

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Esbriet 267 mg, kovat kapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kapseli sisältää 267 mg pirfenidonia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli (kapseli).

Kaksiosaisten kapselien alaosa on läpinäkymätön valkoinen tai luonnonvalkoinen ja yläosa on läpinäkymätön valkoinen tai luonnonvalkoinen; kapselissa on ruskea teksti ”PFD 267 mg”. Kapselit sisältävät jauhetta, jonka väri vaihtelee valkoisesta vaaleankeltaiseen.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Esbrietillä hoidetaan aikuisia, jotka sairastavat idiopaattista keuhkofibroosia.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Esbriet-hoidon saa aloittaa erikoislääkäri, jolla on kokemusta idiopaattisen keuhkofibroosin diagnosoinnista ja hoidosta, ja hoito on toteutettava tällaisen erikoislääkärin valvonnassa.

#### Annostus

#### Aikuiset

Hoidon alkuvaiheessa annos on titrattava suositeltavaan päivittäiseen annokseen, joka on yhdeksän kapselia päivässä, 14 päivän aikana seuraavasti:

- Päivät 1–7: yksi kapseli kolme kertaa päivässä (801 mg/päivä)
- Päivät 8–14: kaksi kapselia kolme kertaa päivässä (1 602 mg/päivä)
- Päivästä 15 eteenpäin: kolme kapselia kolme kertaa päivässä (2 403 mg/päivä).

Esbrietin suositeltu päivittäinen ylläpitoannos on kolme 267 mg:n kapselia kolme kertaa päivässä ruoan kanssa otettuna. Päivittäinen kokonaisannos on tällöin 2403 mg.

Suurempia annoksia kuin 2403 mg päivässä ei suositella kenellekään potilaalle (ks. kohta 4.9).

Niiden potilaiden, joilla Esbriet-hoito on keskeytynyt 14:n tai sitä useamman perättäisen päivän ajaksi, on aloitettava hoito uudestaan noudattamalla annoksen kahden viikon mittaista titrausjaksoa, jolla päästään suositeltavaan päivittäiseen annokseen.

Jos hoito on ollut keskeytyneenä alle 14 peräkkäistä päivää, hoitoa voidaan jatkaa ennen keskeytystä käytetyllä ylläpitoannoksella, eikä annosta tarvitse tällöin titrata.

### Annoksen muuttaminen ja muita turvalliseen käyttöön liittyviä seikkoja

*Maha-suolikanavaan liittyvät tapahtumat:* Niitä potilaita, jotka eivät siedä hoitoa maha-suolikanavan haittavaikutusten vuoksi, tulee muistuttaa siitä, että lääkevalmiste on otettava ruoan kanssa. Jos oireet eivät siitä huolimatta häviä, pirfenidoni-annosta voidaan pienentää 1–2 kapseliin (267–534 mg) otettuna kaksi tai kolme kertaa päivässä ruoan kanssa. Annosta suurennetaan suositeltavaan päivittäiseen annokseen potilaan sietokyvyn mukaan. Jos oireet jatkuvat, potilaita voi neuvoa keskeyttämään hoidon yhden tai kahden viikon ajaksi, jotta oireet lievenisivät.

*Valoherkistyneisyys tai ihottuma:* Niitä potilaita, joilla ilmenee lievää tai keskivaikeaa valoherkistyneisyyttä tai ihottumaa, on muistutettava siitä, että heidän tulee käyttää auringonsuojavoidetta päivittäin sekä välttää auringonvalolle altistumista (ks. kohta 4.4). Pirfenidoni-annosta voidaan pienentää kolmeen kapseliin päivässä (yksi kapseli kolme kertaa päivässä). Jos ihottuma ei ole hävinnyt seitsemän päivän kuluessa, Esbriet-hoito on keskeytettävä 15 päivän ajaksi. Hoitoa jatketaan suurentamalla annosta vähitellen suositeltavaan päivittäiseen annokseen samalla tavoin kuin hoitoa ensimmäisen kerran aloitettaessa.

Jos potilaalla ilmenee vaikeaa valoherkistyneisyyttä tai ihottumaa, hänen on keskeytettävä hoito ja hakeuduttava lääkärin hoitoon (ks. kohta 4.4). Kun ihottuma on hävinnyt, Esbriet-lääkitys voidaan aloittaa uudestaan ja annosta suurentaa suositeltavaan päivittäiseen annokseen saakka lääkärin harkinnan mukaan.

*Maksan toiminta:* Jos alaniini- ja/tai aspartaattiaminotransferaasiarvot (ALAT/ASAT) suurenevät merkittävästi joko bilirubiiniarvojen nousun kanssa tai ilman, pirfenidonin annostusta tulee muuttaa tai hoito tulee keskeyttää kohdassa 4.4 esitettyjen ohjeiden mukaisesti.

### Eriyisryhmät

#### Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla (ks. kohta 5.2).

#### Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, jotka sairastavat lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pughin luokat A ja B). Koska pirfenidonin plasmapitoisuus voi suurentua joillakin lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, tämän potilasryhmän hoidossa Esbrietillä on noudatettava varovaisuutta. Esbriet-hoitoa ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta tai pitkälle edennyt maksasairaus (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, jotka sairastavat lievää munuaisten vajaatoimintaa. Esbriet-hoidossa pitää olla varovainen, jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min). Esbriet-hoitoa ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai pitkälle edennyt, dialyysia vaativa munuaissairaus (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

#### Pediatriiset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Esbriet-valmistetta pediatriisille potilaille idiopaattisen keuhkofibroosin hoitoon.

### Antotapa

Esbriet otetaan suun kautta. Kapselit niellään kokonaisena veden kanssa ja otetaan ruoan kanssa pahoinvoinnin ja huimauksen riskin vähentämiseksi (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Anamneesissa pirfenidonin käyttöön liittynyt angioedeema (ks. kohta 4.4).
- Fluvoksamiinin samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).
- Vaikea maksan vajaatoiminta tai pitkälle edennyt maksasairaus (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai pitkälle edennyt, dialyysia vaativa munuaissairaus (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

### Maksan toiminta

Kohonneita transaminaasiarvoja on raportoitu yleisesti Esbriet-hoitoa saaneilla potilailla. Ennen Esbriet-hoidon aloittamista on syytä tehdä maksan toimintaa mittaavat kokeet (ALAT, ASAT ja bilirubiini), ja sen jälkeen ne on toistettava kuukauden välein ensimmäisten kuuden kuukauden aikana ja sitten kolmen kuukauden välein (ks. kohta 4.8).

Jos potilaan aminotransferaasiarvo nousee  $> 3 - < 5$  kertaa normaalin ylärajaa (upper limit of normal, ULN) suuremmaksi ilman bilirubiinipitoisuuden kohoamista tai lääkeaineen aiheuttaman maksavaurioon viittaavia kliinisiä oireita tai löydöksiä Esbriet-hoidon aloittamisen jälkeen, muut syyt pitää sulkea pois, ja potilasta on seurattava tarkkaan. Muiden sellaisten lääkkeiden käytön lopettamista pitää harkita, joihin voi liittyä maksatoksisuutta. Esbriet-annosta on pienennettävä tai hoito on keskeytettävä, mikäli se on kliinisesti tarkoituksenmukaista. Kun maksan toimintaa mittaavien kokeiden tulokset ovat taas normaalin rajoissa, Esbriet-annosta voidaan suurentaa suositeltavaan päivittäiseen annokseen potilaan sietokyvyn mukaisesti.

### Lääkeaineen aiheuttama maksavaurio

Kohonneisiin ALAT- ja ASAT -arvoihin liittyi harvoin samanaikaista bilirubiinipitoisuuden suurenemista. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu lääkeaineen aiheuttamia maksavaurioita, jotka joissakin tapauksissa olivat vaikeita, mukaan lukien yksittäiset kuolemaan johtaneet tapaukset (ks. kohta 4.8).

Säännöllisten maksan toimintaa seuraavien kokeiden lisäksi on kliininen arviointi ja maksan toimintaa mittaavat kokeet tehtävä viipymättä, jos potilas raportoi maksavaurioon mahdollisesti viittaavia oireita, mukaan lukien väsymystä, ruokahaluttomuutta, epämukavia tuntemuksia oikealla ylävatsassa, tummaa virtsaa tai ikterusta.

Jos potilaan aminotransferaasiarvot ovat  $> 3 - < 5$  kertaa normaalin ylärajaa suuremmat ja jos tähän liittyy hyperbilirubinemia tai maksavaurioon viittaavia kliinisiä oireita tai löydöksiä, Esbriet-hoito on lopetettava eikä potilasta tule altistaa hoidolle uudestaan.

Jos potilaan aminotransferaasiarvot ovat  $\geq 5$  kertaa normaalin ylärajaa suuremmat, Esbriet-hoito on lopetettava eikä potilasta tule altistaa hoidolle uudestaan.

### Maksan vajaatoiminta

Potilailla, jotka sairastivat keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pughin luokka B), pirlfenidonille altistuminen lisääntyi 60 prosenttia. Esbrietin käytössä lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pughin luokat A ja B) sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta, koska pirlfenidonille altistumisen lisääntyminen on mahdollista. Potilaita tulee seurata huolellisesti toksisuuden merkkien varalta, etenkin jos he ottavat samanaikaisesti jotakin tunnettua CYP1A2-entsyymiä estäjää (ks. kohdat 4.5 ja 5.2). Esbrietä ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla ihmisillä, eikä Esbrietä siksi saa käyttää vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3).

### Valoherkistyneisyys ja ihottuma

Suoralle auringonvalolle (mukaan luettuina aurinkolamput) altistumista tulee välttää tai se on pyrittävä pitämään niin vähäisenä kuin mahdollista Esbriet-hoidon aikana. Potilaita on kehoitettava käyttämään päivittäin auringonsuojavoidetta, pukeutumaan auringonvalolta suojaaviin vaatteisiin sekä välttämään muiden tunnetusti valoherkistyneisyyttä aiheuttavien lääkevalmisteiden käyttöä. Potilaita on myös kehoitettava kertomaan valoherkistyneisyysreaktion tai ihottuman oireista hoitavalle lääkäriin. Vaikeat valoherkistyneisyysreaktiot ovat melko harvinaisia. Annoksen muuttaminen tai hoidon keskeyttäminen väliaikaisesti voivat olla tarpeen lievien tai vaikeiden valoherkistyneisyysreaktioiden tai ihottumatapausten ilmaantuessa (ks. kohta 4.2).

## Vaikeat ihoreaktiot

Esbriet-hoitoon on markkinoille tulon jälkeen raportoitu liittyneen Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä ja yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS), jotka voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan. Jos näihin reaktioihin viittaavia oireita ja löydöksiä ilmaantuu, Esbriet-hoito on heti keskeytettävä. Jos potilaalle on Esbriet-hoidon yhteydessä kehittynyt Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, Esbriet-hoitoa ei saa aloittaa uudelleen, vaan hoito on lopetettava pysyvästi.

## Angioedeema/anafylaksia

Esbriet-valmisteen markkinoilletulon jälkeen sen käytön yhteydessä on ilmoitettu angioedeemaa (joka on joissakin tapauksissa ollut vakavaa), kuten kasvojen, huulten ja/tai kielen turvotusta, johon voi liittyä hengitysvaikeuksia tai hengityksen vinkumista. Myös anafylaktisia reaktioita on raportoitu. Potilaiden on lopetettava hoito välittömästi, jos heille kehittyy angioedeeman tai vaikea-asteisten allergisten reaktioiden oireita Esbriet-valmisteen annon jälkeen. Potilaita, joilla on angioedeema tai vaikea-asteisia allergisia reaktioita, hoidetaan tavanomaisen käytännön mukaisesti. Esbriet-valmistetta ei saa käyttää, jos potilaalla on anamneesissa Esbriet-valmisteen aiheuttama angioedeema tai yliherkkyys (ks. kohta 4.3).

## Huimaus

Esbrietiä käyttävillä potilailla on ilmoitettu esiintyvän huimausta. Ennen tarkkaavaisuutta tai koordinaatiota vaativan toiminnan aloittamista potilaiden on sen vuoksi tiedettävä, miten he reagoivat tähän lääkevalmisteeseen (ks. kohta 4.7). Kliinisissä tutkimuksissa useimmilla huimausta kokeneilla potilailla oli ollut vain yksittäinen huimaukskohtaus, ja valtaosa kohtauksista lakkasi keskimäärin 22 päivän jälkeen. Jos huimaus ei häviä tai jos se muuttuu pahemmaksi, annoksen muuttaminen tai Esbriet-hoidon keskeyttäminen voi olla tarpeen.

## Väsymys

Esbrietiä käyttävillä potilailla on ilmoitettu esiintyvän väsymystä. Ennen tarkkaavaisuutta tai koordinaatiota vaativan toiminnan aloittamista potilaiden on sen vuoksi tiedettävä, miten he reagoivat tähän lääkevalmisteeseen (ks. kohta 4.7).

## Painonlasku

Esbrietiä käyttävillä potilailla on ilmoitettu esiintyvän painonlaskua (ks. kohta 4.8). Lääkäriin tulee seurata potilaan painoa ja tarvittaessa kehottaa tätä lisäämään ruoasta saatavaa kalorimäärää, mikäli painonlaskua pidetään kliinisesti merkittävänä.

## Hyponatremia

Esbriet-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu hyponatremiaa (ks. kohta 4.8). Hyponatremian oireet saattavat olla vähäisiä, ja muut samanaikaiset sairaudet saattavat peittää ne, joten oleellisten laboratorioparametrien säännöllistä seuranta suositellaan, etenkin jos ilmenee selkeitä oireita ja löydöksiä, kuten pahoinvointia, päänsärkyä tai huimausta.

## Natrium

Esbriet sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan “natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Noin 70–80 prosenttia pifrenidonista metaboloituu CYP1A2-entsyymien kautta, ja muut CYP-isoentsyymit, mukaan luettuina CYP2C9, 2C19, 2D6 sekä 2E1, osallistuvat vähäisemmässä määrin metaboliaan.

Greippimehun samanaikainen nauttiminen vaikuttaa CYP1A2-entsyymiä estävästi, joten sitä tulee välttää pifrenidonihoitoa aikana.

## Fluvoksamiini ja CYP1A2-entsyymien estäjät

Vaiheen 1 tutkimuksessa Esbrietin ja fluvoksamiinin (voimakas CYP1A2-entsyymien estäjä, joka vaikuttaa myös muita CYP-isoentsyymejä [CYP2C9, 2C19 sekä 2D6] estävästi) samanaikainen käyttö suurensi nelinkertaisesti pirfenidonille altistumista tupakoimattomilla potilailla.

Esbrietin käyttö on vasta-aiheista potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti fluvoksamiinia (ks. kohta 4.3). Fluvoksamiinihoito tulee keskeyttää ennen Esbriet-hoidon aloittamista ja sitä tulee välttää Esbriet-hoidon aikana pirfenidonin pienentyneen puhdistuman vuoksi. Muiden sekä CYP1A2-entsyymiä että yhtä tai useampaa pirfenidonin metaboliaan vaikuttavaa CYP-isoentsyymiä (esimerkiksi CYP2C9, 2C19 sekä 2D6) estävien lääkevalmisteiden käyttöä on vältettävä pirfenidonihoitoon aikana.

*In vitro*- ja *in vivo* -ekstrapoloinnit osoittavat, että voimakkaat ja selektiiviset CYP1A2-entsyymien estäjät (esimerkiksi enoksasiini) voivat suurentaa pirfenidoni-altistuksen noin 2–4-kertaiseksi. Jos Esbrietin ja voimakkaan ja selektiivisen CYP1A2-entsyymien estäjän samanaikainen käyttö on välttämätöntä, pirfenidoniannos on pienennettävä tasolle 801 mg/vrk (yksi kapseli kolme kertaa vuorokaudessa). Potilaita on seurattava huolellisesti Esbriet-hoitoon liittyvien haittavaikutusten varalta. Esbriet-hoito on lopetettava tarvittaessa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Esbrietin ja 750 mg siprofloksasiiniannoksen (kohtalaisen voimakas CYP1A2-entsyymien estäjä) samanaikainen anto suurensi pirfenidoni-altistusta 81 %. Jos siprofloksasiinin käyttö annoksella 750 mg kaksi kertaa vuorokaudessa on välttämätöntä, pirfenidoniannos on pienennettävä tasolle 1602 mg vuorokaudessa (kaksi kapselia kolme kertaa vuorokaudessa). Esbrietä on käytettävä varoen, jos potilas käyttää siprofloksasiinia 250 mg tai 500 mg annoksina kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa.

Esbrietä on käytettävä varoen potilailla, joita hoidetaan muilla kohtalaisen voimakkailla CYP1A2-entsyymien estäjillä (esimerkiksi amiodaroni, propafenoni).

Erityistä huolellisuutta on noudatettava myös silloin, jos CYP1A2-entsyymien estäjien kanssa käytetään samanaikaisesti lääkettä, jotka estävät voimakkaasti yhtä tai useampaa muuta pirfenidonin metaboliaan vaikuttavaa CYP-isoentsyymiä, kuten CYP2C9 (esimerkiksi amiodaroni ja flukonatsoli), 2C19 (esimerkiksi kloramfenikoli) sekä 2D6 (esimerkiksi fluoksetiini ja paroksetiini).

## Tupakointi ja CYP1A2-entsyymien induktorit

Vaiheen 1 yhteisvaikutusta käsitelleessä tutkimuksessa arvioitiin tupakoinnin (CYP1A2-entsyymien induktori) vaikutusta pirfenidonin farmakokinetiikkaan. Tupakoijilla pirfenidonille altistuminen oli 50 prosenttia tupakoimattomien arvoon nähden. Tupakointi saattaa indusoida entsyymien tuotantoa maksassa ja siten suurentaa lääkevalmisteen puhdistumaa sekä vähentää sille altistumista. Voimakkaiden CYP1A2-entsyymien induktorien samanaikaista käyttöä sekä tupakointia tulee välttää Esbriet-hoidon aikana. Tämä perustuu tupakoinnin ja sen mahdollisen CYP1A2-entsyymiä indusoivan vaikutuksen välillä havaittuun yhteyteen. Potilaita tulee kehottaa keskeyttämään CYP1A2-entsyymiä voimakkaasti indusoiden lääkevalmisteiden käyttö ja lopettamaan tupakointi ennen pirfenidonihoitoon aloittamista ja sen aikana.

