

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Esbriet 267 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 267 mg pirfenidona.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula).

Dvodijelne kapsule s neprozirnim tijelom bijele do bjelkaste boje i neprozirnom kapicom bijele do bjelkaste boje na kojoj je smeđom tintom otisnuto 'PFD 267 mg' i koje sadrže bijeli do blijedožuti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Esbriet je indiciran u odraslih osoba za liječenje idiopatske plućne fibroze (IPF).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Esbriet treba započeti i nadgledati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju IPF-a.

Doziranje

Odrasli

Na početku liječenja dozu treba titrirati tijekom razdoblja od 14 dana do preporučene dnevne doze od 9 kapsula na dan na sljedeći način:

- Od 1. do 7. dana: jedna kapsula, triput na dan (801 mg/dan)
- Od 8. do 14. dana: dvije kapsule, triput na dan (1602 mg/dan)
- Od 15. dana nadalje: tri kapsule, triput na dan (2403 mg/dan)

Preporučena dnevna doza održavanja lijeka Esbriet je tri kapsule od 267 mg triput na dan s hranom, što čini ukupnu dozu od 2403 mg/dan.

Ni za jednog se bolesnika ne preporučuju doze veće od 2403 mg/dan (vidjeti dio 4.9).

Bolesnici koji propuste 14 ili više uzastopnih dana liječenja lijekom Esbriet trebaju ponovno započeti terapiju primjenom početnog režima 2-tjedne titracije do preporučene dnevne doze.

Kod privremenog prekida liječenja kraćeg od 14 uzastopnih dana, liječenje se može nastaviti dotadašnjom preporučenom dnevnom dozom bez titracije.

Prilagođavanje doze i druge mjere za sigurnu primjenu

Probavne smetnje: Bolesnike koji ne podnose terapiju zbog gastrointestinalnih nuspojava treba podsjetiti da lijek uzimaju s hranom. Ako simptomi potraju, doza pirfenidona može se smanjiti na 1–2 kapsule (267 mg – 534 mg) dva do tri puta na dan s hranom, uz postupno povećavanje do preporučene dnevne doze prema podnošljivosti. Ako su simptomi i dalje prisutni, bolesniku se može savjetovati da privremeno prekine liječenje na jedan do dva tjedna, dok se simptomi ne povuku.

Reakcija fotoosjetljivosti ili osip: Bolesnike u kojih se pojave blaga do umjerena reakcija fotoosjetljivosti ili osip treba podsjetiti da svakodnevno koriste sredstva za zaštitu od sunca i izbjegavaju izlaganje suncu (vidjeti dio 4.4). Doza pirfenidona može se smanjiti na 3 kapsule na dan (1 kapsula triput dnevno). Ako osip potraje duže od 7 dana, primjenu lijeka Esbriet treba prekinuti na 15 dana, a zatim postupno povećavati dozu do preporučene dnevne doze na isti način kao i tijekom razdoblja titracije.

Bolesnike koji razviju tešku reakciju fotoosjetljivosti ili težak osip treba uputiti da prestanu uzimati lijek i potraže savjet liječnika (vidjeti dio 4.4). Nakon što se osip povuče, može se ponovno započeti liječenje lijekom Esbriet, uz postupno povećanje do preporučene dnevne doze, prema odluci liječnika.

Funkcija jetre: U slučaju značajnog povišenja razina alanin i/ili aspartat aminotransferaza (ALT/AST), uz povišenje razine bilirubina ili bez njega, potrebno je prilagoditi dozu pirfenidona ili prekinuti liječenje sukladno smjernicama navedenima u dijelu 4.4.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od 65 i više godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (tj. stadija A i B prema Child-Pugh klasifikaciji). Međutim, budući da u nekih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre razine pirfenidona u plazmi mogu biti povišene, kod liječenja takvih bolesnika lijekom Esbriet potreban je oprez. Esbriet se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ili u terminalnoj fazi jetrene bolesti (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu kod bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega. Esbriet je potrebno primjenjivati uz oprez kod bolesnika s umjerenim (klirens kreatinina 30-50 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega. Esbriet se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) ili u terminalnoj fazi bubrežne bolesti koja zahtijeva primjenu dijalize (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Esbriet u pedijatrijskoj populaciji za liječenje IPF-a.

Način primjene

Esbriet se primjenjuje peroralno. Kapsula se mora progutati cijela s vodom i uzimati s hranom kako bi se smanjila mogućnost pojave mučnine i omaglice (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Anamneza angioedema kod primjene pirfenidona (vidjeti dio 4.4).
- Istodobna primjena fluvoksamina (vidjeti dio 4.5).
- Teško oštećenje funkcije jetre ili terminalna faza jetrene bolesti (vidjeti dio 4.2 i 4.4).
- Teško oštećenje funkcije bubrega (CrCl <30 ml/min ili terminalna faza bubrežne bolesti koja zahtijeva dijalizu (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Funkcija jetre

U bolesnika liječenih lijekom Esbriet često su prijavljene povišene razine transaminaza. Potrebno je provesti testove jetrene funkcije (ALT, AST i bilirubin) prije započinjanja liječenja lijekom Esbriet, svaki mjesec tijekom prvih 6 mjeseci liječenja, a zatim svaka 3 mjeseca (vidjeti dio 4.8).

Ako nakon započinjanja terapije lijekom Esbriet u bolesnika dođe do porasta razine aminotransferaza > 3 do $< 5 \times$ GGN bez porasta razine bilirubina i bez znakova i simptoma oštećenja jetre uzrokovanog lijekom, treba isključiti druge uzroke i pažljivo pratiti bolesnika. Treba razmotriti prekid primjene drugih lijekova povezanih s toksičnim učincima na jetru. Ako je to klinički opravdano, dozu lijeka Esbriet treba smanjiti ili privremeno prekinuti primjenu lijeka. Nakon što se nalazi testova jetrene funkcije vrate u normalu, Esbriet se može ponovno uvesti u liječenje, uz postupno povećavanje doze do preporučene dnevne doze, ako je bolesnik podnosi.

Oštećenje jetre uzrokovano lijekom

Manje često su povišenja razina AST-a i ALT-a bila povezana s istodobnim porastom razine bilirubina. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi teškog oštećenja jetre uzrokovanog lijekom, uključujući izolirane slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8).

Uz preporučeno redovito praćenje testova jetrene funkcije, dodatno je potrebno odmah provesti kliničku procjenu i testove jetrene funkcije u bolesnika koji prijavljuju simptome koji mogu upućivati na oštećenje jetre, uključujući umor, anoreksiju, nelagodu u gornjem desnom dijelu abdomena, tamnu mokraću ili žuticu.

Ako u bolesnika dođe do porasta razine aminotransferaza > 3 do $< 5 \times$ GGN praćenog hiperbilirubinemijom ili kliničkim znakovima ili simptomima koji upućuju na oštećenje jetre, liječenje lijekom Esbriet mora se trajno prekinuti i ne smije se ponovno uvoditi.

Ako u bolesnika dođe do porasta razine aminotransferaza $\geq 5 \times$ GGN, liječenje lijekom Esbriet mora se trajno prekinuti i ne smije se ponovno uvoditi.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (tj. stadija B prema Child-Pugh klasifikaciji), izloženost pirfenidonu povećala se za 60%. Esbriet treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s postojećim blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (tj. stadija A i B prema Child-Pugh klasifikaciji) jer postoji mogućnost povećane izloženosti pirfenidonu. Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova toksičnosti, osobito ako istodobno uzimaju poznati inhibitor CYP1A2 (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2). Esbriet nije ispitivan u osoba s teškim oštećenjem funkcije jetre i stoga se ne smije primjenjivati u tih bolesnika (vidjeti dio 4.3).

Reakcija fotoosjetljivosti i osip

Tijekom liječenja lijekom Esbriet, izlaganje izravnoj sunčevoj svjetlosti (uključujući lampe za sunčanje) treba izbjegavati ili svesti na najmanju moguću mjeru. Bolesnike treba uputiti da svakodnevno koriste sredstva zaštitu od sunca, nose odjeću koja ih štiti od izloženosti suncu i izbjegavaju druge lijekove za koje se zna da uzrokuju fotoosjetljivost. Bolesnike treba uputiti da svom liječniku prijave simptome reakcije fotoosjetljivosti ili osipa. Teške reakcije fotoosjetljivosti su manje česte. U slučaju blagih do teških slučajeva reakcije fotoosjetljivosti ili osipa možda će biti potrebno prilagoditi dozu ili privremeno prekinuti liječenje (vidjeti dio 4.2).

Teške kožne reakcije

Kod primjene lijeka Esbriet nakon njegova stavljanja u promet prijavljeni su slučajevi Stevens-Johnsonova sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN) i reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), koji mogu biti opasni po život ili smrtonosni. U slučaju pojave znakova i simptoma koji upućuju na te reakcije potrebno je odmah obustaviti primjenu lijeka Esbriet. Ako bolesnik razvije SJS, TEN ili DRESS tijekom primjene lijeka Esbriet, liječenje tim lijekom ne smije se ponovno započeti i mora se trajno obustaviti.

Angioedem/anafilaksija

Kod primjene lijeka Esbriet nakon njegova stavljanja u promet prijavljeni su slučajevi angioedema (ponekad ozbiljni) poput oticanja lica, usana i/ili jezika, koji mogu biti praćeni otežanim disanjem ili piskanjem pri disanju. Osim toga, prijavljene su i anafilaktičke reakcije. Stoga bolesnici u kojih se

pojave znakovi ili simptomi angioedema ili teških alergijskih reakcija nakon primjene lijeka Esbriet moraju odmah prekinuti liječenje. Bolesnike s angioedemom ili teškim alergijskim reakcijama treba zbrinuti u skladu sa standardnim liječenjem. Esbriet se ne smije koristiti u bolesnika s anamnezom angioedema ili preosjetljivosti zbog primjene lijeka Esbriet (vidjeti dio 4.3).

Omaglica

U bolesnika koji uzimaju Esbriet prijavljena je omaglica. Stoga bi bolesnici trebali znati kako reagiraju na ovaj lijek prije nego što započnu aktivnosti koje zahtijevaju koncentraciju ili koordinaciju (vidjeti dio 4.7). U većine bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima doživjeli omaglicu, ona se dogodila samo jednom te se u većini slučajeva povukla sama, uz medijan trajanja od 22 dana. Ako se omaglica ne poboljša ili ako se pogorša, možda će biti potrebno prilagoditi dozu ili čak prekinuti terapiju lijekom Esbriet.

Umor

U bolesnika koji uzimaju Esbriet prijavljen je umor. Stoga bi bolesnici trebali znati kako reagiraju na ovaj lijek prije nego što započnu aktivnosti koje zahtijevaju koncentraciju ili koordinaciju (vidjeti dio 4.7).

Gubitak tjelesne težine

U bolesnika liječenih lijekom Esbriet prijavljen je gubitak tjelesne težine (vidjeti dio 4.8). Liječnici trebaju pratiti tjelesnu težinu bolesnika i potaknuti ga na povećan unos kalorija ako je gubitak na težini klinički značajan.

Hiponatrijemija

U bolesnika liječenih lijekom Esbriet prijavljena je hiponatrijemija (vidjeti dio 4.8). Budući da simptomi hiponatrijemije mogu biti nejasni i prikriveni istodobnom prisutnošću drugih bolesti, preporučuje se redovito praćenje relevantnih laboratorijskih parametara, osobito ako su prisutni upućujući znakovi i simptomi poput mučnine, glavobolje ili omaglice.

Natrij

Esbriet sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Približno 70–80% pirfenidona metabolizira se uz pomoć CYP1A2, uz manji doprinos drugih CYP izoenzima, uključujući CYP2C9, 2C19, 2D6 i 2E1.

Konzumiranje soka od grejpfruta povezano je s inhibicijom CYP1A2 i stoga ga treba izbjegavati tijekom liječenja pirfenidonom.

Fluvoksamin i inhibitori CYP1A2

U jednom ispitivanju faze 1 istodobna primjena lijeka Esbriet i fluvoksamina (snažnog inhibitora CYP1A2 koji ima inhibicijski učinak i na druge CYP izoenzime [CYP2C9, 2C19, i 2D6]) rezultirala je četverostrukim povećanjem izloženosti pirfenidonu u nepušača.

Esbriet je kontraindiciran u bolesnika koji istodobno uzimaju fluvoksamin (vidjeti dio 4.3). Zbog smanjenog klirensa pirfenidona, primjenu fluvoksamina treba prekinuti prije započinjanja terapije lijekom Esbriet i izbjegavati tijekom terapije lijekom Esbriet. Tijekom liječenja pirfenidonom treba izbjegavati i druge lijekove koji inhibiraju CYP1A2 i jedan ili više drugih izoenzima CYP uključenih u metabolizam pirfenidona (npr. CYP2C9, 2C19 i 2D6).

In vitro i *in vivo* ekstrapolacije ukazuju na to da snažni i selektivni inhibitori CYP1A2 (npr. enoksacin) mogu povećati izloženost pirfenidonu približno 2 do 4 puta. Ako je istodobna primjena lijeka Esbriet sa snažnim i selektivnim inhibitorima CYP1A2 neizbježna, dozu pirfenidona treba smanjiti na 801 mg

na dan (jedna kapsula, triput na dan). Bolesnike treba pomno nadzirati zbog moguće pojave nuspojava povezanih s liječenjem lijekom Esbriet. Ako je potrebno, primjenu lijeka Esbriet treba prekinuti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Istodobna primjena lijeka Esbriet i 750 mg ciprofloksacina (umjerenog inhibitora CYP1A2) povećala je izloženost pirfenidonu za 81%. Ako je primjena ciprofloksacina u dozi od 750 mg dvaput na dan neizbježna, dozu pirfenidona treba smanjiti na 1602 mg na dan (dvije kapsule, triput na dan). Esbriet treba primjenjivati uz oprez kada se ciprofloksacin primjenjuje u dozi od 250 mg ili 500 mg jedanput ili dvaput na dan.

Esbriet treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe drugim umjerenim inhibitorima CYP1A2 (npr. amiodaronom, propafenonom).

Poseban oprez potreban je i ako se istodobno s inhibitorima CYP1A2 primjenjuju snažni inhibitori jednog ili više drugih izoenzima CYP uključenih u metabolizam pirfenidona, kao što su CYP2C9 (npr. amiodaron, flukonazol), 2C19 (npr. kloramfenikol) i 2D6 (npr. fluoksetin, paroksetin).

Pušenje cigareta i induktori CYP1A2

U ispitivanju interakcija faze 1 ocjenjivao se učinak pušenja cigareta (induktor CYP1A2) na farmakokinetiku pirfenidona. Izloženost pirfenidonu u pušača iznosila je 50% izloženosti uočene kod nepušača. Pušenje može inducirati proizvodnju jetrenih enzima te tako povećati klirens lijeka i smanjiti izloženost lijeku. S obzirom na primijećenu povezanost između pušenja cigareta i njegove sposobnosti da inducira CYP1A2, tijekom liječenja lijekom Esbriet treba izbjegavati istodobnu primjenu snažnih induktora CYP1A2, uključujući pušenje. Bolesnike treba potaknuti da prestanu primjenjivati jake induktore CYP1A2 te da prestanu pušiti prije i za vrijeme liječenja pirfenidonom.

U slučaju umjerenih induktora CYP1A2 (npr. omeprazol), istodobna primjena može teoretski uzrokovati sniženje razine pirfenidona u plazmi.

