = 173, p = 0,501). Vendar pa je zdravljenje z zdravilom Esbriet zmanjšalo padec v odstotkih predvidene forsirane vitalne kapacitete v 24. tednu (p < 0,001), 36. tednu (p = 0,011) in 48. tednu (p = 0,005) glede na izhodiščno vrednost. V 72. tednu je bil zaznan padec v odstotkih predvidene forsirane vitalne kapacitete ≥ 10 % pri 23 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Esbriet, in pri 27 % tistih, ki so prejeli placebo (preglednica 3).

Preglednica 3 Kategorična ocena sprememb do 72. tedna glede na izhodiščno vrednost v odstotkih predvidene forsirane vitalne kapacitete v študiji PIPF-006		
	Pirfenidon 2403 mg/dan (n = 171)	Placebo (n = 173)
Zmanjšanje za ≥ 10 % ali smrt ali presaditev pljuč	39 (23 %)	46 (27 %)
Zmanjšanje za manj kot 10 %	88 (52 %)	89 (51 %)
Ni zmanjšanja (sprememba forsirane vitalne kapacitete > 0 %)	44 (26 %)	38 (22 %)

V študiji PIPF-006 je bil padec razdalje pri šestminutnem testu hoje v 72. tednu glede na izhodiščno vrednost pomembno zmanjšan v primerjavi s placebom (p < 0,001, rang ANCOVA). Poleg tega se je v *ad hoc* analizi v študiji PIPF-006 razdalja pri šestminutnem testu hoje pri 33 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Esbriet, zmanjšala za ≥ 50 m v primerjavi s 47 % tistih, ki so prejeli placebo.

V združeni analizi preživetja je bila v študijah PIPF-004 in PIPF-006 stopnja umrljivosti v skupini, ki je prejela zdravilo Esbriet v odmerku 2403 mg/dan, enaka 7,8 %, pri tisti s placebom pa 9,8 % (HR 0,77 [95-odstotni interval zaupanja, 0,47–1,28]).

V študiji PIPF-016 so primerjali zdravljenje z zdravilom Esbriet 2403 mg/dan s placebom. Zdravilo so dajali trikrat na dan 52 tednov. Primarni cilj je bila sprememba v 52. tednu glede na izhodiščno vrednost v odstotkih predvidene forsirane vitalne kapacitete. Od skupaj 555 bolnikov je bila mediana predvidene forsirane vitalne kapacitete 68 % (razpon: 48–91 %) in difuzijska kapaciteta za CO (DL_{CO}, - carbon monoxide diffusing capacity) 42 % (razpon: 27–170 %). Dva odstotka bolnikov je imelo ob izhodišču odstotek predvidene FVC pod 50 %, 21 % bolnikov pa je imelo odstotek predvidene in difuzijske kapacitete za CO pod 35 %.

V študiji PIPF-016 je bil pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Esbriet (n = 278), padec v odstotkih predvidene forsirane vitalne kapacitete glede na izhodiščno vrednost v 52. tednu zdravljenja

pomembno zmanjšani v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (n = 277; p < 0,000001, rang ANCOVA). Zdravljenje z zdravilom Esbriet je tudi pomembno zmanjšalo padec v odstotkih predvidene forsirane vitalne kapacitete v 13. tednu (p < 0,000001), 26. tednu (p < 0,000001) in 39. tednu (p = 0,000002) glede na izhodiščno vrednost. V 52. tednu so padec v odstotkih predvidene forsirane vitalne kapacitete glede na izhodiščno vrednost $\geq 10\%$ ali smrt opazili pri 17 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Esbriet, v primerjavi z 32 % pri tistih, ki so prejeli placebo (preglednica 4).

Preglednica 4 Kategorična ocena sprememb do 52. tedna glede na izhodiščno vrednost v odstotkih predvidene forsirane vitalne kapacitete v študiji PIPF-016		
	Pirfenidon 2403 mg/dan (n = 278)	Placebo (n = 277)
Zmanjšanje za $\geq 10\%$ ali smrt	46 (17 %)	88 (32 %)
Zmanjšanje za manj kot 10 %	169 (61 %)	162 (58 %)
Ni zmanjšanja (sprememba forsirane vitalne kapacitete > 0 %)	63 (23 %)	27 (10 %)

V študiji PIPF-016 se je razdalja, prehojena v šestminutnem testu hoje v 52. tednu, glede na izhodiščno vrednost značilno manj zmanjšala pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Esbriet, v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo (p = 0,036, rang ANCOVA); pri 26 % bolnikov, ki so dobivali zdravilo Esbriet, se je razdalja v šestminutnem testu hoje zmanjšala za ≥ 50 m v primerjavi s 36 % bolnikov, ki so dobivali placebo.

V vnaprej določeni združeni analizi študij PIPF-016, PIPF-004 in PIPF-006 je bila v 12. mesecu smrtnost zaradi vseh razlogov značilno manjša v skupini, ki je dobivala zdravilo Esbriet 2403 mg/dan (3,5 %, 22 od 623 bolnikov), v primerjavi s skupino, ki je dobivala placebo (6,7 %, 42 od 624 bolnikov), kar je povzročilo 48-odstotno zmanjšanje tveganja smrtnosti zaradi vseh razlogov v prvih 12 mesecih (HR 0,52 [95-odstotni interval zaupanja, 0,31–0,87], p = 0,0107, test log-rang).

Študija (SP3), ki je vključevala japonske bolnike, je primerjala pirfenidon v odmerku 1800 mg/dan (kar je v okviru normalizirane porazdelitve telesne mase primerljivo z odmerkom 2403 mg/dan pri populacijah ZDA in Evrope, ki sta jih vključevali študiji PIPF-004/006) s placebom (n = 110 oz. n = 109). Zdravljenje s pirfenidonom je pomembno zmanjšalo povprečni padec vitalne kapacitete (VC) v 52. tednu (primarni cilj) v primerjavi s placebom ($-0,09 \pm 0,02$ l v primerjavi z $-0,16 \pm 0,02$ l, p = 0,042).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Esbriet za vse podskupine pediatrične populacije za idiopatsko pljučno fibrozo. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Z jemanjem zdravila Esbriet v obliki kapsul skupaj s hrano se zelo zmanjša vrednost C_{max} (za 50 %), učinek na vrednost AUC pa je manjši, kot če je zaužit na prazen želodec. Po peroralnem dajanju enkratnega 801-miligramskega odmerka zdravim starejšim odraslim prostovoljcem (50–66 let) na poln želodec se je absorpcija pirfenidona upočasnila, vrednost AUC na poln želodec pa je bila približno 80–85 % vrednosti AUC, opažene pri jemanju na prazen želodec. Bioekvivalenca je bila dokazana na tešče, primerjali pa so 801-mg tableto s tremi 267-mg kapsulami. Na poln želodec so bile za 801-mg tableto v primerjavi s kapsulami na podlagi meritev AUC bioekvivalenčne zahteve izpolnjene, medtem ko so 90-% intervali zaupanja za C_{max} (108,26-125,60 %) nekoliko presegli zgornjo standardno bioekvivalenčno mejo (90-% IZ: 80,00-125,00 %). Učinek hrane na AUC pirfenidona po peroralnem vnosu je bil med oblikama tablet in kapsul enakovreden. Jemanje obeh farmacevtskih oblik s hrano je v primerjavi z jemanjem na tešče zmanjšalo C_{max} pirfenidona; tableta