Kohtalaisen voimakkaiden CYP1A2-entsyymien induktorien (esim. omepratsolin) samanaikainen käyttö voi teoriassa pienentää pirfenidonin plasmapitoisuutta.

Mahdollisten CYP1A2-entsyymien ja muiden pirfenidonin metaboliaan vaikuttavien CYP-isoentsyymien induktorien (esim. rifampisiinin) samanaikainen käyttö saattaa pienentää pirfenidonin plasmapitoisuutta merkittävästi. Näitä lääkevalmisteita tulee välttää, mikäli mahdollista.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Esbrietin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoja.

Eläimillä pirfenidoni ja/tai sen metaboliitit kulkeutuvat istukkaan, joten on mahdollista, että pirfenidonia ja/tai sen metaboliitteja kertyy lapsiveteen.

Suuret annokset ( $\geq 1\ 000$  mg/kg/päivä) pidensivät rottien tiineysaikaa ja heikensivät sikiön elinkelpoisuutta.

Varmuuden vuoksi Esbrietin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö pirfenidoni tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Käytettävissä olevien eläimiä koskevien farmakokineettisten tietojen perusteella vaikuttaa siltä, että pirfenidoni ja/tai sen metaboliitit erittyvät rintamaitoon, joten on mahdollista, että pirfenidonia ja/tai sen metaboliitteja kertyy rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Imetettävään lapseen kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Esbriet-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

### Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa ei havaittu hedelmällisyyteen liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Esbriet voi aiheuttaa huimausta ja väsymystä, joilla voi olla kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Jos potilaalla on tällaisia oireita, hänen on oltava varovainen ajoneuvoa ajaessaan tai koneita käyttäessään.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa Esbrietä käytettiin 2 403 mg:n päiväannoksella ja jossa sitä verrattiin lumelääkkeeseen, yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset olivat pahoinvointi (32,4 % vs. 12,2 %), ihottuma (26,2 % vs. 7,7 %), ripuli (18,8 % vs. 14,4 %), väsymys (18,5 % vs. 10,4 %), ruoansulatushäiriöt (16,1 % vs. 5,0 %), vähentynyt ruokahalu (20,7 % vs. 8,0 %), päänsärky (10,1 % vs. 7,7 %) ja valoherkistyneisyysreaktio (9,3 % vs. 1,1 %).

### Haittavaikutustaulukko

Esbriet-valmisteen turvallisuutta on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa mukana olleilla 1650 vapaaehtoisella tutkittavalla ja potilaalla. Avoimissa tutkimuksissa on ollut mukana yli 170 potilasta yli viiden vuoden ajan ja osa 10 vuoteen saakka.

Taulukossa 1 on esitetty ne kolmessa yhdistetyssä vaiheen 3 pivotaalitutkimuksessa ilmoitetut haittavaikutukset, joiden yleisyys oli  $\geq 2$  prosenttia Esbrietä saaneella 623 potilaalla, jotka käyttivät sitä suositellulla 2 403 mg:n päiväannoksella. Myös markkinoilletulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 1. Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän, yleisyysluokan [hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )], tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) ja haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Taulukko 1 Haittavaikutukset elinjärjestelmän ja MedDRA-luokituksen yleisyyden mukaan</b>	
<b>Infektiot</b>	
Hyvin yleinen	Ylähengitysteiden infektio
Yleinen	Virtsatieinfektio
<b>Veri ja imukudos</b>	
Melko harvinainen	Agranulosytoosi <sup>1</sup>
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Melko harvinainen	Angioedeema <sup>1</sup>
Tuntematon	Anafylaksia <sup>1</sup>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Hyvin yleinen	Painonlasku, vähentynyt ruokahalu
Melko harvinainen	Hyponatremia <sup>1</sup>
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Hyvin yleinen	Unettomuus
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleinen	Päänsärky, huimaus
Yleinen	Uneliaisuus, makuhäiriöt, letargia
<b>Verisuonisto</b>	
Yleinen	Kuumat aallot
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Hyvin yleinen	Hengenahdistus, yskä
Yleinen	Limainen yskä
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleinen	Ruoansulatushäiriöt, pahoinvointi, ripuli, mahan ja ruokatorven refluksitauti, oksentelu, ummetus
Yleinen	Vatsan alueen turvotus, epämiellyttävä tunne vatsan alueella, vatsakipu, ylävatsakivut, mahavaivat, mahatulehdus, ilmavaivat
<b>Maksa ja sappi</b>	
Yleinen	Suurentunut ALAT-arvo, suurentunut ASAT-arvo, suurentunut gammaglutamyyliitransferaasiarvo
Melko harvinainen	Seerumin kokonaisbilirubiiniarvon suurentuminen ALAT- ja ASAT-arvojen suurentumisen yhteydessä <sup>1</sup> , lääkeaineen aiheuttama maksavaurio <sup>2</sup>
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Hyvin yleinen	Ihottuma
Yleinen	Valoherkistyneisyysreaktio, kutina, punoitus, kuiva iho, erytematoottinen ihottuma, makulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma
Tuntematon	Stevens–Johnsonin oireyhtymä <sup>1</sup> , toksinen epidermaalinen nekrolyysi <sup>1</sup> , yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) <sup>1</sup>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Hyvin yleinen	Nivelkipu
Yleinen	Lihaskipu
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Hyvin yleinen	Väsymys



<b>Taulukko 1 Haittavaikutukset elinjärjestelmän ja MedDRA-luokituksen yleisyyden mukaan</b>	
Yleinen	Heikkous, ei-sydänperäinen rintakipu
<b>Vammat ja myrkytykset</b>	
Yleinen	Auringonpolttama

1. Havaittu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa (ks. kohta 4.4)
2. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu lääkeaineen aiheuttamia maksavaurioita, jotka joissakin tapauksissa olivat kliinisesti vaikeita, mukaan lukien yksittäiset raportoidut kuolemaan johtaneet tapaukset (ks. kohdat 4.3, 4.4).

Idiopaattista keuhkofibroosia koskevien yhdistettyjen kliinisten tutkimusten altistuskorjatut analyysit vahvistivat, että Esbriet-valmisteen turvallisuus- ja siedettävyysoprofiili pitkälle edennyttä idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla (n = 366) on yhdenmukainen sen turvallisuus- ja siedettävyysoprofiilin kanssa, joka on todettu idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla, joiden sairaus ei ole pitkälle edennyt (n = 942).

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### *Vähentynyt ruokahalu*

Pivotaalitutkimuksissa esiintyneet vähentyneeseen ruokahaluun liittyvät tapaukset olivat helposti hallittavissa eivätkä yleensä aiheuttaneet merkittäviä seurauksia. Melko harvoin, vähentyneeseen ruokahaluun liittyvät tapaukset aiheuttivat huomattavaa, lääketieteellistä hoitoa vaativaa painonlaskua.

##### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostuksesta on vain vähän kliinistä kokemusta. Eräässä tutkimuksessa terveille aikuisille vapaaehtoisille annettiin moninkertaisia pirfenidoniannoksia. Päivittäinen suurin kokonaisannos oli 4806 mg, joka annettiin kuutena 267 mg:n kapselina kolme kertaa päivässä 12 päivän jaksolla, jonka aikana annosta titrattiin suuremmaksi. Haittavaikutukset olivat lieviä, ohimeneviä ja yhdenmukaisia pirfenidonista yleisimmin ilmoitettujen haittavaikutusten kanssa.

Jos on aihetta epäillä yliannostusta, potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa. Hänen elintoimintojaan on seurattava ja kliinistä tilaa tarkkailtava huolellisesti.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, muut immunosuppressantit. ATC-koodi: L04AX05.

Pirfenidonin vaikutustapaa ei ole vielä täysin määritetty. Erilaisista *in vitro* -tutkimuksista ja keuhkofibroosia (bleomysiinin ja siirteiden aiheuttama fibroosi) koskevista eläinkokeista saadut tiedot kuitenkin osoittavat, että pirfenidonilla on sekä antifibroottisia että tulehdusta estäviä ominaisuuksia.

Idiopaattinen keuhkofibroosi on krooninen fibroottinen ja tulehduksellinen keuhkosairaus, johon proinflammatoristen sytokiininien, mukaan lukien tuumorinekroositekijä-alfan (TNF- $\alpha$ ) ja interleukiini 1-beetan (IL-1 $\beta$ ), synteesi ja vapautuminen vaikuttavat. Pirfenidonin on osoitettu vähentävän tulehdussolujen kertymistä monien seikkojen perusteella.

Pirfenidoni vähentää sidekudosemosolujen lisääntymistä, fibroosiin liittyvien proteiinien ja sytokiinin tuotantoa sekä biosynteesin lisääntymistä ja solunulkoisen matriksin muodostumista sytokiinkasvutekijöiden avulla (esimerkiksi transformoiva kasvutekijä beeta [TGF- $\beta$ ] ja verihitulekasvutekijä [PDGF]).

### Kliininen teho

Esbrietin kliinistä tehoa on tutkittu neljässä vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa, jotka olivat satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja ja lumelääkekontrolloituja ja joihin osallistui idiopaattista keuhkofibroosia sairastavia potilaita. Näistä vaiheen 3 tutkimuksista kolme (PIPF-004, PIPF-006 ja PIPF-016) olivat monikansallisia ja yksi (SP3) tehtiin Japanissa.

PIPF-004- ja PIPF-006-tutkimuksissa Esbrietiä (2 403 mg/päivä) verrattiin lumelääkkeeseen. Tutkimukset olivat lähes identtisiä muutamaa poikkeusta lukuun ottamatta; PIPF-004-tutkimuksessa käytettiin väliannosta (1 197 mg/päivä). Molemmista tutkimuksista lääkevalmistetta annettiin kolme kertaa päivässä vähintään 72 viikon ajan. Ensisijainen päätetapahtuma molemmista tutkimuksista oli muutos nopean vitaalikapasiteetin (FVC) prosenttiosuudessa odotusarvosta aloitusarvon ja viikon 72 arvon perusteella. Yhdistetyssä PIPF-004- ja PIPF-006-potilasjoukossa, joka sai hoitoa annoksina 2 403 mg/päivä ja joka käsitti yhteensä 692 potilasta, lähtötilanteen mediaani FVC-prosenttiosuus odotusarvosta oli Esbriet-ryhmässä 73,9 % ja lumelääkettä saaneessa ryhmässä 72,0 % (vaihteluväli Esbriet-ryhmässä 50–123 % ja lumelääkettä saaneessa ryhmässä 48–138 %), ja lähtötilanteen mediaani diffuusiokapasiteetin (DL<sub>CO</sub>) prosenttiosuus odotusarvosta oli Esbriet-ryhmässä 45,1 % ja lumelääkettä saaneessa ryhmässä 45,6 % (vaihteluväli Esbriet-ryhmässä 25–81 % ja lumelääkettä saaneessa ryhmässä 21–94 %). PIPF-004-tutkimuksessa lähtötilanteen FVC-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 50 % ja/tai lähtötilanteen DL<sub>CO</sub>-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 35 % Esbriet-ryhmässä 2,4 %:lla ja lumelääkettä saaneessa ryhmässä 2,1 %:lla potilaista. PIPF-006-tutkimuksessa lähtötilanteen FVC-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 50 % ja/tai lähtötilanteen DL<sub>CO</sub>-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 35 % Esbriet-ryhmässä 1,0 %:lla ja lumelääkettä saaneessa ryhmässä 1,4 %:lla potilaista.

PIPF-004-tutkimuksessa alenema FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta väheni merkittävästi Esbrietiä saaneilla potilailla (N=174) lumelääkettä saaneisiin potilaisiin nähden (N=174; p=0,001, luokittelu ANCOVA). Esbriet-hoito vähensi myös merkitsevästi alenemaa FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta aloitusarvoon nähden myös viikoilla 24 (p=0,014), 36 (p<0,001), 48 (p<0,001) ja 60 (p<0,001). Viikolla 72 FVC-arvon prosenttiosuus odotusarvosta heikkeni aloitusarvosta  $\geq$  10 prosenttia (idiopaattisen keuhkofibroosin kuolleisuusriskin raja-arvo) 20 prosentilla Esbrietiä saaneista potilaista. Lumelääkettä saaneilla vastaava luku oli 35 prosenttia (taulukko 2).

<b>Taulukko 2 Luokittainen muutoksen arviointi lähtötilanteesta viikkoon 72 prosentteina ennakoitua FVC-arvosta tutkimuksessa PIPF-004</b>		
	<b>Pirfenidoni 2 403 mg/vrk (N = 174)</b>	<b>Lumelääke (N = 174)</b>
$\geq$ 10 % heikkenemä, kuolema tai keuhkosiirto	35 (20 %)	60 (34 %)
Alle 10 % heikkenemä	97 (56 %)	90 (52 %)
Ei heikkenemää (FVC:n muutos > 0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)

Vaikka PIPF-004-tutkimuksessa Esbrietiä ja lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä ei ollut eroja kuuden minuutin kävelytestin tuloksissa aloitus tilanteen ja viikon 72 tilanteen osalta esimääritetyn ANCOVA-luokittelun perusteella, *ad hoc* -analyysissä 37 prosentilla Esbrietiä saaneista potilaista kuuden minuutin kävelytestin aikana kuljettu matka lyheni  $\geq$  50 metriä. Lumelääkettä saaneilla vastaava luku oli 47 prosenttia.

PIPF-006-tutkimuksessa Esbriet-hoito (N=171) ei vähentänyt huononemaa FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta aloitus tilanteesta ja viikon 72 tilanteen osalta lumelääkkeeseen verrattuna (N=173; p=0,501). Esbriet-hoito vähensi alenemaa FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta aloitusarvoon nähden myös viikoilla 24 (p=0,014), 36 (p<0,001), 48 (p<0,001) ja 60

( $p < 0,001$ ). Viikon 72 kohdalla FVC-arvon prosenttiosuus odotusarvosta heikkeni  $\geq 10$  prosenttia 23 prosentilla Esbrietiä saaneista potilaista ja 27 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista (taulukko 3).

<b>Taulukko 3 Luokittainen muutoksen arviointi lähtötilanteesta viikkoon 72 prosentteina ennakoitusta FVC-arvosta tutkimuksessa PIPF-006</b>		
	<b>Pirfenidoni 2403 mg/vrk (N = 171)</b>	<b>Lumelääke (N = 173)</b>
$\geq 10$ % heikkenemä, kuolema tai keuhkosiirto	39 (23 %)	46 (27 %)
Alle 10 % heikkenemä	88 (52 %)	89 (51 %)
Ei heikkenemää (FVC:n muutos $> 0$ %)	44 (26 %)	38 (22 %)

PIPF-006-tutkimuksessa kuuden minuutin kävelytestin aikana kuljetun matkan lyheneminen aloitustilanteen ja viikon 72 tilanteen osalta väheni merkittävästi lumelääkkeeseen verrattuna ( $p < 0,001$ , ANCOVA-luokittelu). Lisäksi PIPF-006-tutkimuksen *ad hoc* -analyysissä 33 prosentilla Esbrietiä saaneista potilaista kuuden minuutin kävelytestin aikana kuljettu matka lyheni  $\geq 50$  metriä. Lumelääkettä saaneilla potilailla vastaava luku oli 47 prosenttia.

PIPF-004- ja PIPF-006-tutkimuksissa eloonjäämistä koskevissa yhdistetyissä analyyseissä kuolleisuus Esbrietiä 2 403 mg päivässä saaneen ryhmän osalta oli 7,8 prosenttia. Lumelääkettä saaneiden ryhmässä vastaava luku oli 9,8 prosenttia (HR 0,77 [95 prosentin luottamusväli, 0,47–1,28]).

PIPF-016-tutkimuksessa Esbrietiä (2 403 mg/päivä) verrattiin lumelääkkeeseen. Lääkevalmistetta annettiin kolme kertaa päivässä 52 viikon ajan. Ensisijainen päätetapahtuma oli muutos FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta aloitusarvon ja viikon 52 arvon perusteella. Yhteensä 555 potilaan lähtötilanteen mediaani FVC-prosenttiosuus odotusarvosta oli 68 % (väli: 48–91 %) ja DL<sub>CO</sub>-arvon kohdalla 42 % (väli: 27–170 %). Kahdella prosentilla potilaista FVC-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 50 % ja 21 prosentilla potilaista DL<sub>CO</sub>-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 35 % lähtötilanteessa.

PIPF-016-tutkimuksessa alenema FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta viikolla 52 väheni merkittävästi Esbrietiä saaneilla potilailla (N=278) lumelääkettä saaneisiin potilaisiin nähden (N=277;  $p < 0,000001$ , luokittelu ANCOVA). Esbriet-hoito vähensi merkittävästi alenemaa FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta aloitusarvoon nähden myös viikoilla 13 ( $p < 0,000001$ ), 26 ( $p < 0,000001$ ) ja 39 ( $p = 0,000002$ ). Viikon 52 kohdalla 17 prosentilla Esbrietiä saaneista potilaista todettiin  $\geq 10$  prosentin heikkenemä ennakoitun FVC-arvon prosenttiosuudessa tai kuolema. Lumelääkettä saaneilla potilailla vastaava luku oli 32 prosenttia (taulukko 4).

<b>Taulukko 4 Luokittainen muutoksen arviointi lähtötilanteesta viikkoon 52 prosentteina ennakoitusta FVC-arvosta tutkimuksessa PIPF-016</b>		
	<b>Pirfenidoni 2 403 mg/vrk (N = 278)</b>	<b>Lumelääke (N = 277)</b>
$\geq 10$ % heikkenemä tai kuolema	46 (17 %)	88 (32 %)
Alle 10 % heikkenemä	169 (61 %)	162 (58 %)
Ei heikkenemää (FVC:n muutos $> 0$ %)	63 (23 %)	27 (10 %)

PIPF-016-tutkimuksessa kuuden minuutin kävelytestin aikana kuljetun matkan lyheneminen aloitustilanteen ja viikon 52 tilanteen osalta väheni merkittävästi Esbrietiä saaneilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna ( $p = 0,036$ , ANCOVA-luokittelu); 26 prosentilla Esbrietiä saaneista potilaista kuuden minuutin kävelytestin aikana kuljettu matka lyheni  $\geq 50$  metriä. Lumelääkettä saaneilla potilailla vastaava luku oli 36 prosenttia.