Istodobna primjena lijekova koji mogu djelovati kao snažni induktori CYP1A2 i drugih izoenzima CYP uključenih u metabolizam pirfenidona (npr. rifampicina) može uzrokovati značajno sniženje razine pirfenidona u plazmi. Te bi lijekove trebalo izbjegavati kad god je to moguće.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Esbriet u trudnica.

U životinja, pirfenidon i/ili njegovi metaboliti prolaze kroz placentu i mogu se kumulirati u amnionskoj tekućini.

U štakora je kod primjene visokih doza (≥ 1000 mg/kg/dan) primijećeno produženje gestacije i smanjenje sposobnosti preživljenja ploda.

Kao mjera predostrožnosti savjetuje se izbjegavati primjenu lijeka Esbriet tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se pirfenidon ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni podaci iz ispitivanja farmakokinetike na životinjama pokazuju da se pirfenidon i/ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko i da se u njemu kumuliraju (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja lijekom Esbriet za majku, nužno je odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili terapija lijekom Esbriet.

Plodnost

U pretkliničkim ispitivanjima nisu primijećeni štetni učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Budući da Esbriet može izazvati omaglicu i umor, koji mogu umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, bolesnici moraju biti oprezni dok upravljaju vozilima ili rade sa strojevima ako im se pojave ti simptomi.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom kliničkih ispitivanja primjene lijeka Esbriet u dozi od 2403 mg/dan u usporedbi s placebom bile su mučnina (32,4% naspram 12,2%), osip (26,2% naspram 7,7%), proljev (18,8% naspram 14,4%), umor (18,5% naspram 10,4%), dispepsija (16,1% naspram 5,0%), smanjen apetit (20,7% naspram 8,0%), glavobolja (10,1% naspram 7,7%) i reakcija fotoosjetljivosti (9,3% naspram 1,1%).

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnost primjene lijeka Esbriet ispitana je u kliničkim ispitivanjima koja su uključivala 1650 dobrovoljaca i bolesnika. Više od 170 bolesnika ispitano je u otvorenim ispitivanjima tijekom više od pet godina, dok su neka ispitivanja trajala do 10 godina.

Tablica 1 prikazuje nuspojave prijavljene s učestalošću od $\geq 2\%$ u objedinjenim podacima prikupljenima u 623 bolesnika koji su primali Esbriet u preporučenoj dozi od 2403 mg/dan tijekom triju pivotalnih kliničkih ispitivanja faze 3. U Tablicu 1 uključene su i nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava, a unutar svake skupine učestalosti [vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)] navedene su u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1 Nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti prema MedDRA definiciji	
Infekcije i infestacije	
Vrlo često	infekcija gornjih dišnih putova
Često	infekcija mokraćnih putova
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Manje često	agranulocitoza ¹
Poremećaji imunološkog sustava	
Manje često	angioedem ¹
Nepoznato	anafilaksija ¹
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	gubitak tjelesne težine, smanjen apetit
Manje često	hiponatrijemija ¹
Psihijatrijski poremećaji	
Vrlo često	nesanica
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	glavobolja, omaglica
Često	somnolencija, disgeuzija, letargija
Krvožilni poremećaji	
Često	navale vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo često	dispneja, kašalj
Često	produktivni kašalj
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	dispepsija, mučnina, proljev, gastroezofagealna refluksna bolest, povraćanje, konstipacija
Često	distenzija abdomena, nelagoda u abdomenu, bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, nelagoda u želucu, gastritis, flatulencija
Poremećaji jetre i žuči	
Često	povišene razine ALT-a, povišene razine AST-a, povišene razine gama-glutamil-transferaze
Manje često	povišene razine ukupnog serumskog bilirubina u kombinaciji s povišenim razinama ALT-a i AST-a ¹ ; oštećenje jetre uzrokovano lijekom ²
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	osip
Često	reakcija fotoosjetljivosti, svrbež, eritem, suha koža, eritematozni osip, makularni osip, pruritični osip
Nepoznato	Stevens-Johnsonov sindrom ¹ , toksična epidermalna nekroliza ¹ , reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ¹
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Vrlo često	artralgija
Često	mialgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	umor
Često	astenija, bol u prsištu nevezana uz srce
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Često	sunčane opekline

1. Utvrđeno tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4)
2. Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet utvrđeni su slučajevi teškog oštećenja jetre uzrokovano lijekom, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

U analizama objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja kod IPF-a prilagođenih za izloženost potvrđeno je da je profil sigurnosti i podnošljivosti lijeka Esbriet u bolesnika s IPF-om kojima je bolest uznapredovala (n=366) u skladu s onim utvrđenim u bolesnika s IPF-om kojima bolest nije uznapredovala (n=942).

Opis odabranih nuspojava

Smanjen apetit

Tijekom pivotalnih kliničkih ispitivanja slučajevi smanjenog apetita mogli su se lako zbrinuti i načelno nisu bili povezani sa značajnim posljedicama. Slučajevi smanjenog apetita manje su često bili povezani sa značajnim gubitkom tjelesne težine i zahtijevali medicinsku intervenciju.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Kliničko iskustvo s predoziranjem je ograničeno. Višestruke doze pirfenidona do ukupne doze od 4806 mg/dan primjenjivale su se u obliku 6 kapsula od 267 mg triput na dan zdravim odraslim dobrovoljcima tijekom 12-dnevnog razdoblja postupnog povećanja doze. Nuspojave su bile blage, prolazne i u skladu s najčešće prijavljivanim nuspojavama za pirfenidon.

U slučaju sumnje na predoziranje, potrebno je osigurati potpunu medicinsku skrb, uključujući praćenje vitalnih znakova i strog nadzor kliničkog statusa bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, ostali imunosupresivi, ATK oznaka: L04AX05

Mehanizam djelovanja pirfenidona nije još u potpunosti utvrđen. Međutim, dosadašnji podaci upućuju na to da pirfenidon ima antifibrozirajuća i protuupalna svojstva u različitim *in vitro* sustavima i životinjskim modelima plućne fibroze (fibroza inducirana bleomicinom i transplantacijom).

IPF je kronična fibrozirajuća i upalna plućna bolest na koju utječu sinteza i otpuštanje proupalnih citokina, uključujući faktor tumorske nekroze-alfa (engl. *tumour necrosis factor-alpha*, TNF- α) i interleukin-1-beta (IL-1 β), a pokazalo se da pirfenidon smanjuje nakupljanje upalnih stanica kao odgovor na različite stimulanse.

Pirfenidon smanjuje proliferaciju fibroblasta, stvaranje proteina povezanih s fibrozom, stvaranje citokina te povećanu biosintezu i kumulaciju izvanstaničnog matriksa kao odgovor na citokine/faktore rasta, kao što su transformirajući faktor rasta beta (engl. *transforming growth factor-beta*, TGF- β) i trombocitni faktor rasta (engl. *platelet-derived growth factor*, PDGF).

Klinička djelotvornost

Klinička djelotvornost lijeka Esbriet ispitivana je u četirima multicentričnim, randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontroliranim ispitivanjima faze 3 u bolesnika s IPF-om. Tri od tih ispitivanja faze 3 (PIPF-004, PIPF-006 i PIPF-016) bila su multinacionalna, a jedno (SP3) je provedeno u Japanu.

U ispitivanjima PIPF-004 i PIPF-006 uspoređivalo se liječenje lijekom Esbriet u dozi od 2403 mg/dan s placebom. Oba su ispitivanja bila gotovo identično dizajnirana, uz nekoliko iznimaka, uključujući skupinu ispitanika u ispitivanju PIPF-004 koja je primala srednju dozu lijeka (1197 mg/dan). U oba se ispitivanja liječenje primjenjivalo triput na dan tijekom najmanje 72 tjedna. Primarna mjera ishoda u oba ispitivanja bila je promjena postotka predviđenog forsiranog vitalnog kapaciteta (engl. *forced vital capacity*, FVC) od početka ispitivanja do 72. tjedna liječenja. U objedinjenoj populaciji ispitanika iz ispitivanja PIPF-004 i PIPF-006 liječenih dozom od 2403 mg/dan, koja je obuhvaćala ukupno

692 bolesnika, medijan početnog postotka predviđenog FVC-a iznosio je 73,9% u skupini liječenoj lijekom Esbriet odnosno 72,0% u skupini koja je primala placebo (raspon: 50-123% odnosno 48-138%), dok je medijan početnog postotka predviđenog difuzijskog kapaciteta za ugljikov monoksid (engl. *Carbon Monoxide Diffusing Capacity*, DL_{CO}) iznosio 45,1% u skupini liječenoj lijekom Esbriet odnosno 45,6% u skupini koja je primala placebo (raspon: 25-81% odnosno 21-94%). U ispitivanju PIPF-004, 2,4% bolesnika liječenih lijekom Esbriet i 2,1% bolesnika koji su primali placebo imalo je postotak predviđenog FVC-a manji od 50% i/ili postotak predviđenog DL_{CO} manji od 35% na početku ispitivanja. U ispitivanju PIPF-006, 1,0% bolesnika liječenih lijekom Esbriet i 1,4% bolesnika koji su primali placebo imalo je postotak predviđenog FVC-a manji od 50% i/ili postotak predviđenog DL_{CO} manji od 35% na početku ispitivanja.

U ispitivanju PIPF-004, pad postotka predviđenog FVC-a od početka ispitivanja do 72. tjedna liječenja bio je značajno manji u bolesnika koji su primali Esbriet (N=174) nego u onih koji su primali placebo (N=174, p=0,001, rang ANCOVA). Liječenje lijekom Esbriet značajno je smanjilo i pad postotka predviđenog FVC-a od početnih vrijednosti u 24. tjednu (p=0,014), 36. tjednu (p<0,001), 48. tjednu (p<0,001) i 60. tjednu (p<0,001). U 72. tjednu, pad postotka predviđenog FVC-a za ≥10% u odnosu na početne vrijednosti (granična vrijednost koja ukazuje na rizik od smrti zbog IPF-a) primijećen je u 20% bolesnika koji su primali Esbriet, u usporedbi s 35% bolesnika koji su primali placebo (Tablica 2).

Tablica 2: Kategorijska ocjena promjene postotka predviđenog FVC-a od početka ispitivanja do 72. tjedna liječenja u ispitivanju PIPF-004		
	Pirfenidon 2403 mg/dan (N = 174)	Placebo (N = 174)
Pad za ≥10% ili smrt ili transplantacija pluća	35 (20%)	60 (34%)
Pad manji od 10%	97 (56%)	90 (52%)
Bez pada (promjena FVC-a od >0%)	42 (24%)	24 (14%)

Iako nije bilo razlike između bolesnika koji su primali Esbriet u usporedbi s onima koji su primali placebo s obzirom na promjenu udaljenosti prijeđene tijekom 6-minutnog testa hodanja (engl. *six minute walk test*, 6MWT) od početnih vrijednosti do onih izmjerenih u 72. tjednu liječenja prema unaprijed definiranom rang ANCOVA, *ad hoc* analiza pokazala je da se u 37% bolesnika koji su primali Esbriet udaljenost tijekom 6MWT testa smanjila za ≥50 m, dok je isto primijećeno u 47% bolesnika koji su primali placebo u ispitivanju PIPF-004.

U ispitivanju PIPF-006, liječenje lijekom Esbriet (N=171) nije smanjilo pad postotka predviđenog FVC-a od početnih vrijednosti do onih izmjerenih u 72. tjednu liječenja u usporedbi s placebom (N=173, p=0,501). Međutim, liječenje lijekom Esbriet smanjilo je pad postotka predviđenog FVC-a od početnih vrijednosti do onih izmjerenih u 24. tjednu (p<0,001), 36. tjednu (p=0,011) i 48. tjednu (p=0,005). U 72. tjednu, pad FVC-a za ≥10% primijećen je u 23% bolesnika koji su primali Esbriet i 27% bolesnika koji su primali placebo (Tablica 3).

Tablica 3: Kategorijska ocjena promjene postotka predviđenog FVC-a od početka ispitivanja do 72. tjedna liječenja u ispitivanju PIPF-006		
	Pirfenidon 2403 mg/dan (N = 171)	Placebo (N = 173)
Pad za ≥10% ili smrt ili transplantacija pluća	39 (23%)	46 (27%)
Pad manji od 10%	88 (52%)	89 (51%)
Bez pada (promjena FVC >0%)	44 (26%)	38 (22%)

U ispitivanju PIPF-006, smanjenje udaljenosti prijeđene tijekom 6MWT testa od početnih vrijednosti do onih izmjerenih u 72. tjednu bilo je značajno manje u odnosu na placebo (p<0,001, rang ANCOVA). Osim toga, *ad hoc* analiza pokazala je da se u 33% bolesnika koji su primali Esbriet udaljenost prijeđena tijekom 6MWT testa smanjila za ≥50 m, dok je isto primijećeno u 47% bolesnika koji su primali placebo u ispitivanju PIPF-006.

U analizi objedinjenih podataka o preživljenju iz ispitivanja PIPF-004 i PIPF-006, stopa smrtnosti u skupini koja je primala Esbriet u dozi od 2403 mg/dan iznosila je 7,8%, dok je u skupini koja je primala placebo iznosila 9,8% (omjer hazarda HR 0,77 [95% CI, 0,47–1,28]).

U ispitivanju PIPF-016 uspoređivalo se liječenje lijekom Esbriet u dozi od 2403 mg/dan s placebom. Liječenje se primjenjivalo triput na dan tijekom 52 tjedna. Primarna mjera ishoda bila je promjena postotka predviđenog FVC-a od početka ispitivanja do 52. tjedna liječenja. U ukupno 555 bolesnika, medijan početne vrijednosti postotka predviđenog FVC-a iznosio je 68% (raspon: 48-91%), a %DL_{CO} 42% (raspon: 27-170%). Na početku ispitivanja, 2% bolesnika imalo je postotak predviđenog FVC-a manji od 50%, dok je 21% bolesnika imalo postotak predviđenog DL_{CO} manji od 35%.

U ispitivanju PIPF-016, pad postotka predviđenog FVC-a od početka ispitivanja do 52. tjedna liječenja bio je značajno niži u bolesnika koji su primali Esbriet (N=278) u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (N=277, $p < 0,000001$, rang ANCOVA). Liječenje lijekom Esbriet značajno je smanjilo i pad postotka predviđenog FVC-a od početnih vrijednosti u 13. tjednu ($p = 0,000001$), 26. tjednu ($p < 0,000001$) i 39. tjednu ($p < 0,000002$). U 52. tjednu, pad postotka predviđenog FVC-a za $\geq 10\%$ u odnosu na početne vrijednosti ili smrt primijećeni su u 17% bolesnika koji su primali Esbriet, u usporedbi s 32% bolesnika koji su primali placebo (Tablica 4).

Tablica 4: Kategorijska ocjena promjene postotka predviđenog FVC-a od početka ispitivanja do 52. tjedna liječenja u ispitivanju PIPF-016		
	Pirfenidon 2403 mg/dan (N = 278)	Placebo (N = 277)
Pad od $\geq 10\%$ ili smrt	46 (17%)	88 (32%)
Pad manji od 10%	169 (61%)	162 (58%)
Bez pada (promjena FVC za $> 0\%$)	63 (23%)	27 (10%)

U ispitivanju PIPF-016, smanjenje udaljenosti prijeđene tijekom 6MWT testa od početnih vrijednosti do onih izmjerenih u 52. tjednu bilo je značajno manje u bolesnika koji su primali Esbriet u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo ($p = 0,036$, rang ANCOVA); u 26% bolesnika koji su primali Esbriet utvrđeno je smanjenje udaljenosti prijeđene tijekom 6MWT testa za ≥ 50 m, dok je isto primijećeno u 36% bolesnika koji su primali placebo.