zdravila Esbriet je zmanjšala C_{max} nekoliko manj (za 40 %) kot kapsule zdravila Esbriet (za 50 %). Pri osebah, ki so imele poln želodec, je bila v primerjavi s skupino, ki je bila tešča, pojavnost neželenih učinkov (slabosti in omotice) manjša. Zato je priporočljivo, da se zdravilo Esbriet jemlje s hrano, saj to zmanjša pojavnost slabosti in omotice.

Absolutna biološka uporabnost pirfenidona pri ljudeh ni bila ugotovljena.

Porazdelitev

Pirfenidon se veže na beljakovine človeške plazme, predvsem na serumski albumin. Skupna povprečna vezava je znašala od 50 % do 58 % pri koncentracijah, kakršne so opazovali v kliničnih študijah (od 1 do 100 µg/ml). Navidezni srednji volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja po peroralni uporabi je približno 70 l, kar kaže, da je porazdelitev pirfenidona v tkivih zmerna.

Biotransformacija

Okoli 70–80 % pirfenidona se presnavlja preko CYP1A2, medtem ko drugi izoencimi CYP, vključno s CYP2C9, 2C19, 2D6 in 2E1, k presnovi pirfenidona prispevajo manj. Podatki *in vitro* kažejo na določeno farmakološko pomembno aktivnost glavnega presnovka (5-karboksi-pirfenidona) pri koncentracijah, ki presega največje plazemske koncentracije pri bolnikih z idiopatsko pljučno fibrozo. To lahko postane klinično pomembno pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic, kjer se izpostavljenost 5-karboksi-pirfenidonu v plazmi poveča.

Izločanje

Kaže, da je peroralni očistek pirfenidona zmerno saturabilen. V študiji z več različnimi odmerki pri zdravih starejših odraslih, pri katerih so uporabljeni odmerki znašali od 267 mg do 1335 mg trikrat na dan, se je srednja vrednost očistka pri odmerkih, večjih od 801 mg trikrat na dan, znižala za približno 25 %. Po uporabi enega odmerka pirfenidona pri zdravih starejših odraslih je bila navidezna povprečna končna eliminacijska razpolovna doba približno 2,4 ure. Približno 80 % peroralno zaužitega odmerka pirfenidona se odstrani s sečem v 24 urah od odmerjanja. Večina pirfenidona se izloči kot presnovek 5-karboksi-pirfenidona (> 95 % izločenega), manj kot 1 % pirfenidona v seču pa se izloči nespremenjeno.

Posebne skupine

Okvara jeter

Narejena je bila primerjava farmakokinetike pirfenidona in presnovka 5-karboksi-pirfenidona pri osebah z zmerno okvaro jeter (razred B po lestvici Child-Pugh) in pri osebah z normalnim delovanjem jeter. Rezultati so pokazali, da se je pri bolnikih z zmerno okvaro jeter po enem odmerku pirfenidona, ki je znašal 801 mg (3 kapsule po 267 mg), izpostavljenost pirfenidonu povprečno zvišala za 60 %. Pirfenidon je treba pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter uporabljati previdno, med njihovim zdravljenjem pa je potrebna posebna pozornost glede znakov toksičnih učinkov, zlasti če hkrati jemljejo znan zaviralec CYP1A2 (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Zdravilo Esbriet je kontraindicirano pri hudi okvari ali končni odpovedi jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic ni bilo opaženih klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki pirfenidona v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic. Izhodiščna spojina se v glavnem presnovi v 5-karboksi-pirfenidon. Srednja vrednost (SD) AUC_{0-∞} 5-karboksi-pirfenidona je bila značilno večja v skupinah z zmerno (100 (26,3) mg•h/l; p = 0,009) in hudo (168 (67,4) mg•h/l; p < 0,0001) okvaro ledvic kot v skupini z normalnim delovanjem ledvic (28,7 (4,99) mg•h/l).

Okvara ledvic (skupine)	Statistika	AUC _{0-∞} (mg•h/l)	
		Pirfenidon	5-karboksi-pirfenidon
Normalno n=6	srednja vrednost (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	mediana (25.–75.)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Blago n=6	srednja vrednost (SD)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	mediana (25.–75.)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Zmerno n=6	srednja vrednost (SD)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	mediana (25.–75.)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Hudo n=6	srednja vrednost (SD)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	mediana (25.–75.)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

AUC_{0-∞} = površina pod krivuljo koncentracija-čas od časa nič do neskončnosti

^a p-vrednost glede na Normalno = 1,00 (parna primerjava po Bonferoniju)

^b p-vrednost glede na Normalno = 0,009 (parna primerjava po Bonferoniju)

^c p-vrednost glede na Normalno < 0,0001 (parna primerjava po Bonferoniju)

Izpostavljenost 5-karboksi-pirfenidonu se pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic poveča 3,5-krat ali več. Klinično pomembne farmakodinamične aktivnosti presnovka pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic ni mogoče izključiti. Pri bolnikih z blago okvaro ledvic, ki prejemajo pirfenidon, odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je treba pirfenidon uporabljati previdno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali končno odpovedjo ledvic, pri kateri je potrebna dializa, je uporaba pirfenidona kontraindicirana (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Analiza populacijske farmakokinetike iz štirih študij z zdravimi osebami ali osebami z okvarjenim delovanjem ledvic in iz ene študije z bolniki, ki so imeli idiopatsko pljučno fibrozo, ni pokazala klinično pomembnega vpliva starosti, spola ali telesne velikosti na farmakokinetiko pirfenidona.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V raziskavah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so pri miših, podganah in psih opazili povečanje jeter, ki ga je pogosto spremljala centrolobularna hipertrofija jeter. Po prekinutvi zdravljenja so opazili reverzibilnost. V študijah kancerogenosti pri podganah in miših so opazili povečano pojavnost tumorjev na jetrih. Ti izsledki v zvezi z jetri se skladajo z indukcijo jetrnih mikrosomskih encimov, česar pa pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Esbriet, niso opazili. Ti izsledki se ne štejejo kot pomembni za ljudi.