PIPF-016-, PIPF-004- ja PIPF-006-tutkimusten ennalta määritetyssä yhdistetyssä analyysissä 12 kuukauden kohdalla mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman esiintyvyys oli merkittävästi pienempi Esbrietiä 2 403 mg päivässä saaneessa ryhmässä (3,5 %; 22/623 potilasta) verrattuna lumelääkeryhmään (6,7 %; 42/624 potilasta), mikä merkitsee 48 prosentin vähenemistä mistä tahansa

syystä johtuvan kuoleman riskissä ensimmäisen 12 kuukauden aikana (HR 0,52 [95 prosentin luottamusväli, 0,31–0,87],  $p=0,0107$ , logrank-testi).

Tutkimuksessa (SP3), johon osallistui japanilaisia potilaita, verrattiin 1 800 mg:n päivittäistä pifrenidoniannosta (vastaa PIPF-004- ja PIPF-006-tutkimusten 2 403 mg:n päiväannosta yhdysvaltalaisessa ja eurooppalaisessa potilasväestössä normaalipainotettuna) lumelääkkeeseen (N=110 vs. N=109). Pifrenidonihoito vähensi vitaalikapasiteetin keskimääräistä heikkenemistä merkittävästi viikolla 52 (ensisijainen päätetapahtuma) lumelääkkeeseen verrattuna ( $-0,09 \pm 0,02$  l vs.  $-0,16 \pm 0,02$  l,  $p=0,042$ ).

#### Idiopaattista keuhkofibroosia sairastavat potilaat, joilla on pitkälle edennyt keuhkojen vajaatoiminta

PIPF-004-, PIPF-006- ja PIPF-016-tutkimusten yhdistetyissä *post-hoc*-analyysissä pitkälle edennyttä idiopaattista keuhkofibroosia sairastavassa potilasjoukossa ( $n = 170$ ), jossa lähtötilanteen FVC-prosenttiosuus oli  $< 50$  % ja/tai lähtötilanteen DL<sub>CO</sub>-prosenttiosuus oli  $< 35$  %, vuosittainen FVC-arvon alenema Esbriet-hoitoa saaneilla potilailla ( $n = 90$ ) oli  $-150,9$  ml verrattuna  $-277,6$  ml:aan lumelääkettä saaneilla potilailla ( $n = 80$ ).

MA29957-tutkimus oli tueksi tehty 52 viikon pituinen vaiheen IIb, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu kliininen monikeskustutkimus idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla, joilla oli pitkälle edennyt keuhkojen vajaatoiminta (DL<sub>CO</sub>  $< 40$  % odotusarvosta) ja suuri 3. asteen keuhkoverenpainetaudin riski. Tutkimuksessa 89:n Esbriet-monoterapiaa saaneen potilaan FVC-arvon alenema oli samankaltainen kuin yhdistettyjen vaiheen 3 PIPF-004-, PIPF-006- ja PIPF-016-tutkimusten *post-hoc*-analyysin Esbriet-hoitoa saaneilla potilailla.

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Esbriet-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa idiopaattisessa keuhkofibroosissa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

#### Imeytyminen

Kun Esbriet-kapseleita otetaan ruoan kanssa, C<sub>max</sub>-arvo pienenee huomattavasti (50 prosenttia), ja myös AUC-arvo pienenee hieman verrattuna lääkevalmisteen ottamiseen tyhjään mahaan. Kun terveille 50–66-vuotiaille aikuisille vapaaehtoisille annettiin 801 mg:n kerta-annos suun kautta ruoan kanssa, pifrenidonin imeytymisnopeus hidastui. Samalla AUC-arvo oli noin 80–85 prosenttia vastaavasta arvosta, kun lääkevalmiste otettiin paastotilassa. Bioekvivalenssi osoitettiin paastotilassa vertaamalla 801 mg:n tablettia kolmeen 267 mg:n kapseliin. Ruoan kanssa otettu 801 mg:n tabletti täytti AUC-mittausten perusteella bioekvivalenssikriteerit kapseleihin verrattuna, kun taas C<sub>max</sub>-arvon 90 %:n luottamusvälit (108,26–125,60 %) ylittivät hieman tavanomaisen bioekvivalenssirajan ylärajan (90 prosentin luottamusväli 80,00 %–125,00 %). Ruoan vaikutus pifrenidoniantistukseen (AUC) oli tabletti- ja kapselilääkemuodoilla yhdenmukainen. Paastotilaan verrattuna pifrenidonin C<sub>max</sub>-arvo pieneni, kun jompaakumpaa lääkemuotoa otettiin ruoan kanssa, Esbriet-tablettien kanssa hieman vähemmän (40 prosenttia) kuin Esbriet-kapseleiden kanssa (50 prosenttia). Lääkevalmisteen ottaminen ruoan kanssa vähensi myös haittavaikutusten (pahoinvointi ja huimaus) ilmenemistä verrattuna sen ottamiseen paastotilassa. Esbriet suositellaan otettavaksi ruoan kanssa pahoinvoinnin ja huimauksen välttämiseksi.

Pifrenidonin absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole määritetty ihmisillä.

#### Jakautuminen

Pifrenidoni sitoutuu ihmisellä plasman proteiineihin, pääasiassa seerumin albumiiniin. Sitoutumisen keskiarvo vaihteli 50 ja 58 prosentin välillä kliinisissä tutkimuksissa havaituilla pitoisuuksilla (1–100 µg/ml). Suun kautta otetun lääkevalmisteen näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on keskimäärin noin 70 litraa, mikä viittaa siihen, että pifrenidoni jakautuu kudoksiin vain vähäisessä määrin.

## Biotransformaatio

Noin 70–80 prosenttia pifrenidonista metaboloituu CYP1A2-entsyymien kautta, ja muut CYP-isoentsyymit, mukaan luettuina CYP2C9, 2C19, 2D6 sekä 2E1, osallistuvat vähäisemmässä määrin metaboliaan. *In vitro* -tiedot osoittavat jonkin verran pääasiallisen metaboliitin (5-karboksi-pifrenidoni) farmakologisesti oleellista aktiivisuutta pitoisuuksina, jotka ovat suurempia kuin idiopaattista keuhkofibroosia sairastavien potilaiden plasmassa todetut huippupitoisuudet. Tämä saattaa muodostua kohtalasta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kliinisesti oleelliseksi, jos plasman 5-karboksi-pifrenidonialtistus suurenee.

## Eliminaatio

Suun kautta otetun pifrenidonin puhdistuma vaikuttaa kohtalaisesti kyllästyvältä. Eri annoksilla toteutetussa tutkimuksessa, jossa käytettiin toistuvia annoksia, terveille aikuisille annettiin 267–1 335 mg:n suuruisia annoksia kolme kertaa päivässä. Puhdistuma pieneni keskimäärin noin 25 prosenttia kolmesti päivässä annetulla 801 mg:n annoksella. Kun terveille aikuisille annettiin kerta-annos pifrenidonia, lopullisen eliminaation näennäinen puoliintumisaika oli keskimäärin 2,4 tuntia. Noin 80 prosenttia suun kautta otetusta pifrenidoniannoksesta erittyy virtsaan 24 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Valtaosa pifrenidonista erittyy 5-karboksi-pifrenidonimetaboliittina (>95 prosenttia havaitusta määrästä), ja alle prosentti pifrenidonista erittyy virtsaan muuttumattomana.

## Erityisryhmät

### Maksan vajaatoiminta

Pifrenidonin ja 5-karboksi-pifrenidonimetaboliitin farmakokinetiikkaa vertailtiin keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pughin luokka B) sairastavilla potilailla ja henkilöillä, joiden maksa toimi normaalisti. Tulokset osoittivat, että keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla pifrenidonille altistuminen lisääntyi keskimäärin 60 prosenttia 801 mg:n suuruisen pifrenidonikerta-annoksen jälkeen (3 x 267 mg:n kapseli). Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden osalta pifrenidonin käytössä on noudatettava varovaisuutta ja potilaita tulee seurata huolellisesti toksisuuden merkkien varalta, etenkin jos he ottavat samanaikaisesti jotakin tunnettua CYP1A2-entsyymien estäjää (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Esbrietin käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa ja pitkälle edennyttä maksasairautta sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

### Munuaisten vajaatoiminta

Pifrenidonin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja lievää tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna henkilöihin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Perusaine metaboloituu pääasiassa 5-karboksi-pifrenidoniksi. 5-karboksi-pifrenidonin  $AUC_{0-\infty}$  (keskiarvo (keskihajonta)) oli merkittävästi suurempi keskivaikeaa (100 (26,3) mg•h/l) ( $p = 0,009$ ) ja vaikeaa (168 (67,4) mg•h/l) ( $p < 0,0001$ ) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien ryhmissä kuin ryhmässä, jossa munuaisten toiminta oli normaali (28,7 (4,99) mg•h/l).

Munuaisten vajaatoiminnan ryhmä	Tilastotiedot	AUC <sub>0-∞</sub> (mg·h/l)	
		Pirfenidoni	5-karboksi-pirfenidoni
Normaali n = 6	Keskiarvo (keskihajonta)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Mediaani (25.–75.)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Lievä n = 6	Keskiarvo (keskihajonta)	59,1 (21,5)	49,3 <sup>a</sup> (14,6)
	Mediaani (25.–75.)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Keskivaikea n = 6	Keskiarvo (keskihajonta)	63,5 (19,5)	100 <sup>b</sup> (26,3)
	Mediaani (25.–75.)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Vaikea n = 6	Keskiarvo (keskihajonta)	46,7 (10,9)	168 <sup>c</sup> (67,4)
	Mediaani (25.–75.)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

AUC<sub>0-∞</sub> = pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala aikavälillä nolasta äärettömyyteen.

<sup>a</sup> p-arvo normaaliin verrattuna = 1,00 (Bonferroni-korjattu parittainen vertailu)

<sup>b</sup> p-arvo normaaliin verrattuna = 0,009 (Bonferroni-korjattu parittainen vertailu)

<sup>c</sup> p-arvo normaaliin verrattuna < 0,0001 (Bonferroni-korjattu parittainen vertailu)

Jos potilaalla on keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, altistus 5-karboksi-pirfenidonille suurenee 3,5-kertaiseksi tai suuremmaksi. Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei voida sulkea pois metaboliitin kliinisesti oleellista farmakodynaamista aktiivisuutta. Annosta ei tarvitse muuttaa pirfenidonilla hoidettavilla potilailla, jotka sairastavat lievää munuaisten vajaatoimintaa. Pirfenidonia pitää käyttää varoen potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Pirfenidonin käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <30ml/min) tai pitkälle edennyttä, dialyysia vaativa munuaissairaus (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Populaation farmakokineettiset analyysit neljästä tutkimuksesta, joihin osallistui terveitä koehenkilöitä tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita, sekä yhdestä tutkimuksesta, johon osallistui idiopaattista keuhkofibroosia sairastavia potilaita, osoittivat, ettei potilaan iällä, sukupuolella tai koolla ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta pirfenidonin farmakokinetiikkaan.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan annoksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Toistuvan annoksen aiheuttamaa toksisuutta käsittelevissä tutkimuksissa hiirillä, rotilla ja koirilla havaittiin maksan painon lisääntymistä. Tähän liittyi usein myös maksan sentrilobulaarista hypertrofiaa. Tilan havaittiin korjaantuvan hoidon lopettamisen jälkeen. Maksakasvaimia havaittiin esiintyvän enemmän rotilla ja hiirillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa. Nämä maksahavainnot ovat yhdenmukaisia maksan mikrosomaalisen entsyymi-induktion kanssa, mutta tätä vaikutusta ei ole havaittu Esbriet-hoitoa saavilla ihmisillä. Näitä havaintoja ei pidetä merkittävänä ihmisten kannalta.

Naarasrotilla havaittiin kohtukasvainten lisääntymistä tilastollisesti merkitsevässä määrin, kun rotille oli annettu 1 500 mg pirfenidonia painokiloa kohden päivässä. Tämä on 37-kertainen määrä lääkevalmistetta ihmisille annettavaan 2 403 mg:n päiväannokseen nähden. Mekanististen tutkimusten tulosten mukaan vaikuttaa siltä, että kohtukasvainten esiintyminen liittyy luultavasti krooniseen dopamiinivälitteiseen sukupuolihormonien epätasapainoon. Se puolestaan liittyy rottien lajityypilliseen umpieritysmekanismiin, jollaista ihmisillä ei ole.

Lisääntymistoksisissa tutkimuksissa ei ilmennyt uroksen ja naaraan hedelmällisyyteen tai rotanpoikasten syntymänjälkeiseen kehitykseen liittyviä haitallisia vaikutuksia. Teratogeenisuutta ei havaittu rotilla (1 000 mg painokiloa kohti päivässä) tai kaneilla (300 mg painokiloa kohti päivässä). Eläimillä pirfenidoni ja/tai sen metaboliitit kulkeutuvat istukkaan, joten on mahdollista, että pirfenidonia ja/tai sen metaboliitteja kertyy lapsiveteen. Suuremmilla annoksilla (≥450 mg painokiloa kohti päivässä) rottien kiimakierto pitenee ja epäsäännöllisiä kiertoja esiintyy enemmän. Suuret annokset

( $\geq 1\ 000$  mg/kg/päivä) pidensivät rottien tiineysaika ja heikensivät sikiön elinkelpoisuutta. Imettävillä rotilla tehtyjen tutkimusten mukaan pirfenidoni ja/tai sen metaboliitit erittyvät maitoon, joten on mahdollista, että pirfenidonia ja/tai sen metaboliitteja kertyy maitoon.

Vakiotutkimuksissa pirfenidonin ei havaittu vaikuttavan mutageenisesti tai geenitoksisesti, eikä se ollut mutageeninen UV-altistuksella tutkittaessa. UV-altistuksen avulla tutkittaessa pirfenidoni oli positiivinen fotoklastogeenisessä määrityksessä kiinankääpiöhamsterin keuhkosoluissa.

Valotoksisuutta ja ärsytystä havaittiin myös marsuilla, kun niille oli annettu pirfenidonia suun kautta ja kun ne oli altistettu UVA- ja UVB-säteilylle. Valotoksisten vaurioiden vakavuutta pienennettiin käyttämällä auringonsuojavoidetta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa  
Kroskarmelloosinatrium  
Povidoni  
Magnesiumstearaatti

#### Kapselin kuori

Titaanidioksidi (E171)  
Liivate

#### Painomuste

Ruskea S-1-16530- tai 03A2-muste, jonka koostumus:  
Shellakka  
Musta rautaoksidi (E172)  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Propyleeniglykoli  
Ammoniumhydroksidi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

Läpipainopakkaukset: 4 vuotta.  
Pullot: 3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

#### Pakkauskoot

##### Kahden viikon aloituspakkaus

7 x PVC/PE/PCTFE-alumiinikalvoläpipainopakkaus, joista kukin sisältää 3 kapselia (Viikon 1 annos),  
pakkauksessa lisäksi 7 x PVC/PE/PCTFE-alumiinikalvoläpipainopakkaus, joista kukin sisältää  
6 kapselia (Viikon 2 annos). Aloituspakkaus sisältää yhteensä 63 kapselia.

### Neljän viikon ylläpitohoitopakkaus

14 x PVC/PE/PCTFE-alumiinikalvoläpipainopakkaus, joista kukin sisältää 18 kapselia (kahden päivän tarve). Perforoiduissa PVC/PE/PCTFE-alumiinikalvoläpipainopakkauksissa on 14 x 18 kapselia eli yhteensä 252 kapselia.

250 ml:n valkoinen HDPE-purkki, jossa on lapsiturvallinen korkki, sisältää 270 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. helmikuuta 2011  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8. syyskuuta 2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu> <ja {kansallisen viranomaisen (hyperlinkki)} verkkosivulla>.



## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Esbriet 267 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Esbriet 534 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Esbriet 801 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 267 mg pirfenidonia.  
Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 534 mg pirfenidonia.  
Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 801 mg pirfenidonia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Esbriet 267 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joihin on kaiverrettu ”PFD”. Tabletin koko on noin 1,3 x 0,6 cm.  
Esbriet 534 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat oransseja, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joihin on kaiverrettu ”PFD”. Tabletin koko on noin 1,6 x 0,8 cm.  
Esbriet 801 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat ruskeita, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joihin on kaiverrettu ”PFD”. Tabletin koko on noin 2 x 0,9 cm.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Esbrietillä hoidetaan aikuisia, jotka sairastavat idiopaattista keuhkofibroosia.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Esbriet-hoidon saa aloittaa erikoislääkäri, jolla on kokemusta idiopaattisen keuhkofibroosin diagnosoinnista ja hoidosta, ja hoito on toteutettava tällaisen erikoislääkärin valvonnassa.

#### Annostus

##### Aikuiset

Hoidon alkuvaiheessa annos on titrattava suositeltavaan päivittäiseen annokseen, joka on 2403 mg päivässä, 14 päivän aikana seuraavasti:

- Päivät 1–7: 267 mg:n annos otetaan kolme kertaa päivässä (801 mg/päivä)
- Päivät 8–14: 534 mg:n annos otetaan kolme kertaa päivässä (1602 mg/päivä)
- Päivästä 15 eteenpäin: 801 mg:n annos otetaan kolme kertaa päivässä (2403 mg/päivä).

Esbrietin suositeltu päivittäinen ylläpitoannos on 801 mg kolme kertaa päivässä ruoan kanssa otettuna. Päivittäinen kokonaisannos on tällöin 2403 mg.

Suurempia annoksia kuin 2403 mg päivässä ei suositella kenellekään potilaalle (ks. kohta 4.9).