U unaprijed određenoj analizi objedinjenih podataka iz ispitivanja PIPF-016, PIPF-004 i PIPF-006 u 12. mjesecu, stopa smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka bila je značajno niža u skupini koja je primala Esbriet u dozi od 2403 mg/dan (3,5%, 22 od 623 bolesnika) nego u onoj koja je primala placebo (6,7%, 42 od 624 bolesnika), što je rezultiralo smanjenjem rizika od smrti zbog bilo kojeg uzroka od 48% unutar prvih 12 mjeseci (HR 0,52 [95% CI, 0,31–0,87], $p = 0,0107$, log-rang test).

U ispitivanju provedenom s japanskim bolesnicima (SP3) uspoređivali su se pirfenidon u dozi od 1800 mg/dan (koja je usporediva s dozom od 2403 mg/dan u američkoj [SAD] i europskoj populaciji iz ispitivanja PIPF-004/006 s obzirom na tjelesnu težinu ispitanika) i placebo (N=110 odnosno N=109). Liječenje pirfenidonom značajno je smanjilo srednju vrijednost smanjenja vitalnog kapaciteta (engl. *vital capacity*, VC) u 52. tjednu (primarna mjera ishoda) u usporedbi s placebom ($-0,09 \pm 0,02$ l naspram $-0,16 \pm 0,02$ l, $p = 0,042$).

Bolesnici s IPF-om s uznapredovalim oštećenjem plućne funkcije

U *post-hoc* analizama objedinjenih podataka iz ispitivanja PIPF-004, PIPF-006 i PIPF-016, u populaciji bolesnika s uznapredovalim IPF-om ($n = 170$) koji su na početku ispitivanja imali FVC $< 50\%$ i/ili DL_{CO} $< 35\%$, godišnji pad FVC-a u bolesnika liječenih lijekom Esbriet ($n=90$) iznosio je -150,9 ml u odnosu na -277,6 ml u bolesnika koji su primali placebo ($n=80$).

U ispitivanju MA29957, potpornom, 52-tjednom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju faze IIb provedenom u bolesnika s IPF-om i uznapredovalim oštećenjem plućne funkcije (DL_{CO} $< 40\%$ predviđene vrijednosti) koji su bili izloženi visokom riziku od plućne hipertenzije 3. stupnja, kod 89 bolesnika liječenih lijekom Esbriet u

monoterapiji zabilježen je sličan pad FVC-a kao i kod bolesnika liječenih lijekom Esbriet u *post-hoc* analizi objedinjenih podataka iz ispitivanja faze 3 PIPF-004, PIPF-006 i PIPF-016.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Esbriet u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikaciji IPF-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Primjena Esbriet kapsula s hranom rezultira velikim smanjenjem C_{max} (za 50%) i manjim učinkom na AUC u usporedbi s primjenom natašte. Nakon peroralne primjene jednokratne doze od 801 mg u stanju sitosti u zdravih odraslih starijih dobrovoljaca (u dobi od 50-66 godina), brzina apsorpcije pirfenidona se smanjila, dok je vrijednost AUC-a u bolesnika s punim želucem iznosila približno 80-85% vrijednosti AUC-a opaženih u bolesnika koji su lijek uzeli natašte. Dokazana je bioekvivalentnost između tablete od 801 mg i tri kapsule od 267 mg nakon primjene natašte. Nakon primjene u stanju sitosti, tableta od 801 mg ispunjavala je kriterije za bioekvivalentnost u odnosu na kapsulu s obzirom na vrijednosti AUC-a, dok su intervali pouzdanosti od 90% za C_{max} (108,26% – 125,60%) bili malo iznad gornje granice standardnog praga za bioekvivalentnost (90% CI: 80,00% – 125,00%). Učinak hrane na AUC pirfenidona nakon peroralne primjene bio je podudaran kod primjene tableta i kapsula. U usporedbi s primjenom natašte, primjena bilo koje od formulacija s hranom smanjila je C_{max} pirfenidona, s time da je Esbriet tableta smanjila C_{max} nešto manje (za 40%) nego Esbriet kapsula (za 50%). Primijećena je niža incidencija nuspojava (mučnine i omaglice) u bolesnika s punim želucem u usporedbi sa skupinom koja je lijek uzela natašte. Stoga se preporučuje Esbriet uzimati s hranom radi smanjenja incidencije mučnine i omaglice.

Nije utvrđena apsolutna bioraspoloživost pirfenidona u ljudi.

Distribucija

Pirfenidon se vezuje za proteine u ljudskoj plazmi, prvenstveno za serumski albumin. Sveukupna srednja vrijednost vezivanja za proteine u plazmi kretala se u rasponu od 50% do 58% pri koncentracijama zabilježenima u kliničkim ispitivanjima (1 do 100 µg/ml). Nakon peroralne primjene, srednja vrijednost prividnog volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi približno 70 l, što ukazuje na umjerenu distribuciju pirfenidona u tkiva.

Biotransformacija

Približno se 70-80% pirfenidona metabolizira uz pomoć CYP1A2, uz manji doprinos drugih izoenzima CYP, uključujući CYP2C9, 2C19, 2D6 i 2E1. Podaci dobiveni *in vitro* ukazuju na određenu farmakološki značajnu aktivnost glavnog metabolita (5-karboksi-pirfenidona) pri koncentracijama višima od vršnih koncentracija u plazmi bolesnika s IPF-om. To može imati klinički značaj u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije u kojih je povećana izloženost 5-karboksi-pirfenidonu u plazmi.

Eliminacija

Čini se da je klirens pirfenidona nakon peroralne primjene umjereno saturabilan. U ispitivanju primjene višestrukih doza različitih jačina u zdravih starijih odraslih ispitanika, u kojem su se primjenjivale doze od 267 mg do 1335 mg triput na dan, srednja vrijednost klirensa smanjila se za približno 25% kod primjene doza većih od 801 mg triput na dan. Nakon primjene jednokratne doze pirfenidona u zdravih starijih odraslih ispitanika, srednja vrijednost prividnog terminalnog poluvijeka eliminacije iznosila je približno 2,4 sata. Oko 80% peroralno primijenjene doze pirfenidona izlučuje se mokraćom unutar 24 sata od primjene. Najveći dio pirfenidona izlučuje se u obliku metabolita 5-karboksi-pirfenidona (>95% izlučene doze), dok se manje od 1% izlučuje mokraćom u neizmijenjenom obliku.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika pirfenidona i metabolita 5-karboksi-pirfenidona uspoređivala se u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (stadij B prema Child-Pugh klasifikaciji) i ispitanika s normalnom funkcijom jetre. Rezultati su ukazali na srednje povećanje izloženosti pirfenidonu od 60% nakon primjene jednokratne doze pirfenidona od 801 mg (3 x 1 kapsula od 267 mg) u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Pirfenidon stoga treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre i takve bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova toksičnosti, osobito ako istodobno uzimaju poznati inhibitor CYP1A2 (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Esbriet je kontraindiciran kod teškog oštećenja funkcije jetre i u bolesnika u terminalnoj fazi jetrene bolesti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici pirfenidona u ispitanika s blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s ispitanicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Ishodišni spoj se prvenstveno metabolizira u 5-karboksi-pirfenidon. Srednje vrijednosti (standardno odstupanje, SD) $AUC_{0-\infty}$ za 5-karboksi-pirfenidon bile su značajno više u skupinama s umjerenim ($p=0,009$) i teškim ($p<0,0001$) oštećenjem funkcije bubrega nego u skupini s normalnom bubrežnom funkcijom; 100 (26,3) mg·h/l odnosno 168 (67,4) mg·h/l u usporedbi s 28,7 (4,99) mg·h/l.

Skupina prema oštećenju bubrega	Statistika	$AUC_{0-\infty}$ (mg·h/l)	
		Pirfenidon	5-karboksi-pirfenidon
Normalna funkcija n = 6	Srednja vrijednost (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Medijan (25.–75.)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Blago oštećenje n = 6	Srednja vrijednost (SD)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	Medijan (25.–75.)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Umjereno oštećenje n = 6	Srednja vrijednost (SD)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	Medijan (25.–75.)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Teško oštećenje n = 6	Srednja vrijednost (SD)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	Medijan (25.–75.)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

$AUC_{0-\infty}$ = površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme od nulte točke do beskonačnosti

^a p-vrijednost naspram normalne funkcije = 1,00 (usporedba parova uz Bonferronijevu korekciju)

^b p-vrijednost naspram normalne funkcije = 0,009 (usporedba parova uz Bonferronijevu korekciju)

^c p-vrijednost naspram normalne funkcije < 0,0001 (usporedba parova uz Bonferronijevu korekciju)

Izloženost 5-karboksi-pirfenidonu povećava se 3,5 puta ili više u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Ne može se isključiti klinički značajna farmakodinamička aktivnost metabolita u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega koji se liječe pirfenidonom nije potrebno prilagođavati dozu. Pirfenidon je potrebno primjenjivati uz oprez kod bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Primjena pirfenidona kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($CrCl < 30$ ml/min) ili bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti koja zahtijeva dijalizu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Populacijske farmakokinetičke analize podataka iz 4 ispitivanja provedena u zdravih osoba ili osoba s oštećenjem funkcije bubrega i jednog ispitivanja provedenog u bolesnika s IPF-om nisu pokazale klinički značajan utjecaj dobi, spola ni tjelesne veličine na farmakokinetiku pirfenidona.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza primijećena su povećanja težine jetre u miševa, štakora i pasa, koja su često bila praćena centrolobularnom hipertrofijom jetre. Primijećeno je da se te promjene povlače nakon prekida liječenja. U ispitivanjima kancerogenosti primijećena je povećana incidencija

tumora jetre u štakora i miševa. Ti nalazi na jetri u skladu su s indukcijom jetrenih mikrosomskih enzima, ali taj učinak nije primijećen u bolesnika koji primaju Esbriet. Ti se nalazi ne smatraju značajnima za ljude.

Statistički značajan porast tumora uterusa primijećen je u ženki štakora kojima je primjenjivana doza od 1500 mg/kg/dan, koja je 37 puta veća od doze za ljude od 2403 mg/dan. Ispitivanja mehanizma nastanka ovih tumora pokazala su da tumori uterusa vjerojatno nastaju zbog kronične neravnoteže spolnih hormona pod utjecajem dopamina, a koja u štakora uključuje endokrini mehanizam specifičan za vrstu koji ne postoji u ljudi.

Toksikološka ispitivanja utjecaja na reprodukciju nisu pokazala neželjene učinke na plodnost mužjaka i ženki niti na postnatalni razvoj mladunčadi štakora, a nisu primijećeni ni znakovi teratogenosti u štakora (1000 mg/kg/dan) ni kunića (300 mg/kg/dan). U životinja, pirfenidon i/ili njegovi metaboliti prolaze kroz placentu i mogu se kumulirati u amnionskoj tekućini. Pri visokim su dozama (≥ 450 mg/kg/dan) u štakora zabilježeni produženje estrusnog ciklusa i visoka incidencija nepravilnih ciklusa. Pri visokim je dozama (≥ 1000 mg/kg/dan) u štakora došlo do produženja gestacije i smanjenja sposobnosti preživljenja ploda. Ispitivanja na ženkama štakora u laktaciji pokazuju da se pirfenidon i/ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeku, pri čemu može doći do kumulacije pirfenidona i/ili njegovih metabolita u mlijeku.

Pirfenidon nije pokazao nikakvu mutagenu ni genotoksičnu aktivnost u standardnom nizu testova, a nije pokazao mutagenost ni kada se testirao uz izlaganje UV svjetlosti. Kada se testirao uz izlaganje UV svjetlosti, pirfenidon je bio pozitivan u fotoklastogenom testu na kulturi plućnih stanica kineskog hrčka.

Nakon peroralne primjene pirfenidona i uz izlaganje UVA/UVB svjetlosti, u zamoraca su primijećeni fototoksičnost i iritacija. Težina fototoksičnih lezija umanjena je primjenom krema za zaštitu od sunca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
povidon
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

titanijev dioksid (E171)
želatina

Tinte za označavanje

smeđe tinte S-1-16530 ili 03A2, koje sadrže:

šelak
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
propilenglikol
amonijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine za blistere.

3 godine za boce.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Veličine pakiranja

Pakiranje za 2-tjedni početak liječenja

7 x PVC/PE/PCTFE blister traka od aluminijske folije, od kojih svaka sadrži 3 kapsule (za 1. tjedan primjene), pakiranih zajedno sa 7 x PVC/PE/PCTFE blister traka od aluminijske folije, od kojih svaka sadrži 6 kapsula (za 2. tjedan primjene). Jedno pakiranje sadrži sveukupno 63 kapsule.

Pakiranje za 4-tjednu terapiju održavanja

14 x PVC/PE/PCTFE blister traka od aluminijske folije, od kojih svaka sadrži 18 kapsula (količina za 2 dana liječenja). Perforirane PVC/PE/PCTFE blister trake od aluminijske folije sadrže 14 x 18 kapsula, što su sveukupno 252 kapsule po pakiranju.

Bijela boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) volumena 250 ml sa sigurnosnim zatvaračem za djecu, koja sadrži 270 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/667/001

EU/1/11/667/002

EU/1/11/667/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. veljače 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 8. rujna 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Esbriet 267 mg filmom obložene tablete
Esbriet 534 mg filmom obložene tablete
Esbriet 801 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 267 mg pirfenidona.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 534 mg pirfenidona.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 801 mg pirfenidona.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Esbriet 267 mg filmom obložene tablete su žute, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete, dimenzija približno 1,3 x 0,6 cm, s utisnutom oznakom 'PFD'.
Esbriet 534 mg filmom obložene tablete su narančaste, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete, dimenzija približno 1,6 x 0,8 cm, s utisnutom oznakom 'PFD'.
Esbriet 801 mg filmom obložene tablete su smeđe, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete, dimenzija približno 2 x 0,9 cm, s utisnutom oznakom 'PFD'.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Esbriet je indiciran u odraslih osoba za liječenje idiopatske plućne fibroze (IPF).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Esbriet treba započeti i nadgledati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju IPF-a.

Doziranje

Odrasli

Na početku liječenja dozu treba titrirati tijekom razdoblja od 14 dana do preporučene dnevne doze od 2403 mg/dan na sljedeći način:

- Od 1. do 7. dana: doza od 267 mg, primijenjena triput na dan (801 mg/dan)
- Od 8. do 14. dana: doza od 534 mg, primijenjena triput na dan (1602 mg/dan)
- Od 15. dana nadalje: doza od 801 mg, primijenjena triput na dan (2403 mg/dan)

Preporučena dnevna doza održavanja lijeka Esbriet je 801 mg triput na dan s hranom, što čini ukupnu dozu od 2403 mg/dan.

Ni za jednog se bolesnika ne preporučuju doze veće od 2403 mg/dan (vidjeti dio 4.9).

Bolesnici koji propuste 14 ili više uzastopnih dana liječenja lijekom Esbriet trebaju ponovno započeti terapiju primjenom početnog režima 2-tjedne titracije do preporučene dnevne doze.

Kod privremenog prekida liječenja kraćeg od 14 uzastopnih dana, liječenje se može nastaviti dotadašnjom preporučenom dnevnom dozom bez titracije.