Pri samicah podgan, ki so dobivale 1500 mg/kg/dan, kar je 37-kratnik odmerka 2403 mg/dan pri ljudeh, je bilo opaženo statistično pomembno povečanje števila tumorjev na maternici. Rezultati študij delovanja kažejo, da je pojavnost tumorjev na maternici verjetno povezana s kroničnim neravnovesjem spolnih hormonov, ki ga prenaša dopamin in pri podganah vključuje za to živalsko vrsto specifičen mehanizem endokrinega sistema, ki ga pri ljudeh ni.

Reproduktivne toksikološke raziskave so dokazale, da pri podganah ni neželenih učinkov na plodnost samcev in samic ali postnatalni razvoj mladičev, prav tako pa ni dokazov za teratogenost pri podganah (1000 mg/kg/dan) ali kuncih (300 mg/kg/dan). Pri živalih pride do prenosa pirfenidona in/ali njegovih presnovkov prek placente, zato obstaja možnost kopičenja pirfenidona in/ali njegovih presnovkov v plodovnici. Pri velikih odmerkih (≥ 450 mg/kg/dan) se je pri podganah cikel estrusa podaljšal, nepravilnih ciklov pa je bilo več. Pri velikih odmerkih (≥ 1000 mg/kg/dan) se je pri podganah čas brejosti podaljšal, sposobnost ploda za preživetje pa zmanjšala. Študije doječih podgan kažejo, da se pirfenidon in/ali njegovi presnovki izločajo v mleko in da se lahko pirfenidon in/ali njegovi presnovki kopičijo v mleku.

Pri standardni seriji testov pirfenidon ni pokazal mutagene ali genotoksične aktivnosti in ob preskusu pod ultravijolično svetlobo ni bil mutagen. Pri preskušanju pod ultravijolično svetlobo je bil pirfenidon pozitiven pri testu foto-klastogenosti v pljučnih celicah kitajskega hrčka.

Pri budrah sta bila po peroralnem zaužitju pirfenidona in po izpostavljenosti svetlobi UVA/UVB opažena fototoksičnost in draženje. Z uporabo kreme za sončenje se je resnost lezij zmanjšala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
providon K30
koloidni brezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Filmska obloga

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec
267-mg tableta
rumeni železov oksid (E172)
534-mg tableta
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
801-mg tableta
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno zaporko, ki je ni mogoče odpreti brez vidnih znakov odpiranja.

Velikosti pakiranja

267-mg filmsko obložene tablete

1 plastenka z 21 filmsko obloženimi tabletami
2 plastenki, od katerih vsaka vsebuje 21 filmsko obloženih tablet (skupno 42 filmsko obloženih tablet)
1 plastenka z 42 filmsko obloženimi tabletami
1 plastenka z 90 filmsko obloženimi tabletami
2 plastenki, od katerih vsaka vsebuje 90 filmsko obloženih tablet (skupno 180 filmsko obloženih tablet)
1 plastenka s 180 filmsko obloženimi tabletami

534-mg filmsko obložene tablete

1 platenka z 21 filmsko obloženimi tabletami

1 platenka z 90 filmsko obloženimi tabletami

801-mg filmsko obložene tablete

1 platenka z 90 filmsko obloženimi tabletami

Pretisni omoti iz PVC/Aclar (PCTFE) aluminijaste folije

Velikosti pakiranj

267-mg filmsko obložene tablete

1 pretisni omot z 21 filmsko obloženimi tabletami (skupno 21)

2 pretisna omota, od katerih vsak vsebuje 21 filmsko obloženih tablet (skupno 42)

4 pretisni omoti, od katerih vsak vsebuje 21 filmsko obloženih tablet (skupno 84)

8 pretisnih omotov, od katerih vsak vsebuje 21 filmsko obloženih tablet (skupno 168)

Pakiranje za dvotedenski začetek zdravljenja: skupno pakiranje, ki vsebuje 63 (1 pakiranje z 1 pretisnim omotom po 21 in 1 pakiranje z 2 pretisnima omotoma po 21) filmsko obloženih tablet

Nadaljevalno pakiranje: skupno pakiranje, ki vsebuje 252 (3 pakiranja, od katerih vsako vsebuje 4 pretisne omote po 21) filmsko obloženih tablet

801-mg filmsko obložene tablete

4 pretisni omoti, od katerih vsak vsebuje 21 filmsko obloženih tablet (skupno 84)

Nadaljevalno pakiranje: skupno pakiranje, ki vsebuje 252 (3 pakiranja, od katerih vsako vsebuje 4 pretisne omote po 21) filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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 PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. februar 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 8. september 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev) zdravila, odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Preden da zdravilo v promet, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotoviti, da vsi zdravniki, ki bodo predpisovali zdravilo Esbriet, prejmejo gradivo z informacijami za zdravnike, ki vsebuje:

- informacije o zdravilu (povzetek glavnih značilnosti zdravila)
- informacije za zdravnike (kontrolni sezname za zagotavljanje varnosti)
- informacije za bolnike (navodilo za uporabo)

Kontrolni seznam za zagotavljanje varne uporabe zdravila Esbriet mora vsebovati naslednje ključne elemente v zvezi z delovanjem jeter in preobčutljivostjo na svetlobo:

Delovanje jeter

- Zdravilo Esbriet je kontraindicirano za bolnike s hudo okvaro ali končno odpovedjo jeter.
- Med zdravljenjem z zdravilom Esbriet se lahko poveča raven transaminaz v serumu.
- Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Esbriet je treba preveriti delovanje jeter in ga nato redno spremljati.
- Bolnike, pri katerih se je pojavilo povišanje jetrnih encimov, je treba pozorno spremljati in po potrebi prilagoditi odmerek ali prekiniti zdravljenje.

Preobčutljivost na svetlobo

- Bolnike je treba obvestiti, da se pri jemanju zdravila Esbriet lahko pojavljajo reakcije preobčutljivosti na svetlobo in da je treba izvesti ustrezne zaščitne ukrepe.
- Bolnikom je treba svetovati, da se izogibajo izpostavljenosti neposredni sončni svetlobi ali jo zmanjšajo (vključno z ultravijoličnimi svetilkami).
- Bolnikom je treba naročiti, naj vsak dan uporabljajo kremo za sončenje, nosijo oblačila, ki ščitijo pred izpostavljenostjo soncu, in se izogibajo drugim zdravilom, za katera je znano, da povzročajo preobčutljivost na svetlobo.