Niiden potilaiden, joilla Esbriet-hoito on keskeytynyt 14:n tai sitä useamman perättäisen päivän ajaksi, on aloitettava hoito uudestaan noudattamalla annoksen kahden viikon mittaista titrausjaksoa, jolla päästään suositeltavaan päivittäiseen annokseen.

Jos hoito on ollut keskeytyneenä alle 14 peräkkäistä päivää, hoitoa voidaan jatkaa ennen keskeytystä käytetyllä ylläpitoannoksella, eikä annosta tarvitse tällöin titrata.

### Annoksen muuttaminen ja muita turvalliseen käyttöön liittyviä seikkoja

*Maha-suolikanavaan liittyvät tapahtumat:* Niitä potilaita, jotka eivät siedä hoitoa maha-suolikanavan haittavaikutusten vuoksi, tulee muistuttaa siitä, että lääkevalmiste on otettava ruoan kanssa. Jos oireet eivät siitä huolimatta häviä, pirfenidoni-annosta voidaan pienentää 267–534 mg:aan otettuna kaksi tai kolme kertaa päivässä ruoan kanssa. Annosta suurennetaan suositeltavaan päivittäiseen annokseen potilaan sietokyvyn mukaan. Jos oireet jatkuvat, potilaita voi neuvoa keskeyttämään hoidon yhden tai kahden viikon ajaksi, jotta oireet lievenisivät.

*Valoherkistyneisyys tai ihottuma:* Niitä potilaita, joilla ilmenee lievää tai keskivaikeaa valoherkistyneisyyttä tai ihottumaa, on muistutettava siitä, että heidän tulee käyttää auringonsuojavoidetta päivittäin sekä välttää auringonvalolle altistumista (ks. kohta 4.4). Pirfenidoni-annosta voidaan pienentää 801 mg:aan päivässä (267 mg kolme kertaa päivässä). Jos ihottuma ei ole hävinnyt seitsemän päivän kuluessa, Esbriet-hoito on keskeytettävä 15 päivän ajaksi. Hoitoa jatketaan suurentamalla annosta vähitellen suositeltavaan päivittäiseen annokseen samalla tavoin kuin hoitoa ensimmäisen kerran aloitettaessa.

Jos potilaalla ilmenee vaikeaa valoherkistyneisyyttä tai ihottumaa, hänen on keskeytettävä hoito ja hakeuduttava lääkärin hoitoon (ks. kohta 4.4). Kun ihottuma on hävinnyt, Esbriet-lääkitys voidaan aloittaa uudestaan ja annosta suurentaa suositeltavaan päivittäiseen annokseen saakka lääkärin harkinnan mukaan.

*Maksan toiminta:* Jos alaniini- ja/tai aspartaattiaminotransferaasiarvot (ALAT/ASAT) suurenevät merkittävästi joko bilirubiiniarvojen nousun kanssa tai ilman, pirfenidonin annostusta tulee muuttaa tai hoito tulee keskeyttää kohdassa 4.4 esitettyjen ohjeiden mukaisesti.

### Erytisyryhmät

#### Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla (ks. kohta 5.2).

#### Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, jotka sairastavat lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pughin luokat A ja B). Koska pirfenidonin plasmapitoisuus voi suurentua joillakin lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, tämän potilasryhmän hoidossa Esbrietillä on noudatettava varovaisuutta. Esbriet-hoitoa ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta tai pitkälle edennyt maksasairaus (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, jotka sairastavat lievää munuaisten vajaatoimintaa. Esbriet-hoidossa pitää olla varovainen, jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min). Esbriet-hoitoa ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai pitkälle edennyt, dialyysia vaativa munuaissairaus (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

#### Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Esbriet-valmistetta pediatrialle potilaille idiopaattisen keuhkofibroosin hoitoon.

### Antotapa

Esbriet otetaan suun kautta. Tabletit niellään kokonaisina veden kanssa ja otetaan ruoan kanssa pahoinvoinnin ja huimauksen riskin vähentämiseksi (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Anamneesissa pirfenidonin käyttöön liittynyt angioedeema (ks. kohta 4.4).
- Fluvoksamiinin samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).
- Vaikea maksan vajaatoiminta tai pitkälle edennyt maksasairaus (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai pitkälle edennyt, dialyysia vaativa munuaissairaus (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Maksan toiminta

Kohonneita transaminaasiarvoja on raportoitu yleisesti Esbriet-hoitoa saaneilla potilailla. Ennen Esbriet-hoidon aloittamista on syytä tehdä maksan toimintaa mittaavat kokeet (ALAT, ASAT ja bilirubiini), ja sen jälkeen ne on toistettava kuukauden välein ensimmäisten kuuden kuukauden aikana ja sitten kolmen kuukauden välein (ks. kohta 4.8).

Jos potilaan aminotransferaasiarvo nousee > 3 – < 5 kertaa normaalin ylärajaa (upper limit of normal, ULN) suuremmaksi ilman bilirubiinipitoisuuden kohoamista tai lääkeaineen aiheuttaman maksavaurioon viittaavia kliinisiä oireita tai löydöksiä Esbriet-hoidon aloittamisen jälkeen, muut syyt pitää sulkea pois, ja potilasta on seurattava tarkkaan. Muiden sellaisten lääkkeiden käytön lopettamista pitää harkita, joihin voi liittyä maksatoksisuutta. Esbriet-annosta on pienennettävä tai hoito on keskeytettävä, mikäli se on kliinisesti tarkoituksenmukaista. Kun maksan toimintaa mittaavien kokeiden tulokset ovat taas normaalin rajoissa, Esbriet-annosta voidaan suurentaa suositeltavaan päivittäiseen annokseen potilaan sietokyvyn mukaisesti.

##### Lääkeaineen aiheuttama maksavaurio

Kohonneisiin ALAT- ja ASAT -arvoihin liittyi harvoin samanaikaista bilirubiinipitoisuuden suurenemista. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu lääkeaineen aiheuttamia maksavaurioita, jotka joissakin tapauksissa olivat vaikeita, mukaan lukien yksittäiset kuolemaan johtaneet tapaukset (ks. kohta 4.8).

Säännöllisten maksan toimintaa seuraavien kokeiden lisäksi on kliininen arviointi ja maksan toimintaa mittaavat kokeet tehtävä viipymättä, jos potilas raportoi maksavaurioon mahdollisesti viittaavia oireita, mukaan lukien väsymystä, ruokahaluttomuutta, epämukavia tuntemuksia oikealla ylävatsassa, tummaa virtsaa tai ikterusta.

Jos potilaan aminotransferaasiarvot ovat > 3 – < 5 kertaa normaalin ylärajaa suuremmat ja jos tähän liittyy hyperbilirubinemia tai maksavaurioon viittaavia kliinisiä oireita tai löydöksiä, Esbriet-hoito on lopetettava eikä potilasta tule altistaa hoidolle uudestaan.

Jos potilaan aminotransferaasiarvot ovat  $\geq 5$  kertaa normaalin ylärajaa suuremmat, Esbriet-hoito on lopetettava eikä potilasta tule altistaa hoidolle uudestaan.

##### Maksan vajaatoiminta

Potilailla, jotka sairastivat keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pughin luokka B), pirlfenidonille altistuminen lisääntyi 60 prosenttia. Esbrietin käytössä lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pughin luokat A ja B) sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta, koska pirlfenidonille altistumisen lisääntyminen on mahdollista. Potilaita tulee seurata huolellisesti toksisuuden merkkien varalta, etenkin jos he ottavat samanaikaisesti jotakin tunnettua CYP1A2-entsyymien estäjää (ks. kohdat 4.5 ja 5.2). Esbrietä ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla ihmisillä, eikä Esbrietä siksi saa käyttää vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3).

##### Valoherkistyneisyys ja ihottuma

Suoralle auringonvalolle (mukaan luettuina aurinkolamput) altistumista tulee välttää tai se on pyrittävä pitämään niin vähäisenä kuin mahdollista Esbriet-hoidon aikana. Potilaita on kehoitettava käyttämään päivittäin auringonsuojavoidetta, pukeutumaan auringonvalolta suojaaviin vaatteisiin sekä välttämään muiden tunnetusti valoherkistyneisyyttä aiheuttavien lääkevalmisteiden käyttöä. Potilaita on myös kehoitettava kertomaan valoherkistyneisyysreaktion tai ihottuman oireista hoitavalle lääkärille. Vaikeat valoherkistyneisyysreaktiot ovat melko harvinaisia. Annoksen muuttaminen tai hoidon keskeyttäminen väliaikaisesti voivat olla tarpeen lievien tai vaikeiden valoherkistyneisyysreaktioiden tai ihottumatapausten ilmaantuessa (ks. kohta 4.2).

### Vaikeat ihoreaktiot

Esbriet-hoitoon on markkinoille tulon jälkeen raportoitu liittyneen Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysia ja yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS), jotka voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan. Jos näihin reaktioihin viittaavia oireita ja löydöksiä ilmaantuu, Esbriet-hoito on heti keskeytettävä. Jos potilaalle on Esbriet-hoidon yhteydessä kehittynyt Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, Esbriet-hoitoa ei saa aloittaa uudelleen, vaan hoito on lopetettava pysyvästi.

### Angioedeema/anafylaksia

Esbriet-valmisteen markkinoilletulon jälkeen sen käytön yhteydessä on ilmoitettu angioedeemaa (joka on joissakin tapauksissa ollut vakavaa), kuten kasvojen, huulten ja/tai kielen turvotusta, johon voi liittyä hengitysvaikeuksia tai hengityksen vinkumista. Myös anafylaktisia reaktioita on raportoitu. Potilaiden on lopetettava hoito välittömästi, jos heille kehittyy angioedeeman tai vaikea-asteisten allergisten reaktioiden oireita Esbriet-valmisteen annon jälkeen. Potilaita, joilla on angioedeema tai vaikea-asteisia allergisia reaktioita, hoidetaan tavanomaisen käytännön mukaisesti. Esbriet-valmistetta ei saa käyttää, jos potilaalla on anamneesissa Esbriet-valmisteen aiheuttama angioedeema tai yliherkkyys (ks. kohta 4.3).

### Huimaus

Esbrietiä käyttävillä potilailla on ilmoitettu esiintyvän huimausta. Ennen tarkkaavaisuutta tai koordinaatiota vaativan toiminnan aloittamista potilaiden on sen vuoksi tiedettävä, miten he reagoivat tähän lääkevalmisteeseen (ks. kohta 4.7). Kliinisissä tutkimuksissa useimmilla huimausta kokeneilla potilailla oli ollut vain yksittäinen huimaukskohtaus, ja valtaosa kohtauksista lakkasi keskimäärin 22 päivän jälkeen. Jos huimaus ei häviä tai jos se muuttuu pahemmaksi, annoksen muuttaminen tai Esbriet-hoidon keskeyttäminen voi olla tarpeen.

### Väsytys

Esbrietiä käyttävillä potilailla on ilmoitettu esiintyvän väsymystä. Ennen tarkkaavaisuutta tai koordinaatiota vaativan toiminnan aloittamista potilaiden on sen vuoksi tiedettävä, miten he reagoivat tähän lääkevalmisteeseen (ks. kohta 4.7).

### Painonlasku

Esbrietiä käyttävillä potilailla on ilmoitettu esiintyvän painonlaskua (ks. kohta 4.8). Lääkäriin tulee seurata potilaan painoa ja tarvittaessa kehottaa tätä lisäämään ruoasta saatavaa kalorimäärää, mikäli painonlaskua pidetään kliinisesti merkittävänä.

### Hyponatremia

Esbriet-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu hyponatremiaa (ks. kohta 4.8). Hyponatremian oireet saattavat olla vähäisiä, ja muut samanaikaiset sairaudet saattavat peittää ne, joten oleellisten laboratorioparametrien säännöllistä seuranta suositellaan, etenkin jos ilmenee selkeitä oireita ja löydöksiä, kuten pahoinvointia, päänsärkyä tai huimausta.

### Natrium

Esbriet sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan “natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Noin 70–80 prosenttia pifrenidonista metaboloituu CYP1A2-entsyymien kautta, ja muut CYP-isoentsyymit, mukaan luettuina CYP2C9, 2C19, 2D6 sekä 2E1, osallistuvat vähäisemmässä määrin metaboliaan.

Greippimehun samanaikainen nauttiminen vaikuttaa CYP1A2-entsyymiä estävästi, joten sitä tulee välttää pirfenidonihoidon aikana.

#### Fluvoksamiini ja CYP1A2-entsyymin estäjät

Vaiheen 1 tutkimuksessa Esbrietin ja fluvoksamiinin (voimakas CYP1A2-entsyymin estäjä, joka vaikuttaa myös muita CYP-isoentsyymejä [CYP2C9, 2C19 sekä 2D6] estävästi) samanaikainen käyttö suurensi nelinkertaisesti pirfenidonille altistumista tupakoimattomilla potilailla.

Esbrietin käyttö on vasta-aiheista potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti fluvoksamiinia (ks. kohta 4.3). Fluvoksamiinihoito tulee keskeyttää ennen Esbriet-hoidon aloittamista ja sitä tulee välttää Esbriet-hoidon aikana pirfenidonin pienentyneen puhdistuman vuoksi. Muiden sekä CYP1A2-entsyymiä että yhtä tai useampaa pirfenidonin metaboliaan vaikuttavaa CYP-isoentsyymiä (esimerkiksi CYP2C9, 2C19 sekä 2D6) estävien lääkevalmisteiden käyttöä on vältettävä pirfenidonihoidon aikana.

*In vitro*- ja *in vivo* -ekstrapoloinnit osoittavat, että voimakkaat ja selektiiviset CYP1A2-entsyymin estäjät (esimerkiksi enoksasiini) voivat suurentaa pirfenidonialtistuksen noin 2–4-kertaiseksi. Jos Esbrietin ja voimakkaan ja selektiivisen CYP1A2-entsyymin estäjän samanaikainen käyttö on välttämätöntä, pirfenidoniannos on pienennettävä tasolle 801 mg/vrk (267 mg kolme kertaa vuorokaudessa). Potilaita on seurattava huolellisesti Esbriet-hoitoon liittyvien haittavaikutusten varalta. Esbriet-hoito on lopetettava tarvittaessa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Esbrietin ja 750 mg siprofloksasiiniannoksen (kohtalaisen voimakas CYP1A2-entsyymin estäjä) samanaikainen anto suurensi pirfenidonialtistusta 81 %. Jos siprofloksasiinin käyttö annoksella 750 mg kaksi kertaa vuorokaudessa on välttämätöntä, pirfenidoniannos on pienennettävä tasolle 1602 mg vuorokaudessa (534 mg kolme kertaa vuorokaudessa). Esbrietä on käytettävä varoen, jos potilas käyttää siprofloksasiinia 250 mg tai 500 mg annoksina kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa.

Esbrietä on käytettävä varoen potilailla, joita hoidetaan muilla kohtalaisen voimakkailta CYP1A2-entsyymin estäjillä (esim. amiodaroni, propafenoni).

Erityistä huolellisuutta on noudatettava myös silloin, jos CYP1A2-entsyymin estäjien kanssa käytetään samanaikaisesti lääkettä, jotka estävät voimakkaasti yhtä tai useampaa muuta pirfenidonin metaboliaan vaikuttavaa CYP-isoentsyymiä, kuten CYP2C9 (esim. amiodaroni, flukonatsoli), 2C19 (esim. kloramfenikoli) sekä 2D6 (esim. fluoksetiini ja paroksetiini).

#### Tupakointi ja CYP1A2-entsyymin induktorit

Vaiheen 1 yhteisvaikutusta käsitelleessä tutkimuksessa arvioitiin tupakoinnin (CYP1A2-entsyymin induktori) vaikutusta pirfenidonin farmakokinetiikkaan. Tupakoijilla pirfenidonille altistuminen oli 50 prosenttia tupakoimattomien arvoon nähden. Tupakointi saattaa indusoida entsyymien tuotantoa maksassa ja siten suurentaa lääkevalmisteen puhdistumaa sekä vähentää sille altistumista. Voimakkaiden CYP1A2-entsyymien induktorien samanaikaista käyttöä sekä tupakointia tulee välttää Esbriet-hoidon aikana. Tämä perustuu tupakoinnin ja sen mahdollisen CYP1A2-entsyymiä indusoivan vaikutuksen välillä havaittuun yhteyteen. Potilaita tulee kehottaa keskeyttämään CYP1A2-entsyymiä voimakkaasti indusoivien lääkevalmisteiden käyttö ja lopettamaan tupakointi ennen pirfenidonihoidon aloittamista ja sen aikana.

Kohtalaisen voimakkaiden CYP1A2-entsyymin induktorien (esimerkiksi omepratsolin) samanaikainen käyttö voi teoriassa pienentää pirfenidonin plasmapitoisuutta.

Mahdollisten CYP1A2-entsyymin ja muiden pirfenidonin metaboliaan vaikuttavien CYP-isoentsyymien induktorien (esim. rifampisiinin) samanaikainen käyttö saattaa pienentää pirfenidonin plasmapitoisuutta merkittävästi. Näitä lääkevalmisteita tulee välttää, mikäli mahdollista.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Esbrietin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoja.

Eläimillä pirfenidoni ja/tai sen metaboliitit kulkeutuvat istukkaan, joten on mahdollista, että pirfenidonia ja/tai sen metaboliitteja kertyy lapsiveteen.

Suuret annokset ( $\geq 1\ 000$  mg/kg/päivä) pidensivät rottien tiineysaikaa ja heikensivät sikiön elinkelpoisuutta.