Prilagođavanje doze i druge mjere za sigurnu primjenu

Probavne smetnje: Bolesnike koji ne podnose terapiju zbog gastrointestinalnih nuspojava treba podsjetiti da lijek uzimaju s hranom. Ako simptomi potraju, doza pirfenidona može se smanjiti na 267 mg – 534 mg dva do tri puta na dan s hranom, uz postupno povećavanje do preporučene dnevne doze prema podnošljivosti. Ako su simptomi i dalje prisutni, bolesniku se može savjetovati da privremeno prekine liječenje na jedan do dva tjedna, dok se simptomi ne povuku.

Reakcija fotoosjetljivosti ili osip: Bolesnike u kojih se pojave blaga do umjerena reakcija fotoosjetljivosti ili osip treba podsjetiti da svakodnevno koriste sredstva za zaštitu od sunca i izbjegavaju izlaganje suncu (vidjeti dio 4.4). Doza pirfenidona može se smanjiti na 801 mg svaki dan (267 mg triput na dan). Ako osip potraje duže od 7 dana, primjenu lijeka Esbriet treba prekinuti na 15 dana, a zatim postupno povećavati dozu do preporučene dnevne doze na isti način kao i tijekom razdoblja titracije.

Bolesnike koji razviju tešku reakciju fotoosjetljivosti ili težak osip treba uputiti da prestanu uzimati lijek i potraže savjet liječnika (vidjeti dio 4.4). Nakon što se osip povuče, može se ponovno započeti liječenje lijekom Esbriet, uz postupno povećanje do preporučene dnevne doze, prema odluci liječnika.

Funkcija jetre: U slučaju značajnog povišenja razina alanin i/ili aspartat aminotransferaza (ALT/AST), uz povišenje razine bilirubina ili bez njega, potrebno je prilagoditi dozu pirfenidona ili prekinuti liječenje sukladno smjernicama navedenima u dijelu 4.4.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od 65 i više godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (tj. stadija A i B prema Child-Pugh klasifikaciji). Međutim, budući da u nekih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre razine pirfenidona u plazmi mogu biti povišene, kod liječenja takvih bolesnika lijekom Esbriet potreban je oprez. Esbriet se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ili u terminalnoj fazi jetrene bolesti (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu kod bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega. Esbriet je potrebno primjenjivati uz oprez kod bolesnika s umjerenim (klirens kreatinina 30-50 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega. Esbriet se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) ili u terminalnoj fazi bubrežne bolesti koja zahtijeva primjenu dijalize (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Esbriet u pedijatrijskoj populaciji za liječenje IPF-a.

Način primjene

Esbriet se primjenjuje peroralno. Tablete se moraju progutati cijele s vodom i uzimati s hranom kako bi se smanjila mogućnost pojave mučnine i omaglice (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Anamneza angioedema kod primjene pirfenidona (vidjeti dio 4.4).

- Istodobna primjena fluvoksamina (vidjeti dio 4.5).
- Teško oštećenje funkcije jetre ili terminalna faza jetrene bolesti (vidjeti dio 4.2 i 4.4).
- Teško oštećenje funkcije bubrega ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ili terminalna faza bubrežne bolesti koja zahtijeva dijalizu (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Funkcija jetre

U bolesnika liječenih lijekom Esbriet često su prijavljene povišene razine transaminaza. Potrebno je provesti testove jetrene funkcije (ALT, AST i bilirubin) prije započinjanja liječenja lijekom Esbriet, svaki mjesec tijekom prvih 6 mjeseci liječenja, a zatim svaka 3 mjeseca (vidjeti dio 4.8).

Ako nakon započinjanja terapije lijekom Esbriet u bolesnika dođe do porasta razine aminotransferaza > 3 do $< 5 \times \text{GGN}$ bez porasta razine bilirubina i bez znakova i simptoma oštećenja jetre uzrokovanog lijekom, treba isključiti druge uzroke i pažljivo pratiti bolesnika. Treba razmotriti prekid primjene drugih lijekova povezanih s toksičnim učincima na jetru. Ako je to klinički opravdano, dozu lijeka Esbriet treba smanjiti ili privremeno prekinuti primjenu lijeka. Nakon što se nalazi testova jetrene funkcije vrate u normalu, Esbriet se može ponovno uvesti u liječenje, uz postupno povećavanje doze do preporučene dnevne doze, ako je bolesnik podnosi.

Oštećenje jetre uzrokovano lijekom

Manje često su povišenja razina AST-a i ALT-a bila povezana s istodobnim porastom razine bilirubina. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi teškog oštećenja jetre uzrokovanog lijekom, uključujući izolirane slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8).

Uz preporučeno redovito praćenje testova jetrene funkcije, dodatno je potrebno odmah provesti kliničku procjenu i testove jetrene funkcije u bolesnika koji prijave simptome koji mogu upućivati na oštećenje jetre, uključujući umor, anoreksiju, nelagodu u gornjem desnom dijelu abdomena, tamnu mokraću ili žuticu.

Ako u bolesnika dođe do porasta razine aminotransferaza > 3 do $< 5 \times \text{GGN}$ praćenog hiperbilirubinemijom ili kliničkim znakovima ili simptomima koji upućuju na oštećenje jetre, liječenje lijekom Esbriet mora se trajno prekinuti i ne smije se ponovno uvoditi.

Ako u bolesnika dođe do porasta razine aminotransferaza $\geq 5 \times \text{GGN}$, liječenje lijekom Esbriet mora se trajno prekinuti i ne smije se ponovno uvoditi.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (tj. stadija B prema Child-Pugh klasifikaciji), izloženost pirfenidonu povećala se za 60%. Esbriet treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s postojećim blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (tj. stadija A i B prema Child-Pugh klasifikaciji) jer postoji mogućnost povećane izloženosti pirfenidonu. Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova toksičnosti, osobito ako istodobno uzimaju poznati inhibitor CYP1A2 (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2). Esbriet nije ispitivan u osoba s teškim oštećenjem funkcije jetre i stoga se ne smije primjenjivati u tih bolesnika (vidjeti dio 4.3).

Reakcija fotoosjetljivosti i osip

Tijekom liječenja lijekom Esbriet, izlaganje izravnoj sunčevoj svjetlosti (uključujući lampe za sunčanje) treba izbjegavati ili svesti na najmanju moguću mjeru. Bolesnike treba uputiti da svakodnevno koriste sredstva zaštitu od sunca, nose odjeću koja ih štiti od izloženosti suncu i izbjegavaju druge lijekove za koje se zna da uzrokuju fotoosjetljivost. Bolesnike treba uputiti da svom liječniku prijave simptome reakcije fotoosjetljivosti ili osipa. Teške reakcije fotoosjetljivosti su manje česte. U slučaju blagih do teških slučajeva reakcije fotoosjetljivosti ili osipa možda će biti potrebno prilagoditi dozu ili privremeno prekinuti liječenje (vidjeti dio 4.2).

Teške kožne reakcije

Kod primjene lijeka Esbriet nakon njegova stavljanja u promet prijavljeni su slučajevi Stevens-Johnsonova sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN) i reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), koji mogu biti opasni po život ili smrtonosni. U slučaju pojave znakova i simptoma koji upućuju na te reakcije potrebno je odmah obustaviti primjenu lijeka Esbriet. Ako bolesnik razvije SJS, TEN ili DRESS tijekom primjene lijeka Esbriet, liječenje tim lijekom ne smije se ponovno započeti i mora se trajno obustaviti.

Angioedem/anafilaksija

Kod primjene lijeka Esbriet nakon njegova stavljanja u promet prijavljeni su slučajevi angioedema (ponekad ozbiljni) poput oticanja lica, usana i/ili jezika, koji mogu biti praćeni otežanim disanjem ili piskanjem pri disanju. Osim toga, prijavljene su i anafilaktičke reakcije. Stoga bolesnici u kojih se pojave znakovi ili simptomi angioedema ili teških alergijskih reakcija nakon primjene lijeka Esbriet moraju odmah prekinuti liječenje. Bolesnike s angioedemom ili teškim alergijskim reakcijama treba zbrinuti u skladu sa standardnim liječenjem. Esbriet se ne smije koristiti u bolesnika s anamnezom angioedema ili preosjetljivosti zbog primjene lijeka Esbriet (vidjeti dio 4.3).

Omaglica

U bolesnika koji uzimaju Esbriet prijavljena je omaglica. Stoga bi bolesnici trebali znati kako reagiraju na ovaj lijek prije nego što započnu aktivnosti koje zahtijevaju koncentraciju ili koordinaciju (vidjeti dio 4.7). U većine bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima doživjeli omaglicu, ona se dogodila samo jednom te se u većini slučajeva povukla sama, uz medijan trajanja od 22 dana. Ako se omaglica ne poboljša ili ako se pogorša, možda će biti potrebno prilagoditi dozu ili čak prekinuti terapiju lijekom Esbriet.

Umor

U bolesnika koji uzimaju Esbriet prijavljen je umor. Stoga bi bolesnici trebali znati kako reagiraju na ovaj lijek prije nego što započnu aktivnosti koje zahtijevaju koncentraciju ili koordinaciju (vidjeti dio 4.7).

Gubitak tjelesne težine

U bolesnika liječenih lijekom Esbriet prijavljen je gubitak tjelesne težine (vidjeti dio 4.8). Liječnici trebaju pratiti tjelesnu težinu bolesnika i potaknuti ga na povećan unos kalorija ako je gubitak na težini klinički značajan.

Hiponatrijemija

U bolesnika liječenih lijekom Esbriet prijavljena je hiponatrijemija (vidjeti dio 4.8). Budući da simptomi hiponatrijemije mogu biti nejasni i prikriveni istodobnom prisutnošću drugih bolesti, preporučuje se redovito praćenje relevantnih laboratorijskih parametara, osobito ako su prisutni upućujući znakovi i simptomi poput mučnine, glavobolje ili omaglice.

Natrij

Esbriet sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Približno 70–80% pirfenidona metabolizira se uz pomoć CYP1A2, uz manji doprinos drugih CYP izoenzima, uključujući CYP2C9, 2C19, 2D6 i 2E1.

Konzumiranje soka od grejpfruta povezano je s inhibicijom CYP1A2 i stoga ga treba izbjegavati

tijekom liječenja pirfenidonom.

Fluvoksamin i inhibitori CYP1A2

U jednom ispitivanju faze 1 istodobna primjena lijeka Esbriet i fluvoksamina (snažnog inhibitora CYP1A2 koji ima inhibicijski učinak i na druge CYP izoenzime [CYP2C9, 2C19, i 2D6]) rezultirala je četverostrukim povećanjem izloženosti pirfenidonu u nepušača.

Esbriet je kontraindiciran u bolesnika koji istodobno uzimaju fluvoksamin (vidjeti dio 4.3). Zbog smanjenog klirensa pirfenidona, primjenu fluvoksamina treba prekinuti prije započinjanja terapije lijekom Esbriet i izbjegavati tijekom terapije lijekom Esbriet. Tijekom liječenja pirfenidonom treba izbjegavati i druge lijekove koji inhibiraju CYP1A2 i jedan ili više drugih izoenzima CYP uključenih u metabolizam pirfenidona (npr. CYP2C9, 2C19 i 2D6).

In vitro i *in vivo* ekstrapolacije ukazuju na to da snažni i selektivni inhibitori CYP1A2 (npr. enoksacin) mogu povećati izloženost pirfenidonu približno 2 do 4 puta. Ako je istodobna primjena lijeka Esbriet sa snažnim i selektivnim inhibitorima CYP1A2 neizbježna, dozu pirfenidona treba smanjiti na 801 mg na dan (267 mg, triput na dan). Bolesnike treba pomno nadzirati zbog moguće pojave nuspojava povezanih s liječenjem lijekom Esbriet. Ako je potrebno, primjenu lijeka Esbriet treba prekinuti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Istodobna primjena lijeka Esbriet i 750 mg ciprofloksacina (umjerenog inhibitora CYP1A2) povećala je izloženost pirfenidonu za 81%. Ako je primjena ciprofloksacina u dozi od 750 mg dvaput na dan neizbježna, dozu pirfenidona treba smanjiti na 1602 mg na dan (534 mg, triput na dan). Esbriet treba primjenjivati uz oprez kada se ciprofloksacin primjenjuje u dozi od 250 mg ili 500 mg jedanput ili dvaput na dan.

Esbriet treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe drugim umjerenim inhibitorima CYP1A2 (npr. amiodaronom, propafenonom).

Poseban oprez potreban je i ako se istodobno s inhibitorima CYP1A2 primjenjuju snažni inhibitori jednog ili više drugih izoenzima CYP uključenih u metabolizam pirfenidona, kao što su CYP2C9 (npr. amiodaron, flukonazol), 2C19 (npr. kloramfenikol) i 2D6 (npr. fluoksetin, paroksetin).

Pušenje cigareta i induktori CYP1A2

U ispitivanju interakcija faze 1 ocjenjivao se učinak pušenja cigareta (induktor CYP1A2) na farmakokinetiku pirfenidona. Izloženost pirfenidonu u pušača iznosila je 50% izloženosti uočene kod nepušača. Pušenje može inducirati proizvodnju jetrenih enzima te tako povećati klirens lijeka i smanjiti izloženost lijeku. S obzirom na primijećenu povezanost između pušenja cigareta i njegove sposobnosti da inducira CYP1A2, tijekom liječenja lijekom Esbriet treba izbjegavati istodobnu primjenu snažnih induktora CYP1A2, uključujući pušenje. Bolesnike treba potaknuti da prestanu primjenjivati jake induktore CYP1A2 te da prestanu pušiti prije i za vrijeme liječenja pirfenidonom.

U slučaju umjerenih induktora CYP1A2 (npr. omeprazol), istodobna primjena može teoretski uzrokovati sniženje razine pirfenidona u plazmi.

Istodobna primjena lijekova koji mogu djelovati kao snažni induktori CYP1A2 i drugih izoenzima CYP uključenih u metabolizam pirfenidona (npr. rifampicina) može uzrokovati značajno sniženje razine pirfenidona u plazmi. Te bi lijekove trebalo izbjegavati kad god je to moguće.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Esbriet u trudnica.

U životinja, pirfenidon i/ili njegovi metaboliti prolaze kroz placentu i mogu se kumulirati u amnionskoj tekućini.

U štakora je kod primjene visokih doza (≥ 1000 mg/kg/dan) primijećeno produženje gestacije i smanjenje sposobnosti preživljenja ploda.

Kao mjera predostrožnosti savjetuje se izbjegavati primjenu lijeka Esbriet tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se pirfenidon ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Dostupni podaci iz ispitivanja farmakokinetike na životinjama pokazuju da se pirfenidon i/ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko i da se u njemu kumuliraju (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja lijekom Esbriet za majku, nužno je odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili terapija lijekom Esbriet.

Plodnost

U pretkliničkim ispitivanjima nisu primijećeni štetni učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Budući da Esbriet može izazvati omaglicu i umor, koji mogu umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, bolesnici moraju biti oprezni dok upravljaju vozilima ili rade sa strojevima ako im se pojave ti simptomi.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom kliničkih ispitivanja primjene lijeka Esbriet u dozi od 2403 mg/dan u usporedbi s placebom bile su mučnina (32,4% naspram 12,2%), osip (26,2% naspram 7,7%), proljev (18,8% naspram 14,4%), umor (18,5% naspram 10,4%), dispepsija (16,1% naspram 5,0%), smanjen apetit (20,7% naspram 8,0%), glavobolja (10,1% naspram 7,7%) i reakcija fotoosjetljivosti (9,3% naspram 1,1%).