Informacije za zdravnike naj spodbudijo zdravnike, ki predpisujejo zdravilo, da bodo poročali o resnih neželenih učinkih in klinično pomembnih neželenih učinkih posebnega pomena, kar vključuje:

- reakcije preobčutljivosti na svetlobo in kožne izpuščaje
- nenormalne rezultate testov delovanja jeter
- katerekoli druge klinično pomembne neželene učinke po presoji zdravnika, ki predpiše zdravilo

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA – PLASTENKA 250 ml****1. IME ZDRAVILA**

Esbriet 267 mg trde kapsule

pirfenidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 267 mg pirfenidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

270 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILAPred uporabo preberite priloženo navodilo
peroralna uporaba**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/667/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Esbriet

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA – PAKIRANJE ZA DVOTEDENSKI ZAČETEK ZDRAVLJENJA (SESTAVLJAJO GA 7 X 3 KAPSULE IN 7 X 6 KAPSUL)

1. IME ZDRAVILA

Esbriet 267 mg trde kapsule

pirfenidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 267 mg pirfenidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

začetno pakiranje

Pakiranje za dvotedenski začetek zdravljenja (63 kapsul):

1. teden – 21 kapsul (7 pretisnih omotov s po 3 kapsulami)
2. teden – 42 kapsul (7 pretisnih omotov s po 6 kapsulami)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/667/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Esbriet

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA – PAKIRANJE ZA ŠTIRITEDENSKO VZDRŽEVALNO ZDRAVLJENJE, KI VSEBUJE 252 KAPSUL (SESTAVLJA GA 14 X 18 KAPSUL)

1. IME ZDRAVILA

Esbriet 267 mg trde kapsule

pirfenidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 267 mg pirfenidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

Pakiranje za štiritedensko zdravljenje z 252 kapsulami

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/667/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Esbriet

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA STIČNI OVOJNINI

NALEPKA –PLASTENKA 250 ml

1. IME ZDRAVILA

Esbriet 267 mg trde kapsule

pirfenidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 267 mg pirfenidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

270 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/667/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MRAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

**PRETISNI OMOTI – PAKIRANJE ZA DVOTEDENSKI ZAČETEK ZDRAVLJENJA
(SESTAVLJAJO GA 7 X 3 KAPSULE IN 7 X 6 KAPSUL)**

1. IME ZDRAVILA

Esbriet 267 mg trde kapsule

pirfenidon

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Roche Registration GmbH.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

1. teden, 2. teden



PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

**PRETISNI OMOTI – PAKIRANJE ZA ŠTIRITEDENSKO ZDRAVLJENJE Z
252 KAPSULAMI**

1. IME ZDRAVILA

Esbriet 267 mg trde kapsule

pirfenidon

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Roche Registration GmbH.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI



PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Esbriet 267 mg filmsko obložene tablete

pirfenidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 267 mg pirfenidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

21 tablet

42 tablet

90 tablet

180 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

esbriet 267 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Esbriet 534 mg filmsko obložene tablete

pirfenidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 534 mg pirfenidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

21 tablet

90 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILAPred uporabo preberite priloženo navodilo
peroralna uporaba**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

esbriet 534 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Esbriet 801 mg filmsko obložene tablete
pirfenidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 801 mg pirfenidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

90 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/667/011 90 tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

esbriet 801 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA - filmsko obložene tablete v pretisnih omotih****1. IME ZDRAVILA**

Esbriet 267 mg filmsko obložene tablete

pirfenidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 267 mg pirfenidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

1 pretisni omot z 21 filmsko obloženimi tabletami (skupno 21)

2 pretisna omota, od katerih vsak vsebuje 21 filmsko obloženih tablet (skupno 42)

4 pretisni omoti, od katerih vsak vsebuje 21 filmsko obloženih tablet (skupno 84)

8 pretisnih omotov, od katerih vsak vsebuje 21 filmsko obloženih tablet (skupno 168)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

esbriet 267 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA - filmsko obložene tablete v pretisnih omotih v skupnem pakiranju s 63 tabletami – (VKLJUČNO Z MODRIM OKENCEM)

1. IME ZDRAVILA

Esbriet 267 mg filmsko obložene tablete

pirfenidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 267 mg pirfenidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

skupno pakiranje, ki vsebuje 63 (1 pakiranje z 1 pretisnim omotom po 21 in 1 pakiranje z 2 pretisnima omotoma po 21) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

esbriet 267 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA - filmsko obložene tablete v pretisnih omotih v skupnem pakiranju z 252 tabletami – (VKLJUČNO Z MODRIM OKENCEM)

1. IME ZDRAVILA

Esbriet 267 mg filmsko obložene tablete

pirfenidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 267 mg pirfenidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

skupno pakiranje, ki vsebuje 252 (3 pakiranja, od katerih vsako vsebuje 4 pretisne omote po 21) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/667/017 252 tablet (3 × 84)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

esbriet 267 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA - filmsko obložene tablete v pretisnih omotih****1. IME ZDRAVILA**

Esbriet 801 mg filmsko obložene tablete

pirfenidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 801 mg pirfenidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

4 pretisni omoti, od katerih vsak vsebuje 21 filmsko obloženih tablet (skupno 84)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILAPred uporabo preberite priloženo navodilo
peroralna uporaba**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/667/018 84 tablet (4 × 21)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

esbriet 801 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA – filmsko obložene tablete v pretisnih omotih v skupnem pakiranju z 252 tabletami – (VKLJUČNO Z MODRIM OKENCEM)

1. IME ZDRAVILA

Esbriet 801 mg filmsko obložene tablete

pirfenidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 801 mg pirfenidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

skupno pakiranje, ki vsebuje 252 (3 pakiranja, od katerih vsako vsebuje 4 pretisne omote po 21) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/667/019 252 tablet (3 × 84)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

esbriet 801 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

NALEPKA – VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ MODREGA OKENCA)

1. IME ZDRAVILA

Esbriet 267 mg filmsko obložene tablete

pirfenidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 267 mg pirfenidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

21 filmsko obloženih tablet

Sestavnih delov skupnega pakiranja ni mogoče prodajati posebej.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

esbriet 267 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

NALEPKA – VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ MODREGA OKENCA)

1. IME ZDRAVILA

Esbriet 267 mg filmsko obložene tablete

pirfenidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 267 mg pirfenidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

42 filmsko obloženih tablet

Sestavnih delov skupnega pakiranja ni mogoče prodajati posebej

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

esbriet 267 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**NALEPKA – VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ MODREGA OKENCA)****1. IME ZDRAVILA**