Varmuuden vuoksi Esbrietin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö pirfenidoni tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Käytettävissä olevien eläimiä koskevien farmakokineettisten tietojen perusteella vaikuttaa siltä, että pirfenidoni ja/tai sen metaboliitit erittyvät rintamaitoon, joten on mahdollista, että pirfenidonia ja/tai sen metaboliitteja kertyy rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Imetettävään lapseen kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Esbriet-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

### Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa ei havaittu hedelmällisyyteen liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Esbriet voi aiheuttaa huimausta ja väsymystä, joilla voi olla kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Jos potilaalla on tällaisia oireita, hänen on oltava varovainen ajoneuvoa ajaessaan tai koneita käyttäessään.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa Esbrietä käytettiin 2 403 mg:n päiväannoksella ja jossa sitä verrattiin lumelääkkeeseen, yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset olivat pahoinvointi (32,4 % vs. 12,2 %), ihottuma (26,2 % vs. 7,7 %), ripuli (18,8 % vs. 14,4 %), väsymys (18,5 % vs. 10,4 %), ruoansulatushäiriöt (16,1 % vs. 5,0 %), vähentynyt ruokahalu (20,7 % vs. 8,0 %), päänsärky (10,1 % vs. 7,7 %) ja valoherkistyneisyysreaktio (9,3 % vs. 1,1 %).

### Haittavaikutustaulukko

Esbriet-valmisteen turvallisuutta on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa mukana olleilla 1650 vapaaehtoisella tutkittavalla ja potilaalla. Avoimissa tutkimuksissa on ollut mukana yli 170 potilasta yli viiden vuoden ajan ja osa 10 vuoteen saakka.

Taulukossa 1 on esitetty ne kolmessa yhdistetyssä vaiheen 3 pivotaalitutkimuksessa ilmoitetut haittavaikutukset, joiden yleisyys oli  $\geq 2$  prosenttia Esbrietä saaneella 623 potilaalla, jotka käyttivät sitä suositellulla 2 403 mg:n päiväannoksella. Myös markkinoilletulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 1. Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän, yleisyysluokan [hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )], tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) ja haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Taulukko 1 Haittavaikutukset elinjärjestelmän ja MedDRA-luokituksen yleisyyden mukaan</b>	
<b>Infektiot</b>	
Hyvin yleinen	Ylähengitysteiden infektio
Yleinen	Virtsatieinfektio
<b>Veri ja imukudos</b>	
Melko harvinainen	Agranulosytoosi <sup>1</sup>
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Melko harvinainen	Angioedeema <sup>1</sup>
Tuntematon	Anafylaksia <sup>1</sup>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Hyvin yleinen	Painonlasku, vähentynyt ruokahalu
Melko harvinainen	Hyponatremia <sup>1</sup>
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Yleinen	Unettomuus
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleinen	Päänsärky, huimaus
Yleinen	Uneliaisuus, makuhäiriöt, letargia
<b>Verisuonisto</b>	
Yleinen	Kuumat aallot
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Hyvin yleinen	Hengenahdistus, yskä
Yleinen	Limainen yskä
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleinen	Ruoansulatushäiriöt, pahoinvointi, ripuli, mahan ja ruokatorven refluksitauti, oksentelu, ummetus
Yleinen	Vatsan alueen turvotus, epämiellyttävä tunne vatsan alueella, vatsakipu, ylävatsakivut, mahavaivat, mahatulehdus, ilmavaivat
<b>Maksa ja sappi</b>	
Yleinen	Suurentunut ALAT-arvo, suurentunut ASAT-arvo, suurentunut gammaglutamyylitransferaasiarvo
Melko harvinainen	Seerumin kokonaisbilirubiiniarvon suurentuminen ALAT- ja ASAT-arvojen suurentumisen yhteydessä <sup>1</sup> , lääkeaineen aiheuttama maksavaurio <sup>2</sup>
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Hyvin yleinen	Ihottuma
Yleinen	Valoherkistyneisyysreaktio, kutina, punoitus, kuiva iho, erytematoottinen ihottuma, makulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma
Tuntematon	Stevens–Johnsonin oireyhtymä <sup>1</sup> , toksinen epidermaalinen nekrolyysi <sup>1</sup> , yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) <sup>1</sup>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Hyvin yleinen	Nivelkipu
Yleinen	Lihaskipu

<b>Taulukko 1 Haittavaikutukset elinjärjestelmän ja MedDRA-luokituksen yleisyyden mukaan</b>	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Hyvin yleinen	Väsymys
Yleinen	Heikkous, ei-sydänperäinen rintakipu
<b>Vammat ja myrkytykset</b>	
Yleinen	Auringonpolttama

1. Havaittu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa (ks. kohta 4.4)
2. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu lääkeaineen aiheuttamia maksavaurioita, jotka joissakin tapauksissa olivat kliinisesti vaikeita, mukaan lukien yksittäiset raportoidut kuolemaan johtaneet tapaukset (ks. kohdat 4.3, 4.4).

Idiopaattista keuhkofibroosia koskevien yhdistettyjen kliinisten tutkimusten altistuskorjatut analyysit vahvistivat, että Esbriet-valmisteen turvallisuus- ja siedettävyysoireet pitkälle edennyt idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla (n = 366) on yhdenmukainen sen turvallisuus- ja siedettävyysoireiden kanssa, joka on todettu idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla, joiden sairaus ei ole pitkälle edennyt (n = 942).

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### *Vähentynyt ruokahalu*

Pivotaalitutkimuksissa esiintyneet vähentyneeseen ruokahaluun liittyvät tapaukset olivat helposti hallittavissa eivätkä yleensä aiheuttaneet merkittäviä seurauksia. Melko harvoin, vähentyneeseen ruokahaluun liittyvät tapaukset aiheuttivat huomattavaa, lääketieteellistä hoitoa vaativaa painonlaskua.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostuksesta on vain vähän kliinistä kokemusta. Eräissä tutkimuksissa terveille aikuisille vapaaehtoisille annettiin moninkertaisia pirfenidoni-annoksia. Päivittäinen suurin kokonaisannos oli 4806 mg, joka annettiin kuutena 267 mg:n kapselina kolme kertaa päivässä 12 päivän jaksolla, jonka aikana annosta titrattiin suuremmaksi. Haittavaikutukset olivat lieviä, ohimeneviä ja yhdenmukaisia pirfenidonista yleisimmin ilmoitettujen haittavaikutusten kanssa.

Jos on aihetta epäillä yliannostusta, potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa. Hänen elintoimintojaan on seurattava ja kliinistä tilaa tarkkailtava huolellisesti.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, muut immunosuppressantit. ATC-koodi: L04AX05.

Pirfenidonin vaikutustapaa ei ole vielä täysin määritetty. Erilaisista *in vitro* -tutkimuksista ja keuhkofibroosia (bleomysiinin ja siirteiden aiheuttama fibroosi) koskevista eläinkokeista saadut tiedot kuitenkin osoittavat, että pirfenidonilla on sekä antifibroottisia että tulehdusta estäviä ominaisuuksia.

Idiopaattinen keuhkofibroosi on krooninen fibroottinen ja tulehduksellinen keuhkosairaus, johon proinflammatoristen sytokiinien, mukaan lukien tuumorinekroositekijä-alfan (TNF- $\alpha$ ) ja interleukiini



1-beetan (IL-1 $\beta$ ), synteesi ja vapautuminen vaikuttavat. Pirfenidonin on osoitettu vähentävän tulehdussolujen kertymistä monien seikkojen perusteella.

Pirfenidoni vähentää sidekudosemosolujen lisääntymistä, fibroosiin liittyvien proteiinien ja sytokiinien tuotantoa sekä biosynteesin lisääntymistä ja solunulkoisen matriksin muodostumista sytokiinikasvutekijöiden avulla (esimerkiksi transformoiva kasvutekijä beeta [TGF- $\beta$ ] ja verihitulekasvutekijä [PDGF]).

### Kliininen teho

Esbrietin kliinistä tehoa on tutkittu neljässä vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa, jotka olivat satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja ja lumelääkekontrolloituja ja joihin osallistui idiopaattista keuhkofibroosia sairastavia potilaita. Näistä vaiheen 3 tutkimuksista kolme (PIPF-004, PIPF-006 ja PIPF-016) olivat monikansallisia ja yksi (SP3) tehtiin Japanissa.

PIPF-004- ja PIPF-006-tutkimuksissa Esbrietä (2 403 mg/päivä) verrattiin lumelääkkeeseen. Tutkimukset olivat lähes identtisiä muutamaa poikkeusta lukuun ottamatta; PIPF-004-tutkimuksessa käytettiin väliannosta (1 197 mg/päivä). Molemmista tutkimuksista lääkevalmistetta annettiin kolme kertaa päivässä vähintään 72 viikon ajan. Ensisijainen päätetapahtuma molemmista tutkimuksista oli muutos nopean vitaalikapasiteetin (FVC) prosenttiosuudessa odotusarvosta aloitusarvon ja viikon 72 arvon perusteella. Yhdistetyssä PIPF-004- ja PIPF-006-potilasjoukossa, joka sai hoitoa annoksina 2 403 mg/päivä ja joka käsitti yhteensä 692 potilasta, lähtötilanteen mediaani FVC-prosenttiosuus odotusarvosta oli Esbriet-ryhmässä 73,9 % ja lumelääkettä saaneessa ryhmässä 72,0 % (vaihteluväli Esbriet-ryhmässä 50–123 % ja lumelääkettä saaneessa ryhmässä 48–138 %), ja lähtötilanteen mediaani diffuusiokapasiteetin (DL<sub>CO</sub>) prosenttiosuus odotusarvosta oli Esbriet-ryhmässä 45,1 % ja lumelääkettä saaneessa ryhmässä 45,6 % (vaihteluväli Esbriet-ryhmässä 25–81 % ja lumelääkettä saaneessa ryhmässä 21–94 %). PIPF-004-tutkimuksessa lähtötilanteen FVC-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 50 % ja/tai lähtötilanteen DL<sub>CO</sub>-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 35 % Esbriet-ryhmässä 2,4 %:lla ja lumelääkettä saaneessa ryhmässä 2,1 %:lla potilaista. PIPF-006-tutkimuksessa lähtötilanteen FVC-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 50 % ja/tai lähtötilanteen DL<sub>CO</sub>-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 35 % Esbriet-ryhmässä 1,0 %:lla ja lumelääkettä saaneessa ryhmässä 1,4 %:lla potilaista.

PIPF-004-tutkimuksessa alenema FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta väheni merkittävästi Esbrietä saaneilla potilailla (N=174) lumelääkettä saaneisiin potilaisiin nähden (N = 174; p = 0,001, luokittelu ANCOVA). Esbriet-hoito vähensi myös merkittävästi alenemaa FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta aloitusarvoon nähden myös viikoilla 24 (p = 0,014), 36 (p < 0,001), 48 (p < 0,001) ja 60 (p < 0,001). Viikolla 72 FVC-arvon prosenttiosuus odotusarvosta heikkeni aloitusarvosta  $\geq$  10 prosenttia (idiopaattisen keuhkofibroosin kuolleisuusriskin raja-arvo) 20 prosentilla Esbrietä saaneista potilaista. Lumelääkettä saaneilla vastaava luku oli 35 prosenttia (taulukko 2).

<b>Taulukko 2 Luokittainen muutoksen arviointi lähtötilanteesta viikkoon 72 prosentteina ennakoitusta FVC-arvosta tutkimuksessa PIPF-004</b>	<b>Pirfenidoni 2 403 mg/vrk (N = 174)</b>	<b>Lumelääke (N = 174)</b>
$\geq$ 10 % heikkenemä, kuolema tai keuhkosiirto	35 (20 %)	60 (34 %)
Alle 10 % heikkenemä	97 (56 %)	90 (52 %)
Ei heikkenemää (FVC:n muutos > 0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)

Vaikka PIPF-004-tutkimuksessa Esbrietä ja lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä ei ollut eroja kuuden minuutin kävelytestin tuloksissa aloitusarvon ja viikon 72 tilanteen osalta esimääritetyn ANCOVA-luokittelun perusteella, *ad hoc* -analyysissä 37 prosentilla Esbrietä saaneista potilaista kuuden minuutin kävelytestin aikana kuljettu matka lyheni  $\geq$  50 metriä. Lumelääkettä saaneilla vastaava luku oli 47 prosenttia.

PIPF-006-tutkimuksessa Esbriet-hoito (N = 171) ei vähentänyt alenemaa FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta aloitusarvosta ja viikon 72 tilanteen osalta lumelääkkeeseen

verrattuna (N = 173; p = 0,501). Esbriet-hoito vähensi alenemaa FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta aloitusarvoon nähden myös viikoilla 24 (p = 0,014), 36 (p < 0,001), 48 (p < 0,001) ja 60 (p < 0,001). Viikon 72 kohdalla FVC-arvon prosenttiosuus odotusarvosta heikkeni  $\geq 10$  prosenttia 23 prosentilla Esbrietiä saaneista potilaista ja 27 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista (taulukko 3).

<b>Taulukko 3 Luokittainen muutoksen arviointi lähtötilanteesta viikkoon 72 prosentteina ennakoidusta FVC-arvosta tutkimuksessa PIPF-006</b>		
	<b>Pirfenidoni 2403 mg/vrk (N = 171)</b>	<b>Lumelääke (N = 173)</b>
$\geq 10$ % heikkenemä, kuolema tai keuhkosiirto	39 (23 %)	46 (27 %)
Alle 10 % heikkenemä	88 (52 %)	89 (51 %)
Ei heikkenemää (FVC:n muutos > 0 %)	44 (26 %)	38 (22 %)

PIPF-006-tutkimuksessa kuuden minuutin kävelytestin aikana kuljetun matkan lyheneminen aloitus tilanteen ja viikon 72 tilanteen osalta väheni merkittävästi lumelääkkeeseen verrattuna (p < 0,001, ANCOVA-luokittelu). Lisäksi PIPF-006-tutkimuksen *ad hoc* -analyysissä 33 prosentilla Esbrietiä saaneista potilaista kuuden minuutin kävelytestin aikana kuljettu matka lyheni  $\geq 50$  metriä. Lumelääkettä saaneilla potilailla vastaava luku oli 47 prosenttia.

PIPF-004- ja PIPF-006-tutkimuksissa eloonjäämistä koskevissa yhdistetyissä analyyseissä kuolleisuus Esbrietiä 2 403 mg päivässä saaneen ryhmän osalta oli 7,8 prosenttia. Lumelääkettä saaneiden ryhmässä vastaava luku oli 9,8 prosenttia (HR 0,77 [95 prosentin luottamusväli, 0,47–1,28]).

PIPF-016-tutkimuksessa Esbrietiä (2 403 mg/päivä) verrattiin lumelääkkeeseen. Lääkevalmistetta annettiin kolme kertaa päivässä 52 viikon ajan. Ensisijainen päätetapahtuma oli muutos FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta aloitusarvon ja viikon 52 arvon perusteella. Yhteensä 555 potilaan lähtötilanteen mediaani FVC-prosenttiosuus odotusarvosta oli 68 % (väli: 48–91 %) ja DL<sub>CO</sub>-arvon kohdalla 42 % (väli: 27–170 %). Kahdella prosentilla potilaista FVC-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 50 % ja 21 prosentilla potilaista DL<sub>CO</sub>-prosenttiosuus odotusarvosta oli alle 35 % lähtötilanteessa.

PIPF-016-tutkimuksessa alenema FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta viikolla 52 väheni merkittävästi Esbrietiä saaneilla potilailla (N = 278) lumelääkettä saaneisiin potilaisiin nähden (N = 277; p < 0,000001, luokittelu ANCOVA). Esbriet-hoito vähensi merkittävästi alenemaa FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta aloitusarvoon nähden myös viikoilla 13 (p < 0,000001), 26 (p < 0,000001) ja 39 (p = 0,000002). Viikon 52 kohdalla 17 prosentilla Esbrietiä saaneista potilaista todettiin  $\geq 10$  prosentin heikkenemä ennakoitun FVC-arvon prosenttiosuudessa tai kuolema. Lumelääkettä saaneilla potilailla vastaava luku oli 32 prosenttia (taulukko 4).

<b>Taulukko 4 Luokittainen muutoksen arviointi lähtötilanteesta viikkoon 52 prosentteina ennakoidusta FVC-arvosta tutkimuksessa PIPF-016</b>		
	<b>Pirfenidoni 2 403 mg/vrk (N = 278)</b>	<b>Lumelääke (N = 277)</b>
$\geq 10$ % heikkenemä tai kuolema	46 (17 %)	88 (32 %)
Alle 10 % heikkenemä	169 (61 %)	162 (58 %)
Ei heikkenemää (FVC:n muutos > 0 %)	63 (23 %)	27 (10 %)

PIPF-016-tutkimuksessa kuuden minuutin kävelytestin aikana kuljetun matkan lyheneminen aloitus tilanteen ja viikon 52 tilanteen osalta väheni merkittävästi Esbrietiä saaneilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna (p = 0,036, ANCOVA-luokittelu); 26 prosentilla Esbrietiä saaneista potilaista kuuden minuutin kävelytestin aikana kuljettu matka lyheni  $\geq 50$  metriä. Lumelääkettä saaneilla potilailla vastaava luku oli 36 prosenttia.

PIPF-016-, PIPF-004- ja PIPF-006-tutkimusten ennalta määritetyssä yhdistetyssä analyysissä 12 kuukauden kohdalla mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman esiintyvyys oli merkittävästi pienempi Esbrietä 2 403 mg päivässä saaneessa ryhmässä (3,5 %; 22/623 potilasta) verrattuna lumelääkeryhmään (6,7 %; 42/624 potilasta), mikä merkitsee 48 prosentin vähenemistä mistä tahansa syystä johtuvan kuoleman riskissä ensimmäisen 12 kuukauden aikana (HR 0,52 [95 prosentin luottamusväli, 0,31–0,87],  $p = 0,0107$ , log rank -testi).

Tutkimuksessa (SP3), johon osallistui japanilaisia potilaita, verrattiin 1 800 mg:n päivittäistä pifrenidoniannosta (vastaa PIPF-004- ja PIPF-006-tutkimusten 2 403 mg:n päiväannosta yhdysvaltalaisessa ja eurooppalaisessa potilasväestössä normaalipainotettuna) lumelääkkeeseen (N = 110 vs. N = 109). Pifrenidonihoito vähensi vitaalikapasiteetin keskimääräistä heikkenemistä merkittävästi viikolla 52 (ensisijainen päätetapahtuma) lumelääkkeeseen verrattuna ( $-0,09 \pm 0,02$  l vs.  $-0,16 \pm 0,02$  l,  $p = 0,042$ ).