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnost primjene lijeka Esbriet ispitana je u kliničkim ispitivanjima koja su uključivala 1650 dobrovoljaca i bolesnika. Više od 170 bolesnika ispitano je u otvorenim ispitivanjima tijekom više od pet godina, dok su neka ispitivanja trajala do 10 godina.

Tablica 1 prikazuje nuspojave prijavljene s učestalošću od $\geq 2\%$ u objedinjenim podacima prikupljenima u 623 bolesnika koji su primali Esbriet u preporučenoj dozi od 2403 mg/dan tijekom triju pivotalnih kliničkih ispitivanja faze 3. U Tablicu 1 uključene su i nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava, a unutar svake skupine učestalosti [vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)] navedene su u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1 Nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti prema MedDRA definiciji	
Infekcije i infestacije	
Vrlo često	infekcija gornjih dišnih putova
Često	infekcija mokraćnih putova
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Manje često	agranulocitoza ¹
Poremećaji imunološkog sustava	
Manje često	angioedem ¹
Nepoznato	anafilaksija ¹
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	gubitak tjelesne težine, smanjen apetit
Manje često	hiponatrijemija ¹
Psihijatrijski poremećaji	
Vrlo često	nesanica
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	glavobolja, omaglica
Često	somnolencija, disgeuzija, letargija
Krvožilni poremećaji	
Često	navale vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo često	dispneja, kašalj
Često	produktivni kašalj
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	dispepsija, mučnina, proljev, gastroezofagealna refluksna bolest, povraćanje, konstipacija
Često	distenzija abdomena, nelagoda u abdomenu, bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, nelagoda u želucu, gastritis, flatulencija
Poremećaji jetre i žuči	
Često	povišene razine ALT-a, povišene razine AST-a, povišene razine gama-glutamil-transferaze
Manje često	povišene razine ukupnog serumskog bilirubina u kombinaciji s povišenim razinama ALT-a i AST-a ¹ ; oštećenje jetre uzrokovano lijekom ²
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	osip
Često	reakcija fotoosjetljivosti, svrbež, eritem, suha koža, eritematozni osip, makularni osip, pruritični osip
Nepoznato	Stevens-Johnsonov sindrom ¹ , toksična epidermalna nekroliza ¹ , reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ¹
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Vrlo često	artralgija
Često	mialgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	umor
Često	astenija, bol u prsištu nevezana uz srce
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Često	sunčane opekline

1. Utvrđeno tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4)
2. Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet utvrđeni su slučajevi teškog oštećenja jetre uzrokovano lijekom, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

U analizama objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja kod IPF-a prilagođenih za izloženost potvrđeno je da je profil sigurnosti i podnošljivosti lijeka Esbriet u bolesnika s IPF-om kojima je bolest uznapredovala (n=366) u skladu s onim utvrđenim u bolesnika s IPF-om kojima bolest nije uznapredovala (n=942).

Opis odabranih nuspojava

Smanjen apetit

Tijekom pivotalnih kliničkih ispitivanja slučajevi smanjenog apetita mogli su se lako zbrinuti i načelno nisu bili povezani sa značajnim posljedicama. Slučajevi smanjenog apetita manje su često bili povezani sa značajnim gubitkom tjelesne težine i zahtjevali medicinsku intervenciju.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Kliničko iskustvo s predoziranjem je ograničeno. Višestruke doze pirfenidona do ukupne doze od 4806 mg/dan primjenjivale su se u obliku 6 kapsula od 267 mg triput na dan zdravim odraslim dobrovoljcima tijekom 12-dnevnog razdoblja postupnog povećanja doze. Nuspojave su bile blage, prolazne i u skladu s najčešće prijavljivanim nuspojavama za pirfenidon.

U slučaju sumnje na predoziranje, potrebno je osigurati potpunu medicinsku skrb, uključujući praćenje vitalnih znakova i strog nadzor kliničkog statusa bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, ostali imunosupresivi, ATK oznaka: L04AX05

Mehanizam djelovanja pirfenidona nije još u potpunosti utvrđen. Međutim, dosadašnji podaci upućuju na to da pirfenidon ima antifibrozirajuća i protuupalna svojstva u različitim *in vitro* sustavima i životinjskim modelima plućne fibroze (fibroza inducirana bleomicinom i transplantacijom).

IPF je kronična fibrozirajuća i upalna plućna bolest na koju utječu sinteza i otpuštanje proupalnih citokina, uključujući faktor tumorske nekroze-alfa (engl. *tumour necrosis factor-alpha*, TNF- α) i interleukin-1-beta (IL-1 β), a pokazalo se da pirfenidon smanjuje nakupljanje upalnih stanica kao odgovor na različite stimulanse.

Pirfenidon smanjuje proliferaciju fibroblasta, stvaranje proteina povezanih s fibrozom, stvaranje citokina te povećanu biosintezu i kumulaciju izvanstaničnog matriksa kao odgovor na citokine/faktore rasta, kao što su transformirajući faktor rasta beta (engl. *transforming growth factor-beta*, TGF- β) i trombocitni faktor rasta (engl. *platelet-derived growth factor*, PDGF).

Klinička djelotvornost

Klinička djelotvornost lijeka Esbriet ispitivana je u četirima multicentričnim, randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontroliranim ispitivanjima faze 3 u bolesnika s IPF-om. Tri od tih ispitivanja faze 3 (PIPF-004, PIPF-006 i PIPF-016) bila su multinacionalna, a jedno (SP3) je provedeno u Japanu.

U ispitivanjima PIPF-004 i PIPF-006 uspoređivalo se liječenje lijekom Esbriet u dozi od 2403 mg/dan s placebom. Oba su ispitivanja bila gotovo identično dizajnirana, uz nekoliko iznimaka, uključujući skupinu ispitanika u ispitivanju PIPF-004 koja je primala srednju dozu lijeka (1197 mg/dan). U oba se ispitivanja liječenje primjenjivalo triput na dan tijekom najmanje 72 tjedna. Primarna mjera ishoda u oba ispitivanja bila je promjena postotka predviđenog forsiranog vitalnog kapaciteta (engl. *forced vital*

capacity, FVC) od početka ispitivanja do 72. tjedna liječenja. U objedinjenoj populaciji ispitanika iz ispitivanja PIPF-004 i PIPF-006 liječenih dozom od 2403 mg/dan, koja je obuhvaćala ukupno 692 bolesnika, medijan početnog postotka predviđenog FVC-a iznosio je 73,9% u skupini liječenoj lijekom Esbriet odnosno 72,0% u skupini koja je primala placebo (raspon: 50-123% odnosno 48-138%), dok je medijan početnog postotka predviđenog difuzijskog kapaciteta za ugljikov monoksid (engl. *Carbon Monoxide Diffusing Capacity*, DL_{CO}) iznosio 45,1% u skupini liječenoj lijekom Esbriet odnosno 45,6% u skupini koja je primala placebo (raspon: 25-81% odnosno 21-94%). U ispitivanju PIPF-004, 2,4% bolesnika liječenih lijekom Esbriet i 2,1% bolesnika koji su primali placebo imalo je postotak predviđenog FVC-a manji od 50% i/ili postotak predviđenog DL_{CO} manji od 35% na početku ispitivanja. U ispitivanju PIPF-006, 1,0% bolesnika liječenih lijekom Esbriet i 1,4% bolesnika koji su primali placebo imalo je postotak predviđenog FVC-a manji od 50% i/ili postotak predviđenog DL_{CO} manji od 35% na početku ispitivanja.

U ispitivanju PIPF-004, pad postotka predviđenog FVC-a od početka ispitivanja do 72. tjedna liječenja bio je značajno manji u bolesnika koji su primali Esbriet (N=174) nego u onih koji su primali placebo (N=174, p=0,001, rang ANCOVA). Liječenje lijekom Esbriet značajno je smanjilo i pad postotka predviđenog FVC-a od početnih vrijednosti u 24. tjednu (p=0,014), 36. tjednu (p<0,001), 48. tjednu (p<0,001) i 60. tjednu (p<0,001). U 72. tjednu, pad postotka predviđenog FVC-a za ≥10% u odnosu na početne vrijednosti (granična vrijednost koja ukazuje na rizik od smrti zbog IPF-a) primijećen je u 20% bolesnika koji su primali Esbriet, u usporedbi s 35% bolesnika koji su primali placebo (Tablica 2).

Tablica 2: Kategorijska ocjena promjene postotka predviđenog FVC-a od početka ispitivanja do 72. tjedna liječenja u ispitivanju PIPF-004		
	Pirfenidon 2403 mg/dan (N = 174)	Placebo (N = 174)
Pad za ≥10% ili smrt ili transplantacija pluća	35 (20%)	60 (34%)
Pad manji od 10%	97 (56%)	90 (52%)
Bez pada (promjena FVC-a od >0%)	42 (24%)	24 (14%)

Iako nije bilo razlike između bolesnika koji su primali Esbriet u usporedbi s onima koji su primali placebo s obzirom na promjenu udaljenosti prijeđene tijekom 6-minutnog testa hodanja (engl. *six minute walk test*, 6MWT) od početnih vrijednosti do onih izmjerenih u 72. tjednu liječenja prema unaprijed definiranom rangu ANCOVA, *ad hoc* analiza pokazala je da se u 37% bolesnika koji su primali Esbriet udaljenost tijekom 6MWT testa smanjila za ≥50 m, dok je isto primijećeno u 47% bolesnika koji su primali placebo u ispitivanju PIPF-004.

U ispitivanju PIPF-006, liječenje lijekom Esbriet (N=171) nije smanjilo pad postotka predviđenog FVC-a od početnih vrijednosti do onih izmjerenih u 72. tjednu liječenja u usporedbi s placebom (N=173, p=0,501). Međutim, liječenje lijekom Esbriet smanjilo je pad postotka predviđenog FVC-a od početnih vrijednosti do onih izmjerenih u 24. tjednu (p<0,001), 36. tjednu (p=0,011) i 48. tjednu (p=0,005). U 72. tjednu, pad FVC-a za ≥10% primijećen je u 23% bolesnika koji su primali Esbriet i 27% bolesnika koji su primali placebo (Tablica 3).

Tablica 3: Kategorijska ocjena promjene postotka predviđenog FVC-a od početka ispitivanja do 72. tjedna liječenja u ispitivanju PIPF-006		
	Pirfenidon 2403 mg/dan (N = 171)	Placebo (N = 173)
Pad za ≥10% ili smrt ili transplantacija pluća	39 (23%)	46 (27%)
Pad manji od 10%	88 (52%)	89 (51%)
Bez pada (promjena FVC >0%)	44 (26%)	38 (22%)

U ispitivanju PIPF-006, smanjenje udaljenosti prijeđene tijekom 6MWT testa od početnih vrijednosti do onih izmjerenih u 72. tjednu bilo je značajno manje u odnosu na placebo ($p < 0,001$, rang ANCOVA). Osim toga, *ad hoc* analiza pokazala je da se u 33% bolesnika koji su primali Esbriet udaljenost prijeđena tijekom 6MWT testa smanjila za ≥ 50 m, dok je isto primijećeno u 47% bolesnika koji su primali placebo u ispitivanju PIPF-006.

U analizi objedinjenih podataka o preživljenju iz ispitivanja PIPF-004 i PIPF-006, stopa smrtnosti u skupini koja je primala Esbriet u dozi od 2403 mg/dan iznosila je 7,8%, dok je u skupini koja je primala placebo iznosila 9,8% (omjer hazarda HR 0,77 [95% CI, 0,47–1,28]).

U ispitivanju PIPF-016 uspoređivalo se liječenje lijekom Esbriet u dozi od 2403 mg/dan s placebom. Liječenje se primjenjivalo triput na dan tijekom 52 tjedna. Primarna mjera ishoda bila je promjena postotka predviđenog FVC-a od početka ispitivanja do 52. tjedna liječenja. U ukupno 555 bolesnika, medijan početne vrijednosti postotka predviđenog FVC-a iznosio je 68% (raspon: 48-91%), a %DL_{CO} 42% (raspon: 27-170%). Na početku ispitivanja, 2% bolesnika imalo je postotak predviđenog FVC-a manji od 50%, dok je 21% bolesnika imalo postotak predviđenog DL_{CO} manji od 35%.

U ispitivanju PIPF-016, pad postotka predviđenog FVC-a od početka ispitivanja do 52. tjedna liječenja bio je značajno niži u bolesnika koji su primali Esbriet (N=278) u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (N=277, $p < 0,000001$, rang ANCOVA). Liječenje lijekom Esbriet značajno je smanjilo i pad postotka predviđenog FVC-a od početnih vrijednosti u 13. tjednu ($p = 0,000001$), 26. tjednu ($p < 0,000001$) i 39. tjednu ($p < 0,000002$). U 52. tjednu, pad postotka predviđenog FVC-a za $\geq 10\%$ u odnosu na početne vrijednosti ili smrt primijećeni su u 17% bolesnika koji su primali Esbriet, u usporedbi s 32% bolesnika koji su primali placebo (Tablica 4).

Tablica 4: Kategorijska ocjena promjene postotka predviđenog FVC-a od početka ispitivanja do 52. tjedna liječenja u ispitivanju PIPF-016		
	Pirfenidon 2403 mg/dan (N = 278)	Placebo (N = 277)
Pad od $\geq 10\%$ ili smrt	46 (17%)	88 (32%)
Pad manji od 10%	169 (61%)	162 (58%)
Bez pada (promjena FVC za $> 0\%$)	63 (23%)	27 (10%)

U ispitivanju PIPF-016, smanjenje udaljenosti prijeđene tijekom 6MWT testa od početnih vrijednosti do onih izmjerenih u 52. tjednu bilo je značajno manje u bolesnika koji su primali Esbriet u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo ($p = 0,036$, rang ANCOVA); u 26% bolesnika koji su primali Esbriet utvrđeno je smanjenje udaljenosti prijeđene tijekom 6MWT testa za ≥ 50 m, dok je isto primijećeno u 36% bolesnika koji su primali placebo.

U unaprijed određenoj analizi objedinjenih podataka iz ispitivanja PIPF-016, PIPF-004 i PIPF-006 u 12. mjesecu, stopa smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka bila je značajno niža u skupini koja je primala Esbriet u dozi od 2403 mg/dan (3,5%, 22 od 623 bolesnika) nego u onoj koja je primala placebo (6,7%, 42 od 624 bolesnika), što je rezultiralo smanjenjem rizika od smrti zbog bilo kojeg uzroka od 48% unutar prvih 12 mjeseci (HR 0,52 [95% CI, 0,31–0,87], $p = 0,0107$, log-rang test).

U ispitivanju provedenom s japanskim bolesnicima (SP3) uspoređivali su se pirfenidon u dozi od 1800 mg/dan (koja je usporediva s dozom od 2403 mg/dan u američkoj [SAD] i europskoj populaciji iz ispitivanja PIPF-004/006 s obzirom na tjelesnu težinu ispitanika) i placebo (N=110 odnosno N=109). Liječenje pirfenidonom značajno je smanjilo srednju vrijednost smanjenja vitalnog kapaciteta (engl. *vital capacity*, VC) u 52. tjednu (primarna mjera ishoda) u usporedbi s placebom ($-0,09 \pm 0,02$ l naspram $-0,16 \pm 0,02$ l, $p = 0,042$).