Esbriet 267 mg filmsko obložene tablete

pirfenidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 267 mg pirfenidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

84 filmsko obloženih tablet

Sestavnih delov skupnega pakiranja ni mogoče prodajati posebej

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/667/017 252 tablet (3 × 84)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

esbriet 267 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

NALEPKA – VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ MODREGA OKENCA)

1. IME ZDRAVILA

Esbriet 801 mg filmsko obložene tablete

pirfenidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 801 mg pirfenidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

84 filmsko obloženih tablet

Sestavnih delov skupnega pakiranja ni mogoče prodajati posebej

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/667/019 252 tablet (3 × 84)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

esbriet 801 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA STIČNI OVOJNINI

NALEPKA – PLASTENKA 70 ml

1. IME ZDRAVILA

Esbriet 267 mg filmsko obložene tablete

pirfenidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 267 mg pirfenidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

21 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Roche Registration GmbH

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/667/005

EU/1/11/667/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA STIČNI OVOJNINI

NALEPKA – PLASTENKA 70 ml

1. IME ZDRAVILA

Esbriet 267 mg filmsko obložene tablete

pirfenidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 267 mg pirfenidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

42 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Roche Registration GmbH

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/667/020

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA STIČNI OVOJNINI

NALEPKA – PLASTENKA 200 ml

1. IME ZDRAVILA

Esbriet 267 mg filmsko obložene tablete

pirfenidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 267 mg pirfenidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

90 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Roche Registration GmbH

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/667/007

EU/1/11/667/008

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA STIČNI OVOJNINI

NALEPKA – PLASTENKA 200 ml

1. IME ZDRAVILA

Esbriet 267 mg filmsko obložene tablete

pirfenidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 267 mg pirfenidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

180 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Roche Registration GmbH

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/667/021

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA STIČNI OVOJNINI**NALEPKA – PLASTENKA 70 ml****1. IME ZDRAVILA**

Esbriet 534 mg filmsko obložene tablete

pirfenidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 534 mg pirfenidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

21 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Roche Registration GmbH

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/667/009

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA STIČNI OVOJNINI**NALEPKA – PLASTENKA 200 ml****1. IME ZDRAVILA**

Esbriet 534 mg filmsko obložene tablete

pirfenidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 534 mg pirfenidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

90 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Roche Registration GmbH

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/667/010

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA STIČNI OVOJNINI**NALEPKA – PLASTENKA 200 ml****1. IME ZDRAVILA**

Esbriet 801 mg filmsko obložene tablete

pirfenidon

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 801 mg pirfenidona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

90 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Roche Registration GmbH

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/667/011

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Esbriet 267 mg filmsko obložene tablete

pirfenidon

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Roche Registration GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI



Pon. Tor. Sre. Čet. Pet. Sob. Ned.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Esbriet 801 mg filmsko obložene tablete

pirfenidon

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Roche Registration GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI



Pon. Tor. Sre. Čet. Pet. Sob. Ned.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo
Esbriet 267 mg trde kapsule
pirfenidon

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Esbriet in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Esbriet
3. Kako jemati zdravilo Esbriet
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Esbriet
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Esbriet in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Esbriet vsebuje zdravilno učinkovino pirfenidon in se uporablja za zdravljenje blage do zmerne idiopatske pljučne fibroze pri odraslih.

Idiopatska pljučna fibroza je stanje, pri katerem pljuča sčasoma zatečejo in se zabrazgotinijo, zato je globoko dihanje oteženo. Pljuča tako ne morejo pravilno delovati. Zdravilo Esbriet pomaga zmanjševati število brazgotin in zatekanje v pljučih ter vam pomaga, da lažje dihate.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Esbriet

Ne jemljite zdravila Esbriet

- če ste alergični na pirfenidon ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste imeli v preteklosti pri uporabi pirfenidona angioedem, vključno s simptomi, kot so oteklost obraza, ustnic in/ali jezika, ki so lahko povezani s težkim dihanjem ali sopenjem;
- če jemljete zdravilo fluvoksamin (ki se uporablja za zdravljenje depresije in obsesivno-kompulzivne motnje);
- če imate hudo bolezen jeter ali končno odpoved jeter;
- če imate hudo bolezen ledvic ali končno odpoved ledvic, pri kateri je potrebna dializa.

Če kaj od naštetega velja za vas, ne vzemite zdravila Esbriet. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Esbriet se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Pri jemanju zdravila Esbriet lahko postanete bolj občutljivi na sončno svetlobo (reakcija preobčutljivosti na svetlobo). Med jemanjem zdravila Esbriet se izogibajte soncu (vključno z ultravijoličnimi svetilkami). Zmanjšajte izpostavljenost sončni svetlobi; vsak dan uporabljajte kremo za sončenje in z oblačili pokrijte svoje roke, noge in glavo (glejte poglavje 4: Možni neželeni učinki).
- Ne smete jemati drugih zdravil, na primer tetraciklinskih antibiotikov (kot je doksiciklin), zaradi katerih lahko postanete bolj občutljivi na sončno svetlobo.
- Če imate težave z ledvicami, to povejte zdravniku.
- Če imate blage do zmerne težave z jetri, to povejte zdravniku.

- Pred zdravljenjem z zdravilom Esbriet in med njim morate prenehati kaditi. Kajenje cigaret lahko zmanjša učinek zdravila Esbriet.
- Zdravilo Esbriet lahko povzroči omotico in utrujenost. Pri dejavnostih, pri katerih morate biti pozorni in pri katerih je potrebna koordinacija, bodite previdni.
- Zdravilo Esbriet lahko povzroči izgubo telesne mase. Med jemanjem tega zdravila bo zdravnik spremljal vašo maso.

Pred jemanjem zdravila Esbriet morate opraviti preiskavo krvi, kar velja tudi za prvih šest mesecev jemanja, ko morate preiskavo krvi opraviti vsak mesec, nato pa vsake tri mesece. S tem preverite, ali vaša jetra pravilno delujejo. Pomembno je, da redne preiskave krvi opravljate, dokler jemljete zdravilo Esbriet.

Otroci in mladostniki

Zdravila Esbriet ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Esbriet

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

To je še posebej pomembno, če jemljete spodaj naštetih zdravila, saj lahko spremenijo učinek zdravila Esbriet.

Zdravila, ki lahko okrepijo neželene učinke zdravila Esbriet:

- enoksacin (vrsta antibiotika),
- ciprofloksacin (vrsta antibiotika),
- amiodaron (uporablja se za zdravljenje nekaterih vrst bolezni srca),
- propafenon (uporablja se za zdravljenje nekaterih vrst bolezni srca),
- fluvoksamin (uporablja se za zdravljenje depresije in obsesivno-kompulzivne motnje).