*Idiopaattista keuhkofibroosia sairastavat potilaat, joilla on pitkälle edennyt keuhkojen vajaatoiminta* PIPF-004-, PIPF-006- ja PIPF-016-tutkimusten yhdistetyissä *post-hoc*-analyysissä pitkälle edennyttä idiopaattista keuhkofibroosia sairastavassa potilasjoukossa (n = 170), jossa lähtötilanteen FVC-prosenttiosuus oli < 50 % ja/tai lähtötilanteen DL<sub>CO</sub>-prosenttiosuus oli < 35 %, vuosittainen FVC-arvon alenema Esbriet-hoitoa saaneilla potilailla (n = 90) oli -150,9 ml verrattuna -277,6 ml:aan lumelääkettä saaneilla potilailla (n = 80).

MA29957-tutkimus oli tueksi tehty 52 viikon pituinen vaiheen IIb, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu kliininen monikeskustutkimus idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla, joilla oli pitkälle edennyt keuhkojen vajaatoiminta (DL<sub>CO</sub> < 40 % odotusarvosta) ja suuri 3. asteen keuhkoverenpainetaudin riski. Tutkimuksessa 89:n Esbriet-monoterapiaa saaneen potilaan FVC-arvon alenema oli samankaltainen kuin yhdistettyjen vaiheen 3 PIPF-004-, PIPF-006- ja PIPF-016-tutkimusten *post-hoc*-analyysin Esbriet-hoitoa saaneilla potilailla.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Esbriet-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa idiopaattisessa keuhkofibroosissa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Kun Esbriet-kapseleita otetaan ruoan kanssa, C<sub>max</sub>-arvo pienenee huomattavasti (50 prosenttia), ja myös AUC-arvo pienenee hieman verrattuna lääkevalmisteen ottamiseen tyhjään mahaan. Kun terveille 50–66-vuotiaille aikuisille vapaaehtoisille annettiin 801 mg:n kerta-annos suun kautta ruoan kanssa, pifrenidonin imeytymisnopeus hidastui. Samalla AUC-arvo oli noin 80–85 prosenttia vastaavasta arvosta, kun lääkevalmiste otettiin paastotilassa. Bioekvivalenssi osoitettiin paastotilassa vertaamalla 801 mg:n tablettia kolmeen 267 mg:n kapseliin. Ruoan kanssa otettu 801 mg:n tabletti täytti AUC-mittausten perusteella bioekvivalenssikriteerit kapseleihin verrattuna, kun taas C<sub>max</sub>-arvon 90 %:n luottamusvälit (108,26–125,60 %) ylittivät hieman tavanomaisen bioekvivalenssirajan ylärajan (90 prosentin luottamusväli 80,00 %–125,00 %). Ruoan vaikutus pifrenidoniantistukseen (AUC) oli tabletti- ja kapselilääkemuodoilla yhdenmukainen. Paastotilaan verrattuna pifrenidonin C<sub>max</sub>-arvo pieneni, kun jompaakumpaa lääkemuotoa otettiin ruoan kanssa, Esbriet-tablettien kanssa hieman vähemmän (40 prosenttia) kuin Esbriet-kapseleiden kanssa (50 prosenttia). Lääkevalmisteen ottaminen ruoan kanssa vähensi myös haittavaikutusten (pahoinvointi ja huimaus) ilmenemistä verrattuna sen ottamiseen paastotilassa. Esbriet suositellaan otettavaksi ruoan kanssa pahoinvoinnin ja huimauksen välttämiseksi.

Pifrenidonin absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole määritetty ihmisillä.

### Jakautuminen

Pifrenidoni sitoutuu ihmisellä plasman proteiineihin, pääasiassa seerumin albumiiniin. Sitoutumisen keskiarvo vaihteli 50 ja 58 prosentin välillä kliinisissä tutkimuksissa havaituilla pitoisuuksilla

(1–100 µg/ml). Suun kautta otetun lääkevalmisteen näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on keskimäärin noin 70 litraa, mikä viittaa siihen, että pifrenidoni jakautuu kudoksiin vain vähäisessä määrin.

### Biotransformaatio

Noin 70–80 prosenttia pifrenidonista metaboloituu CYP1A2-entsyymien kautta, ja muut CYP-isoentsyymit, mukaan luettuina CYP2C9, 2C19, 2D6 sekä 2E1, osallistuvat vähäisemmässä määrin metaboliaan. *In vitro* -tiedot osoittavat jonkin verran pääasiallisen metaboliitin (5-karboksi-pifrenidoni) farmakologisesti oleellista aktiivisuutta pitoisuuksina, jotka ovat suurempia kuin idiopaattista keuhkofibroosia sairastavien potilaiden plasmassa todetut huippupitoisuudet. Tämä saattaa muodostua kohtalasta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kliinisesti oleelliseksi, jos plasman 5-karboksi-pifrenidoniantistus suurenee.

### Eliminaatio

Suun kautta otetun pifrenidonin puhdistuma vaikuttaa kohtalaisesti kyllästyvältä. Eri annoksilla toteutetussa tutkimuksessa, jossa käytettiin toistuvia annoksia, terveille aikuisille annettiin 267–1 335 mg:n suuruisia annoksia kolme kertaa päivässä. Puhdistuma pieneni keskimäärin noin 25 prosenttia kolme kertaa päivässä annetulla 801 mg:n annoksella. Kun terveille aikuisille annettiin kerta-annos pifrenidonia, lopullisen eliminaation näennäinen puoliintumisaika oli keskimäärin 2,4 tuntia. Noin 80 prosenttia suun kautta otetusta pifrenidoniannoksesta erittyy virtsaan 24 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Valtaosa pifrenidonista erittyy 5-karboksi-pifrenidonimetaboliittina (>95 prosenttia havaitusta määrästä), ja alle prosentti pifrenidonista erittyy virtsaan muuttumattomana.

### Erityisryhmät

#### Maksan vajaatoiminta

Pifrenidonin ja 5-karboksi-pifrenidonimetaboliitin farmakokinetiikkaa vertailtiin keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pughin luokka B) sairastavilla potilailla ja henkilöillä, joiden maksa toimi normaalisti. Tulokset osoittivat, että keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla pifrenidonille altistuminen lisääntyi keskimäärin 60 prosenttia 801 mg:n suuruisen pifrenidonikerta-annoksen jälkeen (3 x 267 mg:n kapseli). Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden osalta pifrenidonin käytössä on noudatettava varovaisuutta ja potilaita tulee seurata huolellisesti toksisuuden merkkien varalta, etenkin jos he ottavat samanaikaisesti jotakin tunnettua CYP1A2-entsyymien estäjää (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Esbrietin käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa ja pitkälle edennyttä maksasairautta sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

#### Munuaisten vajaatoiminta

Pifrenidonin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja lievää tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna henkilöihin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Perusaine metaboloituu pääasiassa 5-karboksi-pifrenidoniksi. 5-karboksi-pifrenidonin AUC<sub>0-∞</sub> (keskiarvo (keskihajonta)) oli merkittävästi suurempi keskivaikeaa (100 (26,3) mg•h/l) ( $p = 0,009$ ) ja vaikeaa (168 (67,4) mg•h/l) ( $p < 0,0001$ ) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien ryhmissä kuin ryhmässä, jossa munuaisten toiminta oli normaali (28,7 (4,99) mg•h/l).

Munuaisten vajaatoiminnan ryhmä	Tilastotiedot	AUC <sub>0-∞</sub> (mg·h/l)	
		Pirfenidoni	5-karboksi-pirfenidoni
Normaali n = 6	Keskiarvo (keskihajonta)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Mediaani (25.–75.)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Lievä n = 6	Keskiarvo (keskihajonta)	59,1 (21,5)	49,3 <sup>a</sup> (14,6)
	Mediaani (25.–75.)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Keskivaikea n = 6	Keskiarvo (keskihajonta)	63,5 (19,5)	100 <sup>b</sup> (26,3)
	Mediaani (25.–75.)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Vaikea n = 6	Keskiarvo (keskihajonta)	46,7 (10,9)	168 <sup>c</sup> (67,4)
	Mediaani (25.–75.)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

AUC<sub>0-∞</sub> = pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala aikavälillä nolasta äärettömyyteen.

<sup>a</sup> p-arvo normaaliin verrattuna = 1,00 (Bonferroni-korjattu parittainen vertailu)

<sup>b</sup> p-arvo normaaliin verrattuna = 0,009 (Bonferroni-korjattu parittainen vertailu)

<sup>c</sup> p-arvo normaaliin verrattuna < 0,0001 (Bonferroni-korjattu parittainen vertailu)

Jos potilaalla on keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, altistus 5-karboksi-pirfenidonille suurenee 3,5-kertaiseksi tai suuremmaksi. Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei voida sulkea pois metaboliitin kliinisesti oleellista farmakodynaamista aktiivisuutta. Annosta ei tarvitse muuttaa pirfenidonilla hoidettavilla potilailla, jotka sairastavat lievää munuaisten vajaatoimintaa. Pirfenidonia pitää käyttää varoen potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Pirfenidonin käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai pitkälle edennyt, dialyysia vaativa munuaissairaus (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Populaation farmakokineettiset analyysit neljästä tutkimuksesta, joihin osallistui terveitä koehenkilöitä tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita, sekä yhdestä tutkimuksesta, johon osallistui idiopaattista keuhkofibroosia sairastavia potilaita, osoittivat, ettei potilaan iällä, sukupuolella tai koolla ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta pirfenidonin farmakokinetiikkaan.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Toistuvan annoksen aiheuttamaa toksisuutta käsittelevissä tutkimuksissa hiirillä, rotilla ja koirilla havaittiin maksan painon lisääntymistä. Tähän liittyi usein myös maksan sentrilobulaarista hypertrofiaa. Tilan havaittiin korjaantuvan hoidon lopettamisen jälkeen. Maksakasvaimia havaittiin esiintyvän enemmän rotilla ja hiirillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa. Nämä maksahavainnot ovat yhdenmukaisia maksan mikrosomaalisen entsyymi-induktion kanssa, mutta tätä vaikutusta ei ole havaittu Esbriet-hoitoa saavilla ihmisillä. Näitä havaintoja ei pidetä merkittävänä ihmisten kannalta.

Naarasrotilla havaittiin kohtukasvainten lisääntymistä tilastollisesti merkitsevässä määrin, kun rotille oli annettu 1 500 mg pirfenidonia painokiloa kohden päivässä. Tämä on 37-kertainen määrä lääkevalmistetta ihmisille annettavaan 2 403 mg:n päiväannokseen nähden. Mekanististen tutkimusten tulosten mukaan vaikuttaa siltä, että kohtukasvainten esiintyminen liittyy luultavasti krooniseen dopamiinivälitteiseen sukupuolihormonien epätasapainoon. Se puolestaan liittyy rottien lajityypilliseen umpieritysmekanismiin, jollaista ihmisillä ei ole.

Lisääntymistoksisissa tutkimuksissa ei ilmennyt uroksen ja naaraan hedelmällisyyteen tai rotanpoikasten syntymänjälkeiseen kehitykseen liittyviä haitallisia vaikutuksia. Teratogeenisuutta ei havaittu rotilla (1 000 mg painokiloa kohti päivässä) tai kaneilla (300 mg painokiloa kohti päivässä). Eläimillä pirfenidoni ja/tai sen metaboliitit kulkeutuvat istukkaan, joten on mahdollista, että pirfenidonia ja/tai sen metaboliitteja kertyy lapsiveteen. Suuremmilla annoksilla (≥450 mg painokiloa kohti päivässä) rottien kiimakierto piteni ja epäsäännöllisiä kiertoja esiintyi enemmän. Suuret annokset

( $\geq 1\,000$  mg/kg/päivä) pidensivät rottien tiineysaikaa ja heikensivät sikiön elinkelpoisuutta. Imettävillä rotilla tehtyjen tutkimusten mukaan pirfenidoni ja/tai sen metaboliitit erittyvät maitoon, joten on mahdollista, että pirfenidonia ja/tai sen metaboliitteja kertyy maitoon.

Vakiotutkimuksissa pirfenidonin ei havaittu vaikuttavan mutageenisesti tai geenitoksisesti, eikä se ollut mutageeninen UV-altistuksella tutkittaessa. UV-altistuksen avulla tutkittaessa pirfenidoni oli positiivinen fotoklastogeenisessä määrityksessä kiinankääpiöhamsterin keuhkosoluissa.

Valotoksisuutta ja ärsytystä havaittiin myös marsuilla, kun niille oli annettu pirfenidonia suun kautta ja kun ne oli altistettu UVA- ja UVB-säteilylle. Valotoksisten vaurioiden vakavuutta pienennettiin käyttämällä auringonsuojavoidetta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa  
Kroskarmelloosinatrium  
Povidoni K30  
Kolloidinen vedetön piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli 3350  
Talkki

#### 267 mg tabletit

Keltainen rautaoksidi (E172)

#### 534 mg tabletit

Keltainen rautaoksidi (E172)  
Punainen rautaoksidi (E172)

#### 801 mg tabletit

Punainen rautaoksidi (E172)  
Musta rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

#### 267 mg tabletit ja 801 mg tabletit

Läpipainopakkaukset: 3 vuotta.  
Purkkipakkaukset: 4 vuotta.

#### 534 mg tabletit

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Suurtiheyspolyeteenipurkki (HDPE-purkki), jossa on lapsiturvallinen ja sinetöity kierrekorkki.

### Pakkauskoot

#### 267 mg kalvopäällysteiset tabletit

1 purkki, jossa on 90 kalvopäällysteistä tablettia

2 purkkia, joissa molemmissa on 90 kalvopäällysteistä tablettia (yhteensä 180 kalvopäällysteistä tablettia)

#### 534 mg kalvopäällysteiset tabletit

1 purkki, jossa on 21 kalvopäällysteistä tablettia

1 purkki, jossa on 90 kalvopäällysteistä tablettia

#### 801 mg kalvopäällysteiset tabletit

1 purkki, jossa on 90 kalvopäällysteistä tablettia

PVC/Aclar/PCTFE-alumiinikalvoläpipainopakkaukset

### Pakkauskoot

#### 267 mg kalvopäällysteiset tabletit

1 läpipainoliuskka, jossa on 21 kalvopäällysteistä tablettia (yhteensä 21 tablettia)

2 läpipainoliuskkaa, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia (yhteensä 42 tablettia)

4 läpipainoliuskkaa, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia (yhteensä 84 tablettia)

8 läpipainoliuskkaa, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia (yhteensä 168 tablettia)

Kahden viikon aloituspakkaus: monipakkaus, jossa yhteensä on 63 kalvopäällysteistä tablettia (toisessa pakkauksessa on 21 tablettia ja toisessa 2 x 21 tablettia).

Ylläpitohoitopakkaus: monipakkaus, jossa yhteensä on 252 kalvopäällysteistä tablettia (kolme pakkausta, joista kukin sisältää 4 x 21 tablettia).

#### 801 mg kalvopäällysteiset tabletit

4 läpipainoliuskkaa, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia (yhteensä 84 tablettia)

Ylläpitohoitopakkaus: monipakkaus, jossa yhteensä on 252 kalvopäällysteistä tablettia (kolme pakkausta, joista kukin sisältää 4 x 21 tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. helmikuuta 2011  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 08. syyskuuta 2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu> ja {kansallisen viranomaisen (hyperlinkki)} verkkosivulla>.



## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan tulee varmistaa, että markkinoille tuonnin yhteydessä kaikille lääkäreille, joiden odotetaan määräävän Esbrietiä, toimitetaan lääkäreiden tietopaketti, joka sisältää seuraavat osat:

- valmistetiedot (valmisteyhteenvedo)
- lääkärille tarkoitetut tiedot (turvallisuutta koskevat tarkistuslistat)
- potilaalle tarkoitetut tiedot (pakkausseloste).

Esbrietin turvallisuutta koskeva tarkistuslista tulee sisältää seuraavat maksan toimintaan, lääkeaineen aiheuttaman maksavaurioon ja valoherkistyneisyyteen liittyvät pääasiat:

*Maksan toiminta, lääkeaineen aiheuttama maksavaurio*

- Esbriet on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta tai pitkälle edennyt maksasairaus.
- Seerumin transaminaasiarvojen suurenemista voi ilmetä Esbriet-hoidon aikana.
- Maksan toimintaa mittaavia kokeita on seurattava ennen Esbriet-hoidon aloittamista ja säännöllisin väliajoin sen jälkeen.
- Sellaisia potilaita, joilla maksaentsyymiarvot nousevat, on seurattava tiiviisti ja heidän annostaan on muutettava asianmukaisesti tai hoito on lopetettava.
- Kliininen arviointi ja maksan toimintaa mittaavat kokeet on tehtävä viipymättä, jos potilas saa maksavaurioon viittaavia oireita.

*Valoherkistyneisyys*

- Potilaille tulee kertoa, että Esbrietiin tiedetään liittyvän valoherkistyneisyysreaktioita ja että ennaltaehkäiseviin toimenpiteisiin tulee ryhtyä.
- Potilaita kehoitetaan välttämään tai vähentämään suoralle auringonvalolle (myös aurinkolampuille) altistumista.
- Potilaita on kehoitettava käyttämään päivittäin auringonsuojavoidetta, pukeutumaan auringonvalolta suojaaviin vaatteisiin sekä välttämään muiden tunnetusti valoherkistyneisyyttä aiheuttavien lääkevalmisteiden käyttöä.

Lääkäreille tarkoitetuissa tiedoissa tulee kehottaa lääkettä määrääviä lääkäreitä ilmoittamaan vakavista haittavaikutuksista ja kliinisesti merkittävistä, erityisen kiinnostavista haittavaikutuksista, jollaisia ovat muun muassa seuraavat:

- valoherkistyneisyysreaktiot ja ihottumat
- epänormaalit tulokset maksan toimintaa mittaavissa kokeissa
- lääkeaineen aiheuttama maksavaurio
- muut lääkärin harkinnan mukaan kliinisesti merkittävät haittavaikutukset.