Bolesnici s IPF-om s uznapredovalim oštećenjem plućne funkcije

U *post-hoc* analizama objedinjenih podataka iz ispitivanja PIPF-004, PIPF-006 i PIPF-016, u populaciji bolesnika s uznapredovalim IPF-om (n = 170) koji su na početku ispitivanja imali

FVC < 50% i/ili DL_{CO} < 35%, godišnji pad FVC-a u bolesnika liječenih lijekom Esbriet (n=90) iznosio je -150,9 ml u odnosu na -277,6 ml u bolesnika koji su primali placebo (n=80).

U ispitivanju MA29957, potpornom, 52-tjednom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju faze IIb provedenom u bolesnika s IPF-om i uznapredovalim oštećenjem plućne funkcije (DL_{CO} < 40% predviđene vrijednosti) koji su bili izloženi visokom riziku od plućne hipertenzije 3. stupnja, kod 89 bolesnika liječenih lijekom Esbriet u monoterapiji zabilježen je sličan pad FVC-a kao i kod bolesnika liječenih lijekom Esbriet u *post-hoc* analizi objedinjenih podataka iz ispitivanja faze 3 PIPF-004, PIPF-006 i PIPF-016.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Esbriet u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikaciji IPF-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Primjena Esbriet kapsula s hranom rezultira velikim smanjenjem C_{max} (za 50%) i manjim učinkom na AUC u usporedbi s primjenom natašte. Nakon peroralne primjene jednokratne doze od 801 mg u stanju sitosti u zdravih odraslih starijih dobrovoljaca (u dobi od 50-66 godina), brzina apsorpcije pirfenidona se smanjila, dok je vrijednost AUC-a u bolesnika s punim želucem iznosila približno 80-85% vrijednosti AUC-a opaženih u bolesnika koji su lijek uzeli natašte. Dokazana je bioekvivalentnost između tablete od 801 mg i tri kapsule od 267 mg nakon primjene natašte. Nakon primjene u stanju sitosti, tableta od 801 mg ispunjavala je kriterije za bioekvivalentnost u odnosu na kapsulu s obzirom na vrijednosti AUC-a, dok su intervali pouzdanosti od 90% za C_{max} (108,26% – 125,60%) bili malo iznad gornje granice standardnog praga za bioekvivalentnost (90% CI: 80,00% – 125,00%). Učinak hrane na AUC pirfenidona nakon peroralne primjene bio je podudaran kod primjene tableta i kapsula. U usporedbi s primjenom natašte, primjena bilo koje od formulacija s hranom smanjila je C_{max} pirfenidona, s time da je Esbriet tableta smanjila C_{max} nešto manje (za 40%) nego Esbriet kapsula (za 50%). Primijećena je niža incidencija nuspojava (mučnine i omaglice) u bolesnika s punim želucem u usporedbi sa skupinom koja je lijek uzela natašte. Stoga se preporučuje Esbriet uzimati s hranom radi smanjenja incidencije mučnine i omaglice.

Nije utvrđena apsolutna bioraspoloživost pirfenidona u ljudi.

Distribucija

Pirfenidon se vezuje za proteine u ljudskoj plazmi, prvenstveno za serumski albumin. Sveukupna srednja vrijednost vezivanja za proteine u plazmi kretala se u rasponu od 50% do 58% pri koncentracijama zabilježenima u kliničkim ispitivanjima (1 do 100 µg/ml). Nakon peroralne primjene, srednja vrijednost prividnog volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi približno 70 l, što ukazuje na umjerenu distribuciju pirfenidona u tkiva.

Biotransformacija

Približno se 70-80% pirfenidona metabolizira uz pomoć CYP1A2, uz manji doprinos drugih izoenzima CYP, uključujući CYP2C9, 2C19, 2D6 i 2E1. Podaci dobiveni *in vitro* ukazuju na određenu farmakološki značajnu aktivnost glavnog metabolita (5-karboksi-pirfenidona) pri koncentracijama višima od vršnih koncentracija u plazmi bolesnika s IPF-om. To može imati klinički značaj u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije u kojih je povećana izloženost 5-karboksi-pirfenidonu u plazmi.

Eliminacija

Čini se da je klirens pirfenidona nakon peroralne primjene umjereno saturabilan. U ispitivanju primjene višestrukih doza različitih jačina u zdravih starijih odraslih ispitanika, u kojem su se primjenjivale doze od 267 mg do 1335 mg triput na dan, srednja vrijednost klirensa smanjila se za približno 25% kod primjene doza većih od 801 mg triput na dan. Nakon primjene jednokratne doze pirfenidona u zdravih starijih odraslih ispitanika, srednja vrijednost prividnog terminalnog poluvijeka eliminacije iznosila je približno 2,4 sata. Oko 80% peroralno primijenjene doze pirfenidona izlučuje se mokraćom unutar 24 sata od primjene. Najveći dio pirfenidona izlučuje se u obliku metabolita 5-karboksi-pirfenidona (>95% izlučene doze), dok se manje od 1% izlučuje mokraćom u neizmijenjenom obliku.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika pirfenidona i metabolita 5-karboksi-pirfenidona uspoređivala se u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (stadij B prema Child-Pugh klasifikaciji) i ispitanika s normalnom funkcijom jetre. Rezultati su ukazali na srednje povećanje izloženosti pirfenidonu od 60% nakon primjene jednokratne doze pirfenidona od 801 mg (3 x 1 kapsula od 267 mg) u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Pirfenidon stoga treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre i takve bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova toksičnosti, osobito ako istodobno uzimaju poznati inhibitor CYP1A2 (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Esbriet je kontraindiciran kod teškog oštećenja funkcije jetre i u bolesnika u terminalnoj fazi jetrene bolesti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici pirfenidona u ispitanika s blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s ispitanicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Ishodišni spoj se prvenstveno metabolizira u 5-karboksi-pirfenidon. Srednje vrijednosti (standardno odstupanje, SD) $AUC_{0-\infty}$ za 5-karboksi-pirfenidon bile su značajno više u skupinama s umjerenim ($p=0,009$) i teškim ($p<0,0001$) oštećenjem funkcije bubrega nego u skupini s normalnom bubrežnom funkcijom; 100 (26,3) mg•h/l odnosno 168 (67,4) mg•h/l u usporedbi s 28,7 (4,99) mg•h/l.

Skupina prema oštećenju bubrega	Statistika	$AUC_{0-\infty}$ (mg•h/l)	
		Pirfenidon	5-karboksi-pirfenidon
Normalna funkcija n = 6	Srednja vrijednost (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Medijan (25.–75.)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Blago oštećenje n = 6	Srednja vrijednost (SD)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	Medijan (25.–75.)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Umjereno oštećenje n = 6	Srednja vrijednost (SD)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	Medijan (25.–75.)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Teško oštećenje n = 6	Srednja vrijednost (SD)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	Medijan (25.–75.)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

$AUC_{0-\infty}$ = površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme od nulte točke do beskonačnosti

^a p-vrijednost naspram normalne funkcije = 1,00 (usporedba parova uz Bonferronijevu korekciju)

^b p-vrijednost naspram normalne funkcije = 0,009 (usporedba parova uz Bonferronijevu korekciju)

^c p-vrijednost naspram normalne funkcije < 0,0001 (usporedba parova uz Bonferronijevu korekciju)

Izloženost 5-karboksi-pirfenidonu povećava se 3,5 puta ili više u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Ne može se isključiti klinički značajna farmakodinamička aktivnost metabolita u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega koji se liječe pirfenidonom nije potrebno prilagođavati dozu. Pirfenidon je potrebno primjenjivati uz oprez kod bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Primjena pirfenidona kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($CrCl < 30$ ml/min) ili bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti koja zahtijeva dijalizu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Populacijske farmakokinetičke analize podataka iz 4 ispitivanja provedena u zdravih osoba ili osoba s oštećenjem funkcije bubrega i jednog ispitivanja provedenog u bolesnika s IPF-om nisu pokazale klinički značajan utjecaj dobi, spola ni tjelesne veličine na farmakokinetiku pirfenidona.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza primijećena su povećanja težine jetre u miševa, štakora i pasa, koja su često bila praćena centrolobularnom hipertrofijom jetre. Primijećeno je da se te promjene povlače nakon prekida liječenja. U ispitivanjima kancerogenosti primijećena je povećana incidencija tumora jetre u štakora i miševa. Ti nalazi na jetri u skladu su s indukcijom jetrenih mikrosomskih enzima, ali taj učinak nije primijećen u bolesnika koji primaju Esbriet. Ti se nalazi ne smatraju značajnima za ljude.

Statistički značajan porast tumora uterusa primijećen je u ženki štakora kojima je primjenjivana doza od 1500 mg/kg/dan, koja je 37 puta veća od doze za ljude od 2403 mg/dan. Ispitivanja mehanizma nastanka ovih tumora pokazala su da tumori uterusa vjerojatno nastaju zbog kronične neravnoteže spolnih hormona pod utjecajem dopamina, a koja u štakora uključuje endokrini mehanizam specifičan za vrstu koji ne postoji u ljudi.

Toksikološka ispitivanja utjecaja na reprodukciju nisu pokazala neželjene učinke na plodnost mužjaka i ženki niti na postnatalni razvoj mladunčadi štakora, a nisu primijećeni ni znakovi teratogenosti u štakora (1000 mg/kg/dan) ni kunića (300 mg/kg/dan). U životinja, pirfenidon i/ili njegovi metaboliti prolaze kroz placentu i mogu se kumulirati u amnionskoj tekućini. Pri visokim su dozama (≥ 450 mg/kg/dan) u štakora zabilježeni produženje estrusnog ciklusa i visoka incidencija nepravilnih ciklusa. Pri visokim je dozama (≥ 1000 mg/kg/dan) u štakora došlo do produženja gestacije i smanjenja sposobnosti preživljenja ploda. Ispitivanja na ženkama štakora u laktaciji pokazuju da se pirfenidon i/ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeku, pri čemu može doći do kumulacije pirfenidona i/ili njegovih metabolita u mlijeku.

Pirfenidon nije pokazao nikakvu mutagenu ni genotoksičnu aktivnost u standardnom nizu testova, a nije pokazao mutagenost ni kada se testirao uz izlaganje UV svjetlosti. Kada se testirao uz izlaganje UV svjetlosti, pirfenidon je bio pozitivan u fotoklastogenom testu na kulturi plućnih stanica kineskog hrčka.

Nakon peroralne primjene pirfenidona i uz izlaganje UVA/UVB svjetlosti, u zamoraca su primijećeni fototoksičnost i iritacija. Težina fototoksičnih lezija umanjena je primjenom krema za zaštitu od sunca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
povidon K30
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Film ovojnica

poli(vinilni) alkohol

titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk

Tableta od 267 mg

željezov oksid, žuti (E172)

Tableta od 534 mg

željezov oksid, žuti (E172)

željezov oksid, crveni (E172)

Tableta od 801 mg

željezov oksid, crveni (E172)

željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Tablete od 267 mg i tablete od 801 mg

3 godine za blistere.

4 godine za boce.

Tablete od 534 mg

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorena navojnim zatvaračem s evidencijom otvaranja sigurnim za djecu.

Veličine pakiranja

Filmom obložene tablete od 267 mg

1 boca koja sadrži 90 filmom obloženih tableta

2 boce od kojih svaka sadrži 90 filmom obloženih tableta (ukupno 180 filmom obloženih tableta)

Filmom obložene tablete od 534 mg

1 boca koja sadrži 21 filmom obloženu tabletu

1 boca koja sadrži 90 filmom obloženih tableta

Filmom obložene tablete od 801 mg

1 boca koja sadrži 90 filmom obloženih tableta

PVC/Aclar (PCTFE) blister od aluminijske folije

Veličine pakiranja

Filmom obložene tablete od 267 mg

1 blister koji sadrži 21 filmom obloženu tabletu (ukupno 21)

2 blistera, od kojih svaki sadrži 21 filmom obloženu tabletu (ukupno 42)

4 blistera, od kojih svaki sadrži 21 filmom obloženu tabletu (ukupno 84)

8 blistera, od kojih svaki sadrži 21 filmom obloženu tabletu (ukupno 168)

Pakiranje za 2-tjedni početak liječenja: višestruko pakiranje koje sadrži 63 filmom obložene tablete (1 pakiranje koje sadrži 1 blister s 21 i 1 pakiranje koje sadrži 2 blistera s 21 filmom obloženom tabletom)

Pakiranje za nastavak liječenja: višestruko pakiranje koje sadrži 252 filmom obložene tablete (3 pakiranja, od kojih svako sadrži 4 blistera s 21 filmom obloženom tabletom)

Filmom obložene tablete od 801 mg

4 blistera, od kojih svaki sadrži 21 filmom obloženu tabletu (ukupno 84)

Pakiranje za nastavak liječenja: višestruko pakiranje koje sadrži 252 filmom obložene tablete (3 pakiranja, od kojih svako sadrži 4 blistera s 21 filmom obloženom tabletom)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. veljače 2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 8. rujna 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Nositelj odobrenja mora osigurati da u vrijeme puštanja lijeka u promet svi liječnici za koje se očekuje da će propisivati Esbriet dobiju paket informacija za liječnike koji sadrži sljedeće:

- Informacije o lijeku (Sažetak opisa svojstava lijeka)
- Informacije za liječnike (kontrolni popisi za provjeru sigurnosti)
- Informacije za bolesnike (Uputa o lijeku)

Kontrolni popis za provjeru sigurnosti primjene lijeka Esbriet mora sadržavati sljedeće ključne elemente koji se odnose na funkciju jetre, oštećenje jetre uzrokovano lijekom i fotoosjetljivost:

Funkcija jetre, oštećenje jetre uzrokovano lijekom

- Esbriet je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ili u terminalnoj fazi jetrene bolesti.
- Tijekom liječenja lijekom Esbriet može doći do porasta razine serumskih transaminaza.
- Potrebno je pratiti nalaze testova jetrene funkcije prije početka liječenja lijekom Esbriet i u redovitim intervalima nakon toga.
- Potrebno je pažljivo pratiti bolesnike u kojih dođe do porasta razine jetrenih enzima te prilagoditi dozu na odgovarajući način ili potpuno prekinuti terapiju.
- Potrebno je odmah provesti kliničku procjenu i testove jetrene funkcije u bolesnika koji razviju znakove i simptome koji upućuju na oštećenje jetre

Fotoosjetljivost

- Bolesnike treba upozoriti da je poznato da je Esbriet povezan s pojavom reakcija fotoosjetljivosti i da stoga treba poduzeti preventivne mjere.
- Bolesnicima se savjetuje da izbjegavaju ili ograniče izlaganje izravnoj sunčevoj svjetlosti (uključujući lampe za sunčanje).
- Bolesnike treba uputiti da svakodnevno koriste sredstva sa zaštitu od sunca, da nose odjeću koja ih štiti od izloženosti suncu i da izbjegavaju druge lijekove za koje se zna da uzrokuju fotoosjetljivost.