Zdravila, ki lahko poslabšajo delovanje zdravila Esbriet:

- omeprazol (uporablja se za zdravljenje stanj, kot so prebavne motnje in gastroezofagealna refluksna bolezen),
- rifampicin (vrsta antibiotika).

Zdravilo Esbriet skupaj s hrano in pijačo

Med jemanjem tega zdravila ne pijte grenivkinega soka. Grenivka lahko prepreči, da bi zdravilo Esbriet delovalo pravilno.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, če načrtujete nosečnost ali če mislite, da ste noseči, se je jemanju zdravila Esbriet iz previdnosti bolje izogniti. Možna tveganja za nerojenega otroka namreč niso znana.

Če dojite ali nameravate dojeti, se pred jemanjem zdravila Esbriet posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Ker ni znano, ali zdravilo Esbriet prehaja v materino mleko, se bo zdravnik z vami pogovoril o tveganjih in koristih jemanja tega zdravila med dojenjem, če se boste odločili dojeti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne upravljajte vozil ali strojev, če ste po jemanju zdravila Esbriet omotični ali utrujeni.

3. Kako jemati zdravilo Esbriet

Zdravljenje z zdravilom Esbriet lahko uvede in nadzoruje le zdravnik specialist z izkušnjami pri diagnosticiranju in zdravljenju idiopatske pljučne fibroze.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo boste običajno prejeli v odmerkih, ki se bodo povečevali, kot je opisano:

- prvih 7 dni vzemite eno kapsulo trikrat na dan skupaj s hrano (skupno 801 mg/dan),
- od 8. do 14. dneva vzemite dve kapsuli trikrat na dan skupaj s hrano (skupno 1602 mg/dan),
- od 15. dneva dalje (vzdrževalno zdravljenje) vzemite tri kapsule trikrat na dan skupaj s hrano (skupno 2403 mg/dan).

Priporočeni vzdrževalni odmerek zdravila Esbriet so tri kapsule trikrat na dan, zaužite skupaj s hrano, tako da skupni dnevni odmerek znaša 2403 mg/dan.

Kapsule pogoltnite cele s kozarcem vode med jedjo ali po njej, da zmanjšate tveganje neželenih učinkov, kot sta navzea (občutek slabosti) in omotica. Če simptomi ne izginejo, obiščite zdravnika.

Zmanjšanje odmerka zaradi neželenih učinkov

Zdravnik vam lahko zmanjša odmerek, če se pojavijo neželeni učinki, kot so težave z želodcem, kožne reakcije na sončno svetlobo ali ultravijolične svetilke ali večje spremembe jetrnih encimov.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Esbriet, kot bi smeli

Če ste vzeli več kapsul, kot bi smeli, takoj obiščite zdravnika, farmacevta ali oddelek prve pomoči najbližje bolnišnice in s seboj vzemite zdravilo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Esbriet

Če ste pozabili vzeti zdravilo, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Med dvema odmerkoma naj minejo vsaj 3 ure. Ne vzemite večjega števila kapsul na dan, kot je vaš predpisan dnevni odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Esbriet

V določenih okoliščinah vam zdravnik lahko naroči, da zdravilo prenehate jemati. Če zdravila Esbriet iz kakršnegakoli razloga ne boste jemali več kot 14 dni zapored, bo zdravnik ponovno začel zdravljenje z eno kapsulo trikrat na dan in odmerek postopoma povečeval do treh kapsul trikrat na dan.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo Esbriet prenehajte jemati in nemudoma obvestite zdravnika:

- Če se pojavi zatekanje obraza, ustnic in/ali jezika, težave pri dihanju ali sopenje; to so znaki angioedema, ki je huda alergijska reakcija. Ta neželeni učinek je občasen.
- Če se pojavijo porumenele oči ali koža ali temen urin, kar lahko spremlja tudi srbenje kože; to so znaki nenormalnega delovanja jeter. Ti neželeni učinki so redki.

Drugi možni neželeni učinki

Če opazite kateri koli neželeni učinek, o tem obvestite zdravnika.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- kožne reakcije po izpostavljenosti soncu ali uporabi ultravijoličnih svetilk,
- siljenje na bruhanje (navzea),
- utrujenost,
- driska,
- prebavne ali želodčne motnje,
- izguba teka,
- glavobol.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- okužbe žrela ali dihalnih poti, ki vodijo v pljuča, in/ali sinusitis,
- okužbe mehurja,

- izguba telesne mase,
- težave s spanjem,
- omotica,
- zaspanost,
- spremembe okusa,
- navali vročine,
- kratka sapa,
- kašelj,
- težave z želodcem, kot so kisli refluks, bruhanje, občutek napihnjenosti, bolečine in nelagodje v trebuhu, zgaga, občutek zaprtja in vetrovi,
- preiskave krvi lahko kažejo povišane ravni jetrnih encimov,
- težave s kožo, kot so srbeča koža, rdečica na koži ali rdeča koža, suha koža, kožni izpuščaji,
- bolečine v mišicah, trganje/bolečine v sklepih,
- občutek oslabelosti ali občutek pomanjkanja energije,
- bolečine v prsnem košu,
- sončne opekline.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- krvne preiskave lahko pokažejo zmanjšanje števila belih krvnih celic.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Esbriet

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki plastenke, pretisnem omotu in škatli poleg oznak Uporabno do/EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Esbriet

Zdravilna učinkovina je pirfenidon. Ena kapsula vsebuje 267 mg pirfenidona.

Pomožne snovi so:

- Vsebina kapsule: mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, povidon, magnezijev stearat
- Ovojnica kapsule: želatina, titanov dioksid (E171)
- Rjavo črnilo za tiskanje na kapsulo: šelak, črni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), propilenglikol, amonijev hidroksid.

Izgled zdravila Esbriet in vsebina pakiranja




Trde kapsule Esbriet (kapsule) imajo bel do belkast neprozoren spodnji del in bel do belkast neprozoren zgornji del, na njih pa je z rjavim črnilom natisnjen napis „PFD 267 mg“. Kapsule vsebujejo bel do bledorumen prašek.

Zdravilo je na voljo v pakiranju za dvotedenski začetek zdravljenja, pakiranju za štiritedensko zdravljenje ali v plastenki.

Pakiranje za dvotedenski začetek zdravljenja vsebuje skupaj 63 kapsul. V 7 pretisnih omotih so 3 kapsule na pretisni omot (1 kapsula v žepku za 1. teden) in v 7 pretisnih omotih je 6 kapsul na pretisni omot (2 kapsuli v žepku za 2. teden).