**LIITE III**  
**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIPAKKAUS – PURKKI 250 ML**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Esbriet 267 mg, kovat kapselit

pirfenidoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen kapseli sisältää 267 mg pirfenidonia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kova kapseli

270 kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/11/667/003

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Esbriet

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIPAKKAUS – KAHDEN VIIKON ALOITUSPAKKAUS (7 X 3 KAPSELIN JA 7 X 6 KAPSELIN KOKO)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Esbriet 267 mg kovat kapselit

pirfenidoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen kapseli sisältää 267 mg pirfenidonia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kova kapseli

Aloituspakkaus

Kahden viikon aloituspakkaus (63 kapselia):

Viikko 1 – 21 kapselia (7 läpipainopakkausta, joista kukin sisältää 3 kapselia)

Viikko 2 – 42 kapselia (7 läpipainopakkausta, joista kukin sisältää 6 kapselia)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C



**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/667/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Esbriet

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS – NELJÄN VIIKON YLLÄPITOHOITOPAKKAUS SISÄLTÄEN 252 KAPSELIA (14 X 18 KAPSELIN KOKO)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Esbriet 267 mg kovat kapselit

pirfenidoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen kapseli sisältää 267 mg pirfenidonia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kova kapseli

Neljän viikon hoitopakkaus, joka sisältää 252 kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/667/002

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Esbriet

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ETIKETTI – PURKKI 250 ML**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Esbriet 267 mg, kovat kapselit

pirfenidoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen kapseli sisältää 267 mg pirfenidonia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kova kapseli

270 kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/11/667/003

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**LÄPIPAINOPAKKAUS – KAHDEN VIIKON ALOITUSPAKKAUS (7 X 3 KAPSELIN JA**  
**7 X 6 KAPSELIN KOKO)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Esbriet 267 mg kovat kapselit

pirfenidoni

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Roche Registration GmbH

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Viikko 1, Viikko 2



**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**LÄPIPAINOPAKKAUS – NELJÄN VIIKON HOITOPAKKAUS, SIS. 252 KAPSELIA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Esbriet 267 mg kovat kapselit

pirfenidoni

**2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI**

Roche Registration GmbH

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Esbriet 267 mg kalvopäällysteiset tabletit

pirfenidoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen tabletti sisältää 267 mg pirfenidonia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

90 tablettia

180 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET****10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**



**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/667/007 90 tablettia  
EU/1/11/667/008 180 tablettia (2 x 90)

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

esbriet 267 mg tabl

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Esbriet 534 mg kalvopäällysteiset tabletit

pirfenidoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen tabletti sisältää 534 mg pirfenidonia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

21 tablettia

90 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

esbriet 534 mg tabl

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Esbriet 801 mg kalvopäällysteiset tabletit

pirfenidoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen tabletti sisältää 801 mg pirfenidonia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

90 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/667/011 90 tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

esbriet 801 mg tabl

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****KOTELO Kalvopäällysteiset tabletit läpipainopakkauksessa****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Esbriet 267 mg kalvopäällysteiset tabletit

pirfenidoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen tabletti sisältää 267 mg pirfenidonia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

1 läpipainoliuskka, jossa 21 kalvopäällysteistä tablettia (yhteensä 21 tablettia)

2 läpipainoliuskkaa, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia (yhteensä 42 tablettia)

4 läpipainoliuskkaa, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia (yhteensä 84 tablettia)

8 läpipainoliuskkaa, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia (yhteensä 168 tablettia)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET****10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

esbriet 267 mg tabl

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO** Kalvopäällysteiset tabletit läpipainopakkauksessa Monipakkaus 63 (sisältää Blue box -tiedot)

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Esbriet 267 mg kalvopäällysteiset tabletit

pirfenidoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen tabletti sisältää 267 mg pirfenidonia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

Monipakkaus: 63 kalvopäällysteistä tablettia (toisessa pakkauksessa on 21 tablettia ja toisessa 2 x 21 tablettia)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**



**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

esbriet 267 mg tabl

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO Kalvopäällysteiset tabletit läpipainopakkauksessa Monipakkaus 252 (sisältää Blue box -tiedot)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Esbriet 267 mg kalvopäällysteiset tabletit

pirfenidoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen tabletti sisältää 267 mg pirfenidonia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

Monipakkaus: 252 kalvopäällysteistä tablettia (kolme pakkausta, joista kukin sisältää 4 x 21 tablettia)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

esbriet 267 mg tabl

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO Kalvopäällysteiset tabletit läpipainopakkauksessa**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Esbriet 801 mg kalvopäällysteiset tabletit

pirfenidoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen tabletti sisältää 801 mg pirfenidonia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

4 läpipainoliuskaa, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia (yhteensä 84 tablettia)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

esbriet 801 mg tabl

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO** Kalvopäällysteiset tabletit läpipainopakkauksessa Monipakkaus 252 (sisältää Blue box -tiedot)

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Esbriet 801 mg kalvopäällysteiset tabletit

pirfenidoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen tabletti sisältää 801 mg pirfenidonia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

Monipakkaus: 252 kalvopäällysteistä tablettia (kolme pakkausta, joista kukin sisältää 4 x 21 tablettia)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

esbriet 801 mg tabl

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT  
KARTONKINEN VÄLIPAKKAUS (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Esbriet 267 mg kalvopäällysteiset tabletit  
pirfenidoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen tabletti sisältää 267 mg pirfenidonia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

21 tablettia. Monipakkauksen osa, jota ei myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**



**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

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

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

esbriet 267 mg tabl

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT  
KARTONKINEN VÄLIPAKKAUS (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Esbriet 267 mg kalvopäällysteiset tabletit  
pirfenidoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen tabletti sisältää 267 mg pirfenidonia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

42 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa, jota ei myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä  
Suun kautta

2 läpipainoliuskaa, joista kukin sisältää 21 kalvopäällysteistä tablettia (yhteensä 42 tablettia)

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

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

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

esbriet 267 mg tabl

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT  
KARTONKINEN VÄLIPAKKAUS (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Esbriet 267 mg kalvopäällysteiset tabletit  
pirfenidoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen tabletti sisältää 267 mg pirfenidonia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

84 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa, jota ei myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

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

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

esbriet 267 mg tabl

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT  
KARTONKINEN VÄLIPAKKAUS (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Esbriet 801 mg kalvopäällysteiset tabletit  
pirfenidoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen tabletti sisältää 801 mg pirfenidonia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

84 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa, jota ei myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

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

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

esbriet 801 mg tabl

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ETIKETTI – PURKKI 200 ML**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Esbriet 267 mg kalvopäällysteiset tabletit

pirfenidoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen tabletti sisältää 267 mg pirfenidonia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

90 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**



**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Roche Registration GmbH

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/667/007

EU/1/11/667/008

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ETIKETTI – PURKKI 70 ML**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Esbriet 534 mg kalvopäällysteiset tabletit

pirfenidoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen tabletti sisältää 534 mg pirfenidonia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

21 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Roche Registration GmbH

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/667/009

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ETIKETTI – PURKKI 200 ML**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Esbriet 534 mg kalvopäällysteiset tabletit

pirfenidoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen tabletti sisältää 534 mg pirfenidonia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

90 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Roche Registration GmbH

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/667/010

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ETIKETTI – PURKKI 200 ML**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Esbriet 801 mg kalvopäällysteiset tabletit

pirfenidoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen tabletti sisältää 801 mg pirfenidonia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

90 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Roche Registration GmbH

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/667/011

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOLIUSKA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Esbriet 267 mg kalvopäällysteiset tabletit

pirfenidoni

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Roche Registration GmbH

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**



**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOLIUSKA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Esbriet 801 mg kalvopäällysteiset tabletit

pirfenidoni

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Roche Registration GmbH

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**



Ma Ti Ke To Pe La Su

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Esbriet 267 mg kovat kapselit pirfenidoni

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä saa antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Esbriet on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Esbrietiä
3. Miten Esbrietiä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Esbrietin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Esbriet on ja mihin sitä käytetään**

Esbrietin vaikuttava aine on pirfenidoni, ja sitä käytetään idiopaattisen keuhkofibroosin hoitoon aikuisilla.

Idiopaattinen keuhkofibroosi on sairaus, jossa keuhkokudokset turpoavat ja arpeutuvat ajan mittaan, ja jonka seurauksena on vaikea hengittää syvään. Tämän vuoksi potilaan keuhkot eivät voi enää toimia kunnolla. Esbriet vähentää keuhkojen arpeutumista ja turvotusta, minkä ansiosta on helpompi hengittää.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Esbrietiä**

##### **Älä ota Esbrietiä**

- jos olet allerginen vaikuttavalle aineelle (pirfenidonille) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on aiemmin ollut pirfenidonin käyttöön liittynyt angioedeema, jonka oireena on esiintynyt esimerkiksi kasvojen, huulten ja/tai kielen turvotusta (tähän voi liittyä hengitysvaikeuksia tai hengityksen vinkumista)
- jos käytät fluvoksamiini-nimistä lääkevalmistetta (se on tarkoitettu masennuksen tai pakko-oireisen häiriön hoitoon)
- jos sinulla on vaikea tai pitkälle edennyt maksasairaus
- jos sinulla on vaikea tai pitkälle edennyt munuaissairaus, joka edellyttää dialyysihoitoa.

Jos jokin yllä esitetystä koskee sinua, älä käytä Esbrietiä. Jos et ole varma, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Esbriet-valmistetta

- Saatat tulla herkemäksi auringonvalolle (valoherkistyneisyysreaktio), kun käytät Esbrietiä. Vältä aurinkoa (myös aurinkolamppuja) Esbriet-hoidon aikana. Käytä joka päivä auringonsuojavoidetta ja pukeudu käsivarret, sääret ja pään peittäviin vaatteisiin auringonvalolle altistumisen pienentämiseksi (ks. kohta 4: Mahdolliset haittavaikutukset).
- Älä käytä samanaikaisesti muita lääkkeitä, kuten tetrasykliiniryhmän antibiootteja (esimerkiksi doksisykliiniä), jotka voivat lisätä auringonvalolle herkistymistä.

- Kerro lääkärille, jos sinulla on munuaisongelmia.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on lieviä tai keskivaikeita maksaongelmia.
- Lopeta tupakointi ennen Esbriet-hoidon aloittamista, äläkä tupakoi Esbriet-hoidon aikana. Tupakointi saattaa vähentää Esbrietin vaikutusta.
- Esbriet saattaa aiheuttaa huimausta ja väsymystä. Ole varovainen, jos sinun on tehtävä tarkkaavaisuutta ja koordinoitukykyä vaativia tehtäviä.
- Esbriet saattaa aiheuttaa painonlaskua. Siksi lääkäri tarkkailee painoasi tämän lääkevalmisteen käyttämisen ajan.
- Esbriet-hoidon yhteydessä on raportoitu Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidemaalista nekrolyysiä ja yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS). Jos havaitset näihin vakaviin ihoreaktioihin liittyviä oireita, lopeta Esbriet-hoito ja hakeudu heti lääkäriin. Oireet on kuvattu kohdassa 4.

Esbriet voi aiheuttaa vakavia maksaongelmia, osa tapauksista on johtanut potilaan menehtymiseen. Sinun on käytävä verikokeissa ennen Esbriet-hoidon aloittamista. Kun olet aloittanut hoidon, sinun tulee käydä verikokeissa kuukauden välein ensimmäisten kuuden kuukauden ajan ja sen jälkeen kolmen kuukauden välein niin kauan kuin käytät tätä lääkevalmistettä. Verikokeiden avulla seurataan, toimiiko maksasi kunnolla. On tärkeää, että käyt säännöllisesti verikokeissa Esbriet-hoidon keston ajan.

### **Lapset ja nuoret**

Esbrietä ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Esbriet**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Tämä on erityisen tärkeää etenkin silloin, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, koska ne voivat muuttaa Esbrietin vaikutusta:

Lääkkeet, jotka saattavat voimistaa Esbrietin haittavaikutuksia:

- enoksasiini (eräs antibiootti)
- siprofloksasiini (eräs antibiootti)
- amiodaroni (tiettyjen sydänsairauksien hoitoon käytettävä lääke)
- propafenoni (tiettyjen sydänsairauksien hoitoon käytettävä lääke)
- fluvoksamiini (masennuksen ja pakko-oireisen häiriön hoitoon käytettävä lääke).

Lääkkeet, jotka saattavat heikentää Esbrietin vaikutusta:

- omepratsoli (esimerkiksi ruoansulatushäiriöiden ja refluksitaudin hoitoon käytetty lääke)
- rifampisiini (eräs antibiootti).

### **Esbriet ruoan ja juoman kanssa**

Älä juo greippimehua sinä aikana, kun käytät tätä lääkettä. Greippimehu saattaa estää Esbrietä vaikuttamasta kunnolla.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana, suunnittele raskautta tai epäilet olevasi raskaana, Esbrietin käyttöä suositellaan varotoimena mieluiten välttämään, koska syntymättömälle lapselle mahdollisesti aiheutuvista riskeistä ei tiedetä.

Jos imetät tai suunnittele imettämistä, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Esbriet-hoidon aloittamista. Ei tiedetä, erittykö Esbriet rintamaitoon, joten lääkäri keskustele kanssasi tämän lääkevalmisteen käyttöön imettämisen aikana liittyvistä riskeistä ja hyödyistä, jos päätät imettää.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Älä aja tai käytä koneita, jos sinua huimaa tai jos tunnet itsesi väsyneeksi Esbrietin ottamisen jälkeen.

## **Esbriet sisältää natriumia**

Esbriet sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **3. Miten Esbrietä otetaan**

Esbriet-hoidon aloittaa ja sitä valvoo idiopaattisen keuhkofibroosin hoitoon ja diagnosointiin perehtynyt erikoislääkäri.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkettä käytetään yleensä annosta suurentaen seuraavalla tavalla:

- Ensimmäiset seitsemän päivää: ota yksi kapseli kolme kertaa päivässä ruoan kanssa (yhteensä 801 mg päivässä)
- Päivät 8–14: ota kaksi kapselia kolme kertaa päivässä ruoan kanssa (yhteensä 1602 mg päivässä)
- 15. päivästä eteenpäin (ylläpitohoito): ota kolme kapselia kolme kertaa päivässä ruoan kanssa (yhteensä 2403 mg päivässä).

Esbrietin suositeltu päivittäinen ylläpitoannos on kolme kapselia kolme kertaa päivässä ruoan kanssa otettuna. Päivittäinen kokonaisannos on tällöin 2403 mg.

Nielaise kapselit kokonaisina veden kera sekä ruoan kanssa tai sen jälkeen haittavaikutusten, kuten pahoinvoinnin ja huimauksen, riskin pienentämiseksi. Jos nämä oireet eivät häviä, ota yhteyttä lääkäriisi.

#### Annoksen pienentäminen haittavaikutusten vuoksi

Lääkäri saattaa määrätä sinulle pienemmän annoksen, jos sinulla ilmenee haittavaikutuksia, kuten vatsavaivoja, ihoreaktioita auringonvalolle tai aurinkolampuille tai merkittäviä muutoksia maksan entsyymiarvoissa.

#### **Jos otat enemmän Esbrietä kuin sinun pitäisi**

Ota yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai lähimmän sairaalan päivystykseen heti, jos olet ottanut enemmän kapseleita kuin sinun pitäisi. Ota Esbriet-lääkkeet mukaasi.

#### **Jos unohdat ottaa Esbrietä**

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Annosten välillä tulee olla vähintään kolmen tuntia. Älä ota isompaa vuorokausiannosta kuin mitä lääkärisi on määrännyt.

#### **Jos lopetat Esbrietin käytön**

Lääkäri saattaa tietyissä tilanteissa kehottaa sinua lopettamaan Esbriet-hoidon. Jos olet jostain syystä lopettanut Esbrietin käytön yli 14 perättäisen päivän ajaksi, lääkäri aloittaa hoitosi uudestaan. Tällöin sinun tulee ottaa ensin yksi kapseli kolme kertaa päivässä ja suurentaa annosta asteittain kolme kertaa päivässä otettaviin kolmeen kapseliin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta Esbrietin käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos huomaat jonkin seuraavista oireista tai merkeistä

- Kasvojen, huulten ja/tai kielen turpoamista, kutinaa, nokkosihottumaa, hengitysvaikeuksia tai heikotuksen tunnetta tai jos hengityksesi vinkuu. Nämä oireet ovat merkkejä vakavasta allergisesta reaktiosta, angioedeemasta, tai anafylaksiasta.
- Silmien tai ihon keltaisuutta tai virtsan tummuutta, johon voi liittyä ihon kutinaa, kipua oikealla puolella mahaneudun (vatsan) yläosassa, ruokahaluttomuus, verenvuotoa tai tavanomaista herkemmin ilmaantuvia mustelmia tai väsymyksen tunnetta. Nämä oireet voivat olla merkkejä poikkeavasta maksan toiminnasta ja voivat viitata maksavaurioon. Esiintyvyys on harvinainen.
- Punertavia, tasapintaisia tai pyöreitä ja keskeltä usein rakkulaisia läiskiä, ihon kuoriutumista tai suun, nielun, nenän, sukupuolielinten ja silmien haavaumia. Tällaisia vakavia ihottumia voivat edeltää kuume ja/tai flunssan kaltaiset oireet (Stevens–Johnsonin oireyhtymää tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi).
- Laajalle levinnyt ihottuma, korkea kuume ja laajentuneet imusolmukkeet (yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) tai lääkeyliherkkysoireyhtymä).

### **Muut haittavaikutukset**

Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee jokin haittavaikutus.

### **Hyvin yleiset haittavaikutukset** (voi esiintyä yli 1 potilaalla kymmenestä):

- kurkun tai keuhkoihin johtavien hengitysteiden infektiot ja/tai poskiontelotulehdus
- pahoinvointi
- mahaongelmat, kuten mahahappojen takaisinvirtaus ruokatorveen, oksentaminen, ummetus
- ripuli
- ruoansulatushäiriöt tai mahavaivat
- painonlasku
- vähentynyt ruokahalu
- nukkumisvaikeudet
- väsymys
- huimaus
- päänsärky
- hengenahdistus
- yskä
- nivelsäryt/-kivut.