Informacije za liječnike trebaju potaknuti liječnike koji propisuju ovaj lijek da prijave ozbiljne nuspojave i klinički značajne nuspojave od posebnog interesa, uključujući:

- reakcije fotoosjetljivosti i kožne osipe
- odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije
- oštećenje jetre uzrokovano lijekom
- svaku drugu nuspojavu koju liječnik koji je propisao lijek smatra klinički značajnom

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA – BOCA OD 250 ML****1. NAZIV LIJEKA**

Esbriet 267 mg tvrde kapsule

pirfenidon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 267 mg pirfenidona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrda kapsula

270 kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/667/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Esbriet

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA – PAKIRANJE ZA 2-TJEDNI POČETAK LIJEČENJA (OBLIK SA 7 X 3 KAPSULE I 7 X 6 KAPSULA)****1. NAZIV LIJEKA**

Esbriet 267 mg tvrde kapsule

pirfenidon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 267 mg pirfenidona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrda kapsula

Pakiranje za početak liječenja

Pakiranje za 2-tjedni početak liječenja (63 kapsule):

1. tjedan – 21 kapsula (7 blister traka, svaka s 3 kapsule)
2. tjedan – 42 kapsule (7 blister traka, svaka sa 6 kapsula)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/667/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Esbriet

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA – PAKIRANJE S 252 KAPSULE ZA 4-TJEDNU TERAPIJU ODRŽAVANJA (OBLIK S 14 X 18 KAPSULA)

1. NAZIV LIJEKA

Esbriet 267 mg tvrde kapsule

pirfenidon

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 267 mg pirfenidona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

Pakiranje s 252 kapsule za 4-tjedno liječenje

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/11/667/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Esbriet

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA – BOCA OD 250 ML

1. NAZIV LIJEKA

Esbriet 267 mg tvrde kapsule

pirfenidon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 267 mg pirfenidona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

270 kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/11/667/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER TRAKA

BLISTER TRAKA – PAKIRANJE ZA 2-TJEDNI POČETAK LIJEČENJA (OBLIK SA 7 X 3 KAPSULE I 7 X 6 KAPSULA)

1. NAZIV LIJEKA

Esbriet 267 mg tvrde kapsule

pirfenidon

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Roche Registration GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

1. tjedan, 2. tjedan



PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER TRAKA

**BLISTER TRAKA – PAKIRANJE S 252 KAPSULE ZA 4-TJEDNU TERAPIJU
ODRŽAVANJA**

1. NAZIV LIJEKA

Esbriet 267 mg tvrde kapsule

pirfenidon

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Roche Registration GmbH

3 ROK VALJANOSTI

EXP

4 BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO



PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Esbriet 267 mg filmom obložene tablete

pirfenidon

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 267 mg pirfenidona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

90 tableta

180 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

esbriet 267 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Esbriet 534 mg filmom obložene tablete

pirfenidon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH)TVARI

Jedna tableta sadrži 534 mg pirfenidona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

21 tableta

90 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

esbriet 534 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Esbriet 801 mg filmom obložene tablete

pirfenidon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 801 mg pirfenidona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

90 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/667/011 90 tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

esbriet 801 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA – filmom obložene tablete u blisterima****1. NAZIV LIJEKA**

Esbriet 267 mg filmom obložene tablete

pirfenidon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 267 mg pirfenidona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

1 blister koji sadrži 21 filmom obloženu tabletu (ukupno 21)

2 blistera, od kojih svaki sadrži 21 filmom obloženu tabletu (ukupno 42)

4 blistera, od kojih svaki sadrži 21 filmom obloženu tabletu (ukupno 84)

8 blistera, od kojih svaki sadrži 21 filmom obloženu tabletu (ukupno 168)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

esbriet 267 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA - filmom obložene tablete u blisterima; višestruko pakiranje od 63 (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Esbriet 267 mg filmom obložene tablete

pirfenidon

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 267 mg pirfenidona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 63 filmom obložene tablete (1 pakiranje koje sadrži 1 blister s 21 i 1 pakiranje koje sadrži 2 blistera s 21 filmom obloženom tabletom)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

esbriet 267 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA filmom obložene tablete u blisterima; višestruko pakiranje od 252 (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Esbriet 267 mg filmom obložene tablete

pirfenidon

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 267 mg pirfenidona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 252 filmom obložene tablete (3 pakiranja, od kojih svako sadrži 4 blistera s 21 filmom obloženom tabletom)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/667/017 252 tablete (3x84)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

esbriet 267 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA – filmom obložene tablete u blisterima****1. NAZIV LIJEKA**

Esbriet 801 mg filmom obložene tablete

pirfenidon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 801 mg pirfenidona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

4 blistera, od kojih svaki sadrži 21 filmom obloženu tabletu (ukupno 84)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

esbriet 801 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA - filmom obložene tablete u blisterima; višestruko pakiranje od 252 (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Esbriet 801 mg filmom obložene tablete

pirfenidon

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 801 mg pirfenidona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 252 filmom obložene tablete (3 pakiranja, od kojih svako sadrži 4 blistera s 21 filmom obloženom tabletom)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/667/019 252 tablete (3x84)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

esbriet 801 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**NALJEPNICA – UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)****1. NAZIV LIJEKA**

Esbriet 267 mg filmom obložene tablete

pirfenidon

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 267 mg pirfenidona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

21 filmom obložena tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

esbriet 267 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

NALJEPNICA – UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Esbriet 267 mg filmom obložene tablete

pirfenidon

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 267 mg pirfenidona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

42 filmom obložene tablete. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

esbriet 267 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

NALJEPNICA – UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Esbriet 267 mg filmom obložene tablete

pirfenidon

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 267 mg pirfenidona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

84 filmom obložene tablete. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/667/017 252 tablete (3x84)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

esbriet 267 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**NALJEPNICA – UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)****1. NAZIV LIJEKA**

Esbriet 801 mg filmom obložene tablete

pirfenidon

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 801 mg pirfenidona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

84 filmom obložene tablete. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/11/667/019 252 tablete (3x84)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

esbriet 801 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA – BOCA OD 200 ML****1. NAZIV LIJEKA**

Esbriet 267 mg filmom obložene tablete
pirfenidon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 267 mg pirfenidona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

90 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Roche Registration GmbH

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/11/667/007

EU/1/11/667/008

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA – BOCA OD 70 ML****1. NAZIV LIJEKA**

Esbriet 534 mg filmom obložene tablete

pirfenidon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 534 mg pirfenidona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

21 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Roche Registration GmbH

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/11/667/009

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA – BOCA OD 200 ML****1. NAZIV LIJEKA**

Esbriet 534 mg filmom obložene tablete
pirfenidon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 534 mg pirfenidona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

90 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Roche Registration GmbH

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/11/667/010

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA – BOCA OD 200 ML****1. NAZIV LIJEKA**

Esbriet 801 mg filmom obložene tablete

pirfenidon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 801 mg pirfenidona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

90 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Roche Registration GmbH

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/11/667/011

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER TRAKE

1. NAZIV LIJEKA

Esbriet 267 mg filmom obložene tablete

pirfenidon

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Roche Registration GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER TRAKE

1. NAZIV LIJEKA

Esbriet 801 mg filmom obložene tablete

pirfenidon

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Roche Registration GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO



Pon. Uto. Sri. Čet. Pet. Sub. Ned.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika
Esbriet 267 mg tvrde kapsule
pirfenidon

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Esbriet i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Esbriet
3. Kako uzimati Esbriet
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Esbriet
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Esbriet i za što se koristi

Esbriet sadrži djelatnu tvar pirfenidon i koristi se za liječenje idiopatske plućne fibroze (IPF) u odraslih.

IPF je bolest kod koje tkivo u Vašim plućima otiče i s vremenom na njemu nastaju ožiljci, a posljedica toga je da ne možete duboko udahnuti. To otežava normalan rad Vaših pluća. Esbriet pomaže smanjiti nastanak ožiljaka i oticanje u plućima i tako olakšava disanje.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Esbriet

Nemojte uzimati Esbriet

- ako ste alergični na pirfenidon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste tijekom prethodne primjene pirfenidona imali angioedem, uključujući simptome poput oticanja lica, usana i/ili jezika, koji mogu biti povezani s otežanim disanjem ili piskanjem pri disanju
- ako uzimate lijek koji se naziva fluvoksamin (koristi se u liječenju depresije i opsesivno-kompulzivnog poremećaja [OKP])
- ako bolujete od teške bolesti jetre ili bolesti jetre u završnoj fazi
- ako bolujete od teške bolesti bubrega ili bolesti bubrega u završnoj fazi koja zahtijeva dijalizu

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas, nemojte uzimati Esbriet. Ako niste sigurni, pitajte svog liječnika ili ljekarnika.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Esbriet.

- Dok uzimate Esbriet možete postati osjetljiviji na sunčevu svjetlost (reakcija fotoosjetljivosti). Izbjegavajte sunce (uključujući lampe za sunčanje) dok uzimate Esbriet. Svakodnevno koristite sredstva za zaštitu od sunca te pokrijte ruke, noge i glavu kako biste smanjili izlaganje sunčevoj svjetlosti (pogledajte dio 4: Moguće nuspojave).
- Ne smijete uzimati druge lijekove, kao što su tetraciklinski antibiotici (npr. doksiciklin), koji Vas mogu učiniti osjetljivijima na sunčevu svjetlost.
- Recite svom liječniku ako imate tegobe s bubrezima.
- Recite svom liječniku ako imate blage do umjerene tegobe s jetrom.

- Prestanite pušiti prije i tijekom liječenja lijekom Esbriet. Pušenje cigareta može smanjiti učinak lijeka Esbriet.
- Esbriet može izazvati omaglicu i umor. Budite oprezni ako morate sudjelovati u aktivnostima koje zahtijevaju koncentraciju i koordinaciju.
- Esbriet može uzrokovati gubitak tjelesne težine. Liječnik će Vam kontrolirati tjelesnu težinu dok uzimate ovaj lijek.
- Kod primjene lijeka Esbriet prijavljeni su slučajevi Stevens-Johnsonova sindroma, toksične epidermalne nekrolize i reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). Prestanite uzimati Esbriet i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od simptoma povezanih s tim ozbiljnim kožnim reakcijama, koji su opisani u dijelu 4.

Esbriet može uzrokovati ozbiljne tegobe s jetrom, a neki su slučajevi završili smrtnim ishodom. Morat ćete raditi krvne pretrage prije početka liječenja lijekom Esbriet, jednom mjesečno tijekom prvih 6 mjeseci i zatim svaka 3 mjeseca tijekom liječenja, kako bi se utvrdilo radi li Vam jetra ispravno. Važno je da redovito obavljate krvne pretrage dokle god uzimate Esbriet.

Djeca i adolescenti

Esbriet se ne smije davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina.

Drugi lijekovi i Esbriet

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

To je osobito važno ako uzimate neki od sljedećih lijekova, jer oni mogu promijeniti učinak lijeka Esbriet.

Lijekovi koji mogu pojačati nuspojave lijeka Esbriet:

- enoksacin (vrsta antibiotika)
- ciprofloksacin (vrsta antibiotika)
- amiodaron (koristi se za liječenje nekih srčanih bolesti)
- propafenon (koristi se za liječenje nekih srčanih bolesti)
- fluvoksamin (koristi se za liječenje depresije i opsesivno kompulzivnog poremećaja (OKP))

Lijekovi koji smanjuju učinak lijeka Esbriet:

- omeprazol (koristi se za liječenje stanja poput probavnih tegoba i gastroezofagealne refluksne bolesti)
- rifampicin (vrsta antibiotika)

Esbriet s hranom i pićem

Nemojte piti sok od grejpfruta dok uzimate ovaj lijek. Grejpfrut može spriječiti pravilno djelovanje lijeka Esbriet.

Trudnoća i dojenje

Kao mjera opreza, savjetuje se da izbjegavate primjenu lijeka Esbriet ako ste trudni, ako namjeravate zatrudnjeti ili ako mislite da biste mogli biti trudni jer mogući rizici za nerođeno dijete nisu poznati.

Ako dojite ili planirate dojiti, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što počnete uzimati Esbriet. Budući da nije poznato izlučuje li se Esbriet u majčino mlijeko, ako odlučite dojiti, Vaš će liječnik s Vama razgovarati o rizicima i koristima uzimanja ovog lijeka tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte upravljati vozilima ni rukovati strojevima ako osjećate omaglicu ili umor nakon što uzmete Esbriet.

Esbriet sadrži natrij

Esbriet sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Esbriet

Liječenje lijekom Esbriet treba započeti i nadgledati liječnik specijalist koji ima iskustva s dijagnosticiranjem i liječenjem IPF-a.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doza lijeka obično će se povećavati na sljedeći način:

- prvih 7 dana uzimajte 1 kapsulu 3 puta na dan s hranom (ukupno 801 mg/dan)
- od 8. do 14. dana uzimajte 2 kapsule 3 puta na dan s hranom (ukupno 1602 mg/dan)
- od 15. dana nadalje (terapija održavanja) uzimajte 3 kapsule 3 puta na dan s hranom (ukupno 2403 mg/dan)

Preporučena dnevna doza održavanja lijeka Esbriet je 3 kapsule triput na dan s hranom, što čini ukupnu dozu od 2403 mg/dan.

Kapsule progutajte cijele s vodom, a uzmite ih tijekom ili nakon obroka kako biste smanjili rizik od nuspojava poput mučnine i omaglice. Ako simptomi potraju, obratite se svom liječniku.

Smanjenje doze zbog nuspojava

Ako imate nuspojave poput želučanih tegoba, bilo kakve kožne reakcije na sunčevu svjetlost ili svjetlost lampe za sunčanje ili značajne promjene u razinama jetrenih enzima, liječnik će Vam možda smanjiti dozu.

Ako uzmete više lijeka Esbriet nego što ste trebali

Ako ste uzeli više kapsula nego što ste trebali, odmah se javite svom liječniku, ljekarniku ili najbližoj hitnoj službi i ponesite lijek sa sobom.

Ako ste zaboravili uzeti Esbriet

Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, uzmite je čim se sjetite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Razmak između pojedinih doza treba iznositi najmanje 3 sata. Nemojte uzeti više kapsula u danu od propisane dnevne doze.

Ako prestanete uzimati Esbriet

U nekim će Vam situacijama liječnik možda savjetovati da prestanete uzimati Esbriet. Ako iz bilo kojeg razloga morate prestati uzimati Esbriet na više od 14 uzastopnih dana, Vaš će liječnik ponovo započeti liječenje 1 kapsulom 3 puta na dan, postupno povećavajući dozu do 3 kapsule 3 puta na dan.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite uzimati Esbriet i potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma ili znakova

- oticanje lica, usana i/ili jezika, svrbež, koprivnjaču, otežano disanje ili piskanje pri disanju ili ako se osjećate kao da ćete se onesvijestiti, što su znakovi angioedema, ozbiljne alergijske reakcije ili anafilaksije.
- žutu boju očiju ili kože ili tamnu mokraću, koji mogu biti praćeni svrbežom kože, bolom na gornjoj desnoj strani trbuha (abdomena), gubitkom teka, krvarenjem ili pojavom modrica češće nego obično ili umorom. To mogu biti znakovi odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije i mogu upućivati na oštećenje jetre, koje je manje česta nuspojava lijeka Esbriet.
- crvenkaste mrlje na trupu u ravni na koži, kružnog oblika, često s mjehurićima u sredini, ljuštenje kože, vrijedove u ustima, grlu, nosu, na genitalijama i očima. Ovim ozbiljnim kožnim osipima mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi (Stevens-Johnsonov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza).

- široko rasprostranjen osip, povišenu tjelesnu temperaturu i povećane limfne čvorove (DRESS sindrom ili sindrom preosjetljivosti na lijek).