Pakiranje za štiritedensko zdravljenje vsebuje skupaj 252 kapsul. V 14 x dvodnevni pretisni omoti je 18 kapsul (3 kapsule na žepku).

Pretisni omoti v pakiranju za dvotedenski začetek zdravljenja in štiritedensko nadaljevanje zdravljenja so za opomnik, da boste zdravilo vzeli trikrat na dan, označeni z naslednjimi simboli:

 (vzhod; jutranji odmerek)  (sonce; dnevni odmerek) in  (luna; večerni odmerek).

Plastenka vsebuje 270 kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>,

kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Navodilo za uporabo
Esbriet 267 mg filmsko obložene tablete
Esbriet 534 mg filmsko obložene tablete
Esbriet 801 mg filmsko obložene tablete
pirfenidon

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Esbriet in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Esbriet
3. Kako jemati zdravilo Esbriet
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Esbriet
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Esbriet in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Esbriet vsebuje zdravilno učinkovino pirfenidon in se uporablja za zdravljenje blage do zmerne idiopatske pljučne fibroze pri odraslih.

Idiopatska pljučna fibroza je stanje, pri katerem pljuča sčasoma zatečejo in se zabrazgotinijo, zato je globoko dihanje oteženo. Pljuča tako ne morejo pravilno delovati. Zdravilo Esbriet pomaga zmanjševati število brazgotin in zatekanje v pljučih ter vam pomaga, da lažje dihate.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Esbriet

Ne jemljite zdravila Esbriet

- če ste alergični na pirfenidon ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste imeli v preteklosti pri uporabi pirfenidona angioedem, vključno s simptomi, kot so oteklost obraza, ustnic in/ali jezika, ki so lahko povezani s težkim dihanjem ali sopenjem;
- če jemljete zdravilo fluvoksamin (ki se uporablja za zdravljenje depresije in obsesivno-kompulzivne motnje);
- če imate hudo bolezen jeter ali končno odpoved jeter;
- če imate hudo bolezen ledvic ali končno odpoved ledvic, pri kateri je potrebna dializa.

Če kaj od naštetega velja za vas, ne vzemite zdravila Esbriet. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Esbriet se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Pri jemanju zdravila Esbriet lahko postanete bolj občutljivi na sončno svetlobo (reakcija preobčutljivosti na svetlobo). Med jemanjem zdravila Esbriet se izogibajte soncu (vključno z ultravijoličnimi svetilkami). Zmanjšajte izpostavljenost sončni svetlobi; vsak dan uporabljajte kremo za sončenje in z oblačili pokrijte svoje roke, noge in glavo (glejte poglavje 4: Možni neželeni učinki).
- Ne smete jemati drugih zdravil, na primer tetraciklinskih antibiotikov (kot je doksiciklin), zaradi katerih lahko postanete bolj občutljivi na sončno svetlobo.
- Če imate težave z ledvicami, to povejte zdravniku.
- Če imate blage do zmerne težave z jetri, to povejte zdravniku.
- Pred zdravljenjem z zdravilom Esbriet in med njim morate prenehati kaditi. Kajenje cigaret lahko zmanjša učinek zdravila Esbriet.
- Zdravilo Esbriet lahko povzroči omotico in utrujenost. Pri dejavnostih, pri katerih morate biti pozorni in pri katerih je potrebna koordinacija, bodite previdni.
- Zdravilo Esbriet lahko povzroči izgubo telesne mase. Med jemanjem tega zdravila bo zdravnik spremljal vašo maso.

Pred jemanjem zdravila Esbriet morate opraviti preiskavo krvi, kar velja tudi za prvih šest mesecev jemanja, ko morate preiskavo krvi opraviti vsak mesec, nato pa vsake tri mesece. S tem preverite, ali vaša jetra pravilno delujejo. Pomembno je, da redne preiskave krvi opravljate, dokler jemljete zdravilo Esbriet.

Otroci in mladostniki

Zdravila Esbriet ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Esbriet

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

To je še posebej pomembno, če jemljete spodaj naštetá zdravila, saj lahko spremenijo učinek zdravila Esbriet.

Zdravila, ki lahko okrepijo neželene učinke zdravila Esbriet:

- enoksacin (vrsta antibiotika),
- ciprofloksacin (vrsta antibiotika),
- amiodaron (uporablja se za zdravljenje nekaterih vrst bolezni srca),
- propafenon (uporablja se za zdravljenje nekaterih vrst bolezni srca),
- fluvoksamin (uporablja se za zdravljenje depresije in obsesivno-kompulzivne motnje).

Zdravila, ki lahko poslabšajo delovanje zdravila Esbriet:

- omeprazol (uporablja se za zdravljenje stanj, kot so prebavne motnje in gastroezofagealna refluksna bolezen),
- rifampicin (vrsta antibiotika).

Zdravilo Esbriet skupaj s hrano in pijačo

Med jemanjem tega zdravila ne pijte grenivkinega soka. Grenivka lahko prepreči, da bi zdravilo Esbriet delovalo pravilno.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, če načrtujete nosečnost ali če mislite, da ste noseči, se je jemanju zdravila Esbriet iz previdnosti bolje izogniti. Možna tveganja za nerojenega otroka namreč niso znana.

Če dojite ali nameravate dojiti, se pred jemanjem zdravila Esbriet posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Ker ni znano, ali zdravilo Esbriet prehaja v materino mleko, se bo zdravnik z vami pogovoril o tveganjih in koristih jemanja tega zdravila med dojenjem, če se boste odločili dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne upravljajte vozil ali strojev, če ste po jemanju zdravila Esbriet omotični ali utrujeni.

3. Kako jemati zdravilo Esbriet

Zdravljenje z zdravilom Esbriet lahko uvede in nadzoruje le zdravnik specialist z izkušnjami pri diagnosticiranju in zdravljenju idiopatske pljučne fibroze.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo vam bodo običajno predpisali v odmerkih, ki se bodo povečevali, kot je opisano:

- prvih 7 dni vzemite 267-mg odmerek (eno rumeno tableto) trikrat na dan skupaj s hrano (skupno 801 mg/dan),
- od 8. do 14. dneva vzemite 534-mg odmerek (dve rumeni tableti ali eno oranžno tableto) trikrat na dan skupaj s hrano (skupno 1602 mg/dan),
- od 15. dneva dalje (vzdrževalno zdravljenje) vzemite 801-mg odmerek (tri rumene tablete ali eno rjavo tableto) trikrat na dan skupaj s hrano (skupno 2403 mg/dan).