### **Yleiset haittavaikutukset** (voi esiintyä yli 1 potilaalla sadasta):

- virtsatieinfektiot
- uneliaisuus
- makuhäiriöt
- kuumat aallot
- mahaongelmat, kuten turvotus, kivut ja epämiellyttävä tunne vatsan alueella, närästys ja ilmavaivat
- suurentuneet maksaentsyymiarvot verikokeissa
- ihoreaktiot auringonvalosta tai aurinkolampuista
- iho-ongelmat, kuten kutina, punaisuus tai punoitus, kuivuus, ihottuma
- lihaskivut
- heikotuksen tunne
- rintakipu
- auringonpolttama.

### **Melko harvinaiset haittavaikutukset** (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- matala natriumin (suolan) pitoisuus veressä, joka voi aiheuttaa päänsärkyä, huimausta, sekavuutta, voimattomuutta, lihaskouristuksia tai pahoinvointia ja oksentamista.
- verikokeissa saatetaan todeta valkosolujen vähenemistä.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteeseen turvallisuudesta.

## 5. Esbrietin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullon etiketissä, läpipainopakkauksissa ja pahvipakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Esbriet sisältää

Vaikuttava aine on pirfenidoni. Jokainen kapseli sisältää 267 mg pirfenidonia.

Muut aineet ovat:

- Kapselin sisältö: mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium (ks. kohta 2 Esbriet sisältää natriumia), povidoni, magnesiumstearaatti.
- Kapselin kuori: liivate, titaanidioksidi (E171).
- Kapselin ruskea painomuste: shellakka, musta rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli, ammoniumhydroksidi.

### Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoost

Kovissa Esbriet-kapseleissa (kapselit) on valkoinen tai luonnonvalkoinen, läpinäkymätön alaosa ja valkoinen tai luonnonvalkoinen, läpinäkymätön yläosa, jossa on ruskealla musteella painettu teksti ”PFD 267 mg”. Kapselien sisältämän jauheen väri vaihtelee valkoisesta vaaleankeltaiseen.

Saat lääkkeesi kahden viikon hoidon aloituspakkauksessa, neljän viikon hoitopakkausessa tai pullossa.

Kahden viikon hoidon aloituspakkaus sisältää yhteensä 63 kapselia. Pakkaus sisältää 7 läpipainopakkausta, joissa on 3 kapselia per läpipainopakkaus (1 kapseli kussakin taskussa Viikolle 1) ja 7 läpipainopakkausta, joissa on 6 kapselia per läpipainopakkaus (2 kapselia kussakin taskussa Viikolle 2).

Neljän viikon hoitopakkaus sisältää yhteensä 252 kapselia. Pakkauksessa on 14 x 2-päivän läpipainopakkausta, joista kukin sisältää 18 kapselia (3 kapselia kussakin taskussa).

Kahden viikon hoidon aloituspakkauksen ja neljän viikon ylläpitohoitopakkaus läpipainopakkauksissa on kussakin seuraavat symbolit muistuttamassa annoksen ottamisesta kolme kertaa päivässä:



(aurionnousu; aamuannos)



(aurinko; keskipäivän annos) ja



(kuu; ilta-annos).

Pullopakkaus sisältää 270 kapselia.

Kaikkia pakkauskoikoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **Мyyntiluvan haltija**

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

## **Valmistaja**

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### **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 Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

### **Hrvatska**

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

### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **Magyarország**

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

### **Malta**

(See Ireland)

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

### **Österreich**

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

### **Polska**

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

### **Portugal**

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

### **România**

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



**Ireland**

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

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta  
<http://www.ema.europa.eu>.

Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

**Esbriet 267 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
**Esbriet 534 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
**Esbriet 801 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
pirfenidoni

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Esbriet on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Esbrietiä
3. Miten Esbrietiä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Esbrietin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Esbriet on ja mihin sitä käytetään**

Esbrietin vaikuttava aine on pirfenidoni, ja sitä käytetään idiopaattisen keuhkofibroosin hoitoon aikuisilla.

Idiopaattinen keuhkofibroosi on sairaus, jossa keuhkokudokset turpoavat ja arpeutuvat ajan mittaan, ja jonka seurauksena on vaikea hengittää syvään. Tämän vuoksi potilaan keuhkot eivät voi enää toimia kunnolla. Esbriet vähentää keuhkojen arpeutumista ja turvotusta, minkä ansiosta on helpompi hengittää.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Esbrietiä**

#### **Älä ota Esbrietiä**

- jos olet allerginen vaikuttavalle aineelle (pirfenidonille) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on aiemmin ollut pirfenidonin käyttöön liittynyt angioedeema, jonka oireena on esiintynyt esimerkiksi kasvojen, huulten ja/tai kielen turvotusta (tähän voi liittyä hengitysvaikeuksia tai hengityksen vinkumista)
- jos käytät fluvoksamiini-nimistä lääkevalmistetta (se on tarkoitettu masennuksen tai pakko-oireisen häiriön hoitoon)
- jos sinulla on vaikea tai pitkälle edennyt maksasairaus
- jos sinulla on vaikea tai pitkälle edennyt munuaissairaus, joka edellyttää dialyysihoitoa.

Jos jokin yllä esitetystä koskee sinua, älä käytä Esbrietiä. Jos et ole varma, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

#### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Esbriet-valmistetta

- Saatat tulla herkemäksi auringonvalolle (valoherkistyneisyysreaktio), kun käytät Esbrietiä. Vältä aurinkoa (myös aurinkolamppuja) Esbriet-hoidon aikana. Käytä joka päivä auringonsuojavoidetta ja pukeudu käsivarret, sääret ja pään peittäviin vaatteisiin auringonvalolle altistumisen pienentämiseksi (ks. kohta 4: Mahdolliset haittavaikutukset).

- Älä käytä samanaikaisesti muita lääkkeitä, kuten tetrasykliiniryhmän antibiootteja (esimerkiksi doksisykliiniä), jotka voivat lisätä auringonvalolle herkistymistä.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on munuaisongelmia.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on lieviä tai keskivaikeita maksaongelmia.
- Lopeta tupakointi ennen Esbriet-hoidon aloittamista, äläkä tupakoi Esbriet-hoidon aikana. Tupakointi saattaa vähentää Esbrietin vaikutusta.
- Esbriet saattaa aiheuttaa huimausta ja väsymystä. Ole varovainen, jos sinun on tehtävä tarkkaavaisuutta ja koordinoitukykyä vaativia tehtäviä.
- Esbriet saattaa aiheuttaa painonlaskua. Siksi lääkäri tarkkailee painoasi tämän lääkevalmisteen käyttämisen ajan.
- Esbriet-hoidon yhteydessä on raportoitu Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidemaalista nekrolyysiä. Jos havaitset näihin vakaviin ihoreaktioihin liittyviä oireita, lopeta Esbriet-hoito ja hakeudu heti lääkäriin. Oireet on kuvattu kohdassa 4.

Esbriet voi aiheuttaa vakavia maksaongelmia, osa tapauksista on johtanut potilaan menehtymiseen. Sinun on käytävä verikokeissa ennen Esbriet-hoidon aloittamista. Kun olet aloittanut hoidon, sinun tulee käydä verikokeissa kuukauden välein ensimmäisten kuuden kuukauden ajan ja sen jälkeen kolmen kuukauden välein niin kauan kuin käytät tätä lääkevalmistettä. Verikokeiden avulla seurataan, toimiiko maksasi kunnolla. On tärkeää, että käyt säännöllisesti verikokeissa Esbriet-hoidon keston ajan.

### **Lapset ja nuoret**

Esbrietä ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Esbriet**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Tämä on erityisen tärkeää etenkin silloin, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, koska ne voivat muuttaa Esbrietin vaikutusta:

Lääkkeet, jotka saattavat voimistaa Esbrietin haittavaikutuksia:

- enoksasiini (eräs antibiootti)
- siprofloksasiini (eräs antibiootti)
- amiodaroni (tiettyjen sydänsairauksien hoitoon käytettävä lääke)
- propafenoni (tiettyjen sydänsairauksien hoitoon käytettävä lääke)
- fluvoksamiini (masennuksen ja pakko-oireisen häiriön hoitoon käytettävä lääke).

Lääkkeet, jotka saattavat heikentää Esbrietin vaikutusta:

- omepratsoli (esimerkiksi ruoansulatushäiriöiden ja refluksitaudin hoitoon käytetty lääke)
- rifampisiini (eräs antibiootti).

### **Esbriet ruuan ja juoman kanssa**

Älä juo greippimehua sinä aikana, kun käytät tätä lääkettä. Greippimehu saattaa estää Esbrietä vaikuttamasta kunnolla.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana, suunnittele raskautta tai epäilet olevasi raskaana, Esbriet-tablettien käyttöä suositellaan varotoimenä mieluiten välttämään, koska syntymättömälle lapselle mahdollisesti aiheutuvista riskeistä ei tiedetä.

Jos imetat tai suunnittele imettämistä, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Esbriet-hoidon aloittamista. Ei tiedetä, erittyykö Esbriet rintamaitoon, joten lääkäri keskustelee kanssasi tämän lääkevalmisteen käyttöön imettämisen aikana liittyvistä riskeistä ja hyödyistä, jos päätät imettää.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Älä aja tai käytä koneita, jos sinua huimaa tai jos tunnet itsesi väsyneeksi Esbrietin ottamisen jälkeen.

## **Esbriet sisältää natriumia**

Esbriet sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **3. Miten Esbrietiä otetaan**

Esbriet-hoidon aloittaa ja sitä valvoo idiopaattisen keuhkofibroosin hoitoon ja diagnosointiin perehtynyt erikoislääkäri.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkettä käytetään yleensä annosta suuretaen seuraavalla tavalla:

- Ensimmäiset seitsemän päivää: ota 267 mg:n annos (yksi keltainen tabletti) kolme kertaa päivässä ruoan kanssa (yhteensä 801 mg päivässä).
- Päivät 8–14: ota 534 mg:n annos (kaksi keltaista tablettia tai yksi oranssi tabletti) kolme kertaa päivässä ruoan kanssa (yhteensä 1602 mg päivässä).
- 15. päivästä eteenpäin (ylläpitohoito): ota 801 mg:n annos (3 keltaista tablettia tai yksi ruskea tabletti) kolme kertaa päivässä ruoan kanssa (yhteensä 2403 mg päivässä).

Esbrietin suositeltu päivittäinen ylläpitoannos on 801 mg (3 keltaista tablettia tai yksi ruskea tabletti) kolme kertaa päivässä ruoan kanssa otettuna. Päivittäinen kokonaisannos on tällöin 2403 mg.

Nielaise tabletit kokonaisina veden kera sekä ruoan kanssa tai sen jälkeen haittavaikutusten, kuten pahoinvoinnin ja huimauksen, riskin pienentämiseksi. Jos nämä oireet eivät häviä, ota yhteyttä lääkäriisi.

#### Annoksen pienentäminen haittavaikutusten vuoksi

Lääkäri saattaa määrätä sinulle pienemmän annoksen, jos sinulla ilmenee haittavaikutuksia, kuten vatsavaivoja, ihoreaktioita auringonvalolle tai aurinkolampuille tai merkittäviä muutoksia maksan entsyymiarvoissa.

#### **Jos otat enemmän Esbrietiä kuin sinun pitäisi**

Ota yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai lähimmän sairaalan päivystykseen heti, jos olet ottanut enemmän tabletteja kuin sinun pitäisi. Ota Esbriet-lääkkeet mukaasi.

#### **Jos unohtat ottaa Esbrietiä**

Jos unohtat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Annosten välillä tulee olla vähintään kolme tuntia. Älä ota isompaa vuorokausiannosta kuin mitä lääkärisi on määrännyt.

#### **Jos lopetat Esbrietin käytön**

Lääkäri saattaa tietyissä tilanteissa kehottaa sinua lopettamaan Esbriet-hoidon. Jos olet jostain syystä lopettanut Esbrietin käytön yli 14 perättäisen päivän ajaksi, lääkäri aloittaa hoitosi uudestaan. Tällöin sinun tulee ottaa ensin 267 mg:n annos kolme kertaa päivässä ja suurentaa annosta asteittain kolme kertaa päivässä otettavaan 801 mg:n annokseen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta Esbrietin käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos huomaat jonkin seuraavista oireista tai merkeistä

- Kasvojen, huulten ja/tai kielen turpoamista, kutinaa, nokkosihottumaa, hengitysvaikeuksia tai heikotuksen tunnetta tai jos hengityksesi vinkuu. Nämä oireet ovat merkkejä vakavasta allergisesta reaktiosta, angioedeemasta, tai anafylaksiasta.
- Silmien tai ihon keltaisuutta tai virtsan tummuutta, johon voi liittyä ihon kutinaa, kipua oikealla puolella mahaneudun (vatsan) yläosassa, ruokahaluttomuus, verenvuotoa tai tavanomaista herkemmin ilmaantuvia mustelmia tai väsymyksen tunnetta. Nämä oireet voivat olla merkkejä poikkeavasta maksan toiminnasta ja voivat viitata maksavaurioon. Esiintyvyys on harvinainen.
- Punertavia, tasapintaisia tai pyöreitä ja keskeltä usein rakkulaisia läiskiä, ihon kuoriutumista tai suun, nielun, nenän, sukupuolielinten ja silmien haavaumia. Tällaisia vakavia ihottumia voivat edeltää kuume ja/tai flunssan kaltaiset oireet (Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi).
- Laajalle levinnyt ihottuma, korkea kuume ja laajentuneet imusolmukkeet (yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) tai lääkeyliherkkysoireyhtymä).

### **Muut haittavaikutukset**

Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee jokin haittavaikutus.

### **Hyvin yleiset haittavaikutukset** (voi esiintyä yli 1 potilaalla kymmenestä):

- kurkun tai keuhkoihin johtavien hengitysteiden infektiot ja/tai poskiontelotulehdus
- pahoinvointi
- mahaongelmat, kuten mahahappojen takaisinvirtaus ruokatorveen, oksentaminen, ummetus
- ripuli
- ruoansulatushäiriöt tai mahavaivat
- painonlasku
- vähentynyt ruokahalu
- nukkumisvaikeudet
- väsymys
- huimaus
- päänsärky
- hengenahdistus
- yskä
- nivelsäryt/-kivut.

### **Yleiset haittavaikutukset** (voi esiintyä yli 1 potilaalla sadasta):

- virtsatieinfektiot
- uneliaisuus
- makuhäiriöt
- kuumat aallot
- mahaongelmat, kuten turvotus, kivut ja epämiellyttävä tunne vatsan alueella, närästys ja ilmavaivat
- suurentuneet maksaentsyymiarvot verikokeissa
- ihoreaktiot auringonvalosta tai aurinkolampuista
- iho-ongelmat, kuten kutina, punaisuus tai punoitus, kuivuus, ihottuma
- lihaskivut
- heikotuksen tunne
- rintakipu
- auringonpolttama.

### **Melko harvinaiset haittavaikutukset** (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- matala natriumin (suolan) pitoisuus veressä, joka voi aiheuttaa päänsärkyä, huimausta, sekavuutta, voimattomuutta, lihaskouristuksia tai pahoinvointia ja oksentamista.
- verikokeissa saatetaan todeta valkosolujen vähenemistä.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa

haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Esbrietin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkin etiketissä, läpipainopakkauksessa ja pahvipakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Esbriet sisältää

#### 267 mg:n tabletit

Vaikuttava aine on pirfenidoni. Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 267 mg pirfenidonia. Muut aineet ovat: mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium (ks. kohta 2 Esbriet sisältää natriumia), povidoni K30, kolloidinen vedetön piidioksidi, magnesiumstearaatti. Kalvopäällyste: polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E171), makrogoli 3350, talkki, keltainen rautaoksidi (E172).

#### 534 mg:n tabletit

Vaikuttava aine on pirfenidoni. Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 534 mg pirfenidonia. Muut aineet ovat: mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium (ks. kohta 2 Esbriet sisältää natriumia), povidoni K30, kolloidinen vedetön piidioksidi, magnesiumstearaatti. Kalvopäällyste: polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E171), makrogoli 3350, talkki, keltainen rautaoksidi (E172) ja punainen rautaoksidi (E172).

#### 801 mg:n tabletit

Vaikuttava aine on pirfenidoni. Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 801 mg pirfenidonia. Muut aineet ovat: mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium (ks. kohta 2 Esbriet sisältää natriumia), povidoni K30, kolloidinen vedetön piidioksidi, magnesiumstearaatti. Kalvopäällyste: polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E171), makrogoli 3350, talkki, punainen rautaoksidi (E172) ja musta rautaoksidi (E172).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

#### 267 mg:n tabletit

Esbriet 267 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joihin on kaiverrettu ”PFD”.

Purkkipakkaukset sisältävät yhden 90 tabletin purkin tai kaksi 90 tabletin purkkia (yhteensä 180 tablettia).

Läpipainopakkaukset sisältävät 21, 41, 84 tai 168 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkaukset sisältävät 63 kalvopäällysteistä tablettia (2 viikon aloituspakkaus 21 + 42) tai 252 kalvopäällysteistä tablettia (ylläpitopakkaus 3 x 84).

#### 534 mg:n tabletit

Esbriet 534 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat oransseja, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joihin on kaiverrettu ”PFD”.

Purkkipakkaukset sisältävät joko yhden 21 tabletin purkin tai yhden 90 tabletin purkin.

### 801 mg:n tabletit

Esbriet 801 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat ruskeita, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joihin on kaiverrettu ”PFD”.

Purkkipakkaus sisältää yhden 90 tabletin purkin.

Läpipainopakkaukset sisältävät 84 kalvopäällysteistä tablettia ja monipakkaus sisältää 252 kalvopäällysteistä tablettia (ylläpitopakkaus 3 x 84).

801 mg:n tabletin läpipainoliuskoidissa on kussakin seuraavat symbolit ja viikonpäivien lyhenteet muistuttamassa annoksen ottamisesta kolme kertaa päivässä:



(aurionnousu; aamuannos)



(aurinko; keskipäivän annos) ja



(kuu; ilta-annos).

Ma Ti Ke To Pe La Su

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

#### **Malta**

(See Ireland)

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

#### **Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.