Priporočeni vzdrževalni dnevni odmerek zdravila Esbriet je 801 mg (tri rumene tablete ali ena rjava tableta) trikrat na dan, zaužit skupaj s hrano, tako da skupni dnevni odmerek znaša 2403 mg/dan.

Tablete pogoltnite cele s kozarcem vode med jedjo ali po njej, da zmanjšate tveganje neželenih učinkov, kot sta navzea (občutek slabosti) in omotica. Če simptomi ne izginejo, obiščite zdravnika.

Zmanjšanje odmerka zaradi neželenih učinkov

Zdravnik vam lahko zmanjša odmerek, če se pojavijo neželeni učinki, kot so težave z želodcem, kožne reakcije na sončno svetlobo ali ultravijolične svetilke ali večje spremembe jetrnih encimov.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Esbriet, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot bi smeli, takoj obiščite zdravnika, farmacevta ali oddelek prve pomoči najbližje bolnišnice in s seboj vzemite zdravilo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Esbriet

Če ste pozabili vzeti zdravilo, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Med dvema odmerkoma naj minejo vsaj 3 ure. Ne vzemite večjega števila tablet na dan, kot je vaš predpisan dnevni odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Esbriet

V določenih okoliščinah vam zdravnik lahko naroči, da zdravilo Esbriet prenehate jemati. Če zdravila Esbriet iz kakršnega koli razloga ne boste jemali več kot 14 dni zapored, bo zdravnik ponovno začel zdravljenje z 267-mg odmerkom trikrat na dan in odmerek postopoma povečeval do 801-mg odmerka trikrat na dan.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo Esbriet prenehajte jemati in nemudoma obvestite zdravnika:

- Če se pojavi zatekanje obraza, ustnic in/ali jezika, težave pri dihanju ali sopenje; to so znaki angioedema, ki je huda alergijska reakcija. Ta neželeni učinek je občasen.
- Če se pojavijo porumenele oči ali koža ali temen urin, kar lahko spremlja tudi srbenje kože; to so znaki nenormalnega delovanja jeter. Ti neželeni učinki so redki.

Drugi možni neželeni učinki

Če opazite kateri koli neželeni učinek, o tem obvestite zdravnika.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- kožne reakcije po izpostavljenosti soncu ali uporabi ultravijoličnih svetilk,
- siljenje na bruhanje (navzea),
- utrujenost,
- driska,
- prebavne ali želodčne motnje,
- izguba teka,
- glavobol.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- okužbe žrela ali dihalnih poti, ki vodijo v pljuča, in/ali sinuzitis,
- okužbe mehurja,
- izguba telesne mase,
- težave s spanjem,
- omotica,
- zaspanost,
- spremembe okusa,
- navali vročine,
- kratka sapa,
- kašelj,
- težave z želodcem, kot so kisli refluks, bruhanje, občutek napihnjenosti, bolečine in nelagodje v trebuhu, zgaga, občutek zaprtja in vetrovi,
- preiskave krvi lahko kažejo povišane ravni jetrnih encimov,
- težave s kožo, kot so srbeča koža, rdečica na koži ali rdeča koža, suha koža, kožni izpuščaji,
- bolečine v mišicah, trganje/bolečine v sklepih,
- občutek oslabelosti ali občutek pomanjkanja energije,
- bolečine v prsnem košu,
- sončne opekline.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- krvne preiskave lahko pokažejo zmanjšanje števila belih krvnih celic.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Esbriet

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki plastenke, pretisnem omotu in škatli poleg oznak Uporabno do in EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Esbriet

267-mg tableta

Zdravilna učinkovina je pirfenidon. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 267 mg pirfenidona. Pomožne snovi so: mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, povidon K30, koloidni brezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat. Filmsko oblogo sestavljajo: polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol 3350, smukec in rumeni železov oksid (E172).

534-mg tableta

Zdravilna učinkovina je pirfenidon. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 534 mg pirfenidona. Pomožne snovi so: mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, povidon K30, koloidni brezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat. Filmsko oblogo sestavljajo: polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol 3350, smukec, rumeni železov oksid (E172) in rdeči železov oksid (E172).

801-mg tableta

Zdravilna učinkovina je pirfenidon. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 801 mg pirfenidona. Pomožne snovi so: mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, povidon K30, koloidni brezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat. Filmsko oblogo sestavljajo: polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol 3350, smukec, rdeči železov oksid (E172) in črni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Esbriet in vsebina pakiranja

267-mg tableta

Esbriet 267 mg filmsko obložene tablete so rumene, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjnim napisom "PFD".

Pakiranja s plastenkami vsebujejo eno plastenko z 21 tabletami, dve plastenki, od katerih vsaka vsebuje 21 tablet (skupno 42 tablet), eno plastenko z 42 tabletami, eno plastenko z 90 tabletami, dve plastenki, od katerih vsaka vsebuje 90 tablet (skupno 180 tablet), ali eno plastenko s 180 tabletami. Pakiranja s pretisnimi omoti vsebujejo 21, 42, 84 ali 168 filmsko obloženih tablet; skupna pakiranja vsebujejo 63 (pakiranje 21 + 42 za dvotedenski začetek zdravljenja) ali 252 (nadaljevalno pakiranje 3 x 84) filmsko obloženih tablet.

Pretisni omoti 267-mg tablet, ki vsebujejo 63 filmsko obloženih tablet, so za opomnik, da boste zdravilo vzeli trikrat na dan, označeni z naslednjimi simboli in okrajšavami imen dnevov v tednu:



(vzhod; jutranji odmerek)



(sonce; dnevni odmerek) in



(luna; večerni odmerek).

Pon. Tor. Sre. Čet. Pet. Sob. Ned.

534-mg tableta

Esbriet 534 mg filmsko obložene tablete so oranžne, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjnim napisom "PFD".

Pakiranja s plastenkami vsebujejo eno plastenko z 21 tabletami ali eno plastenko z 90 tabletami.




801-mg tableta

Esbriet 801 mg filmsko obložene tablete so rjave, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjnim napisom "PFD".

Pakiranja s plastenkami vsebujejo eno plastenko z 90 tabletami.

Pakiranja s pretisnimi omoti vsebujejo 84 filmsko obloženih tablet; skupna pakiranja vsebujejo 252 (nadaljevalno pakiranje 3 x 84) filmsko obloženih tablet.

Pretisni omoti 801-mg tablet so za opomnik, da boste zdravilo vzeli trikrat na dan, označeni z naslednjimi simboli in okrajšavami imen dnevov v tednu:

 (vzhod; jutranji odmerek)  (sonce; dnevni odmerek) in  (luna; večerni odmerek).

Pon. Tor. Sre. Čet. Pet. Sob. Ned.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>,

kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.