Ostale nuspojave mogu uključivati

Obratite se svom liječniku ako se pojavi bilo koja nuspojava.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- infekcije grla ili dišnih putova koji vode u pluća i/ili sinusitis
- mučnina
- želučane tegobe kao što su povrat kiseline, povraćanje i osjećaj zatvora
- proljev
- probavne tegobe ili nadražen želudac
- gubitak tjelesne težine
- smanjen apetit
- tegobe sa spavanjem
- umor
- omaglica
- glavobolja
- nedostatak zraka
- kašalj
- bolovi u zglobovima

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- infekcije mokraćnog mjehura
- pospanost
- promjene osjeta okusa
- navale vrućine
- želučane tegobe kao što su osjećaj nadutosti, bol i nelagoda u trbuhu, žgaravica i puštanje vjetrova
- krvne pretrage mogu pokazati povišene razine jetrenih enzima
- kožne reakcije nakon izlaska na sunce ili nakon korištenja lampi za sunčanje
- kožne tegobe kao što su svrbež, crvenilo, suha koža, kožni osip
- bol u mišićima
- osjećaj slabosti ili nedostatka energije
- bol u prsnom košu
- sunčane opekline

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- niske razine natrija u krvi. To može izazvati glavobolju, omaglicu, smetenost, slabost, mišićne grčeve ili mučninu i povraćanje.
- krvne pretrage mogu pokazati smanjen broj bijelih krvnih stanica

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Esbriet

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici boce, blisteru i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Esbriet sadrži

Djelatna tvar je pirfenidon. Jedna kapsula sadrži 267 mg pirfenidona.

Drugi sastojci su:

- sadržaj kapsule: mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij (pogledajte odlomak „Esbriet sadrži natrij“ u dijelu 2), povidon, magnezijev stearat.
- ovojnica kapsule: želatina, titanijev dioksid (E171).
- smeđa tinta za označavanje na kapsuli: šelak, crni željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172), propilenglikol i amonijev hidroksid.

Kako Esbriet izgleda i sadržaj pakiranja

Esbriet tvrde kapsule (kapsule) imaju neprozirno tijelo bijele do bjelkaste boje i neprozirnu kapicu bijele do bjelkaste boje s oznakom 'PFD 267 mg' otisnutom smeđom tintom. Kapsule sadrže bijeli do blijedožuti prašak.

Lijek dolazi u pakiranju za 2-tjedni početak liječenja, u pakiranju za 4-tjedno liječenje ili u boci.

Pakiranje za 2-tjedni početak liječenja sadrži ukupno 63 kapsule. Sadrži 7 blister traka s 3 kapsule po traci (1 kapsula po odjeljku za 1. tjedan) i 7 blister traka sa 6 kapsula po traci (2 kapsule po odjeljku za 2. tjedan).

Pakiranje za 4-tjedno liječenje sadrži ukupno 252 kapsule. Sveukupno ima 14 blister traka za 2-dnevno liječenje, od kojih svaka sadrži 18 kapsula (3 kapsule po odjeljku).

Blister trake u pakiranju za 2-tjedni početak liječenja i pakiranju za 4-tjednu terapiju održavanja označene su sljedećim simbolima kao podsjetnik da dozu treba uzeti triput dnevno:

 (svitanje; jutarnja doza)  (sunce; dnevna doza) i  (mjesec; večernja doza).

Pakiranje u boci sadrži 270 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

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

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

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

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

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

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

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

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenská republika

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

Ísland

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

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika
Esbriet 267 mg filmom obložene tablete
Esbriet 534 mg filmom obložene tablete
Esbriet 801 mg filmom obložene tablete
pirfenidon

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Esbriet i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Esbriet
3. Kako uzimati Esbriet
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Esbriet
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Esbriet i za što se koristi

Esbriet sadrži djelatnu tvar pirfenidon i koristi se za liječenje idiopatske plućne fibroze (IPF) u odraslih.

IPF je bolest kod koje tkivo u Vašim plućima otiče i s vremenom na njemu nastaju ožiljci, a posljedica toga je da ne možete duboko udahnuti. To otežava normalan rad Vaših pluća. Esbriet pomaže smanjiti nastanak ožiljaka i oticanje u plućima i tako olakšava disanje.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Esbriet

Nemojte uzimati Esbriet

- ako ste alergični na pirfenidon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste tijekom prethodne primjene pirfenidona imali angioedem, uključujući simptome poput oticanja lica, usana i/ili jezika, koji mogu biti povezani s otežanim disanjem ili piskanjem pri disanju
- ako uzimate lijek koji se naziva fluvoksamin (koristi se u liječenju depresije i opsesivno-kompulzivnog poremećaja [OKP])
- ako bolujete od teške bolesti jetre ili bolesti jetre u završnoj fazi
- ako bolujete od teške bolesti bubrega ili bolesti bubrega u završnoj fazi koja zahtijeva dijalizu.

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas, nemojte uzimati Esbriet. Ako niste sigurni, pitajte svog liječnika ili ljekarnika.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Esbriet.

- Dok uzimate Esbriet možete postati osjetljiviji na sunčevu svjetlost (reakcija fotoosjetljivosti). Izbjegavajte sunce (uključujući lampe za sunčanje) dok uzimate Esbriet. Svakodnevno koristite sredstva za zaštitu od sunca te pokrijte ruke, noge i glavu kako biste smanjili izlaganje sunčevoj svjetlosti (pogledajte dio 4: Moguće nuspojave).
- Ne smijete uzimati druge lijekove, kao što su tetraciklinski antibiotici (npr. doksiciklin), koji Vas mogu učiniti osjetljivijima na sunčevu svjetlost.
- Recite svom liječniku ako imate tegobe s bubrezima.
- Recite svom liječniku ako imate blage do umjerene tegobe s jetrom.
- Prestanite pušiti prije i tijekom liječenja lijekom Esbriet. Pušenje cigareta može smanjiti učinak lijeka Esbriet.
- Esbriet može izazvati omaglicu i umor. Budite oprezni ako morate sudjelovati u aktivnostima koje zahtijevaju koncentraciju i koordinaciju.
- Esbriet može uzrokovati gubitak tjelesne težine. Liječnik će Vam kontrolirati tjelesnu težinu dok uzimate ovaj lijek.
- Kod primjene lijeka Esbriet prijavljeni su slučajevi Stevens-Johnsonova sindroma, toksične epidermalne nekrolize i reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). Prestanite uzimati Esbriet i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od simptoma povezanih s tim ozbiljnim kožnim reakcijama, koji su opisani u dijelu 4.

Esbriet može uzrokovati ozbiljne tegobe s jetrom, a neki su slučajevi završili smrtnim ishodom. Morat ćete raditi krvne pretrage prije početka liječenja lijekom Esbriet, jednom mjesečno tijekom prvih 6 mjeseci i zatim svaka 3 mjeseca tijekom liječenja, kako bi se utvrdilo radi li Vam jetra ispravno. Važno je da redovito obavljate krvne pretrage dokle god uzimate Esbriet.

Djeca i adolescenti

Esbriet se ne smije davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina.

Drugi lijekovi i Esbriet

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

To je osobito važno ako uzimate neki od sljedećih lijekova, jer oni mogu promijeniti učinak lijeka Esbriet.

Lijekovi koji mogu pojačati nuspojave lijeka Esbriet:

- enoksacin (vrsta antibiotika)
- ciprofloksacin (vrsta antibiotika)
- amiodaron (koristi se za liječenje nekih srčanih bolesti)
- propafenon (koristi se za liječenje nekih srčanih bolesti)
- fluvoksamin (koristi se za liječenje depresije i opsesivno kompulzivnog poremećaja (OKP))

Lijekovi koji smanjuju učinak lijeka Esbriet:

- omeprazol (koristi se za liječenje stanja poput probavnih tegoba i gastroezofagealne refluksne bolesti)
- rifampicin (vrsta antibiotika)

Esbriet s hranom i pićem

Nemojte piti sok od grejpfruta dok uzimate ovaj lijek. Grejpfrut može spriječiti pravilno djelovanje lijeka Esbriet.

Trudnoća i dojenje

Kao mjera opreza, savjetuje se da izbjegavate primjenu lijeka Esbriet ako ste trudni, ako namjeravate zatrudnjeti ili ako mislite da biste mogli biti trudni jer mogući rizici za nerođeno dijete nisu poznati.

Ako dođite ili planirate doći, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što počnete uzimati Esbriet. Budući da nije poznato izlučuje li se Esbriet u majčino mlijeko, ako odlučite doći, Vaš će liječnik s Vama razgovarati o rizicima i koristima uzimanja ovog lijeka tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte upravljati vozilima ni rukovati strojevima ako osjećate omaglicu ili umor nakon što uzmete Esbriet.

Esbriet sadrži natrij

Esbriet sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Esbriet

Liječenje lijekom Esbriet treba započeti i nadgledati liječnik specijalist koji ima iskustva s dijagnosticiranjem i liječenjem IPF-a.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doza lijeka obično će se povećavati na sljedeći način:

- prvih 7 dana uzimajte dozu od 267 mg (1 žutu tabletu), 3 puta na dan s hranom (ukupno 801 mg/dan)
- od 8. do 14. dana uzimajte dozu od 534 mg (2 žute tablete ili 1 narančastu tabletu), 3 puta na dan s hranom (ukupno 1602 mg/dan)
- od 15. dana nadalje (terapija održavanja) uzimajte dozu od 801 mg (3 žute tablete ili 1 smeđu tabletu), 3 puta na dan s hranom (ukupno 2403 mg/dan)

Preporučena dnevna doza održavanja lijeka Esbriet je 801 mg (3 žute tablete ili 1 smeđa tableta) triput na dan s hranom, što čini ukupnu dozu od 2403 mg/dan.

Tablete progutajte cijele s vodom, a uzmite ih tijekom ili nakon obroka kako biste smanjili rizik od nuspojava poput mučnine i omaglice. Ako simptomi potraju, obratite se svom liječniku.

Smanjenje doze zbog nuspojava

Ako imate nuspojave poput želučanih tegoba, bilo kakve kožne reakcije na sunčevu svjetlost ili svjetlost lampe za sunčanje ili značajne promjene u razinama jetrenih enzima, liječnik će Vam možda smanjiti dozu.

Ako uzmete više lijeka Esbriet nego što ste trebali

Ako ste uzeli više tableta nego što ste trebali, odmah se javite svom liječniku, ljekarniku ili najbližoj hitnoj službi i ponesite lijek sa sobom.

Ako ste zaboravili uzeti Esbriet

Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, uzmite je čim se sjetite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Razmak između pojedinih doza treba iznositi najmanje 3 sata. Nemojte uzeti više tableta u danu od propisane dnevne doze.

Ako prestanete uzimati Esbriet

U nekim će Vam situacijama liječnik možda savjetovati da prestanete uzimati Esbriet. Ako iz bilo kojeg razloga morate prestati uzimati Esbriet na više od 14 uzastopnih dana, Vaš će liječnik ponovo započeti liječenje dozom od 267 mg 3 puta na dan, postupno povećavajući dozu do 801 mg 3 puta na dan.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite uzimati Esbriet i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma ili znakova

- oticanje lica, usana i/ili jezika, svrbež, koprivnjača, otežano disanje ili piskanje pri disanju ili ako se osjećate kao da ćete se onesvijestiti, što su znakovi angioedema, ozbiljne alergijske reakcije ili anafilaksije.
- žutu boju očiju ili kože ili tamnu mokraću, koji mogu biti praćeni svrbežom kože, bolom na gornjoj desnoj strani trbuha (abdomena), gubitkom teka, krvarenjem ili pojavom modrica češće nego obično ili umorom. To mogu biti znakovi odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije i mogu upućivati na oštećenje jetre, koje je manje česta nuspojava lijeka Esbriet.
- crvenkaste mrlje na trupu u ravnini kože, kružnog oblika, često s mjehurićima u sredini, ljuštenje kože, vrijedove u ustima, grlu, nosu, na genitalijama i očima. Ovim ozbiljnim kožnim osipima mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi. (Stevens-Johnsonov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza).
- široko rasprostranjen osip, povišenu tjelesnu temperaturu i povećane limfne čvorove (DRESS sindrom ili sindrom preosjetljivosti na lijek).

Ostale nuspojave mogu uključivati

Obratite se svom liječniku ako se pojavi bilo koja nuspojava.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- infekcije grla ili dišnih putova koji vode u pluća i/ili sinusitis
- mučnina
- želučane tegobe kao što su povrat kiseline, povraćanje i osjećaj zatvora
- proljev
- probavne tegobe ili nadražen želudac
- gubitak tjelesne težine
- smanjen apetit
- tegobe sa spavanjem
- umor
- omaglica
- glavobolja
- nedostatak zraka
- kašalj
- bolovi u zglobovima

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- infekcije mokraćnog mjehura
- pospanost
- promjene osjeta okusa
- navale vrućine
- želučane tegobe kao što su osjećaj nadutosti, bol i nelagoda u trbuhu, žgaravica i puštanje vjetrova
- krvne pretrage mogu pokazati povišene razine jetrenih enzima
- kožne reakcije nakon izlaska na sunce ili nakon korištenja lampi za sunčanje
- kožne tegobe kao što su svrbež, crvenilo, suha koža, kožni osip
- bol u mišićima
- osjećaj slabosti ili nedostatka energije
- bol u prsnom košu
- sunčane opekline

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- niske razine natrija u krvi. To može izazvati glavobolju, omaglicu, smetenost, slabost, mišićne grčeve ili mučninu i povraćanje.

- krvne pretrage mogu pokazati smanjen broj bijelih krvnih stanica

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Esbriet

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici boce, blisteru i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Esbriet sadrži

Tableta od 267 mg

Djelatna tvar je pirfenidon. Jedna filmom obložena tableta sadrži 267 mg pirfenidona.

Drugi sastojci su: mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij (pogledajte odlomak „Esbriet sadrži natrij“ u dijelu 2), povidon K30, koloidni bezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat.

Film ovojnica sadrži: polivinilni alkohol, titanijev dioksid (E171), makrogol 3350, talk i žuti željezov oksid (E172).

Tableta od 534 mg

Djelatna tvar je pirfenidon. Jedna filmom obložena tableta sadrži 534 mg pirfenidona.

Drugi sastojci su: mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij (pogledajte odlomak „Esbriet sadrži natrij“ u dijelu 2), povidon K30, koloidni bezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat.

Film ovojnica sadrži: polivinilni alkohol, titanijev dioksid (E171), makrogol 3350, talk, žuti željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172).

Tableta od 801 mg

Djelatna tvar je pirfenidon. Jedna filmom obložena tableta sadrži 801 mg pirfenidona.

Drugi sastojci su: mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij (pogledajte odlomak „Esbriet sadrži natrij“ u dijelu 2), povidon K30, koloidni bezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat.

Film ovojnica sadrži: polivinilni alkohol, titanijev dioksid (E171), makrogol 3350, talk, crveni željezov oksid (E172) i crni željezov oksid (E172).

Kako Esbriet izgleda i sadržaj pakiranja

Tableta od 267 mg

Esbriet 267 mg filmom obložene tablete su žute, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom 'PFD'.

U pakiranju se nalazi jedna boca koja sadrži 90 tableta ili dvije boce od kojih svaka sadrži 90 tableta (ukupno 180 tableta).

Pakiranja u blisteru sadrže 21, 42, 84 ili 168 filmom obloženih tableta, a višestruka pakiranja sadrže 63 (pakiranje za 2-tjedni početak liječenja 21+42) ili 252 (pakiranje za nastavak liječenja 3x84) filmom obložene tablete.

Tableta od 534 mg

Esbriet 534 mg filmom obložene tablete su narančaste, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom 'PFD'.

U pakiranju se nalazi ili jedna boca koja sadrži 21 tabletu ili jedna boca koja sadrži 90 tableta.

Tableta od 801 mg

Esbriet 801 mg filmom obložene tablete su smeđe, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom 'PFD'.

U pakiranju se nalazi jedna boca koja sadrži 90 tableta.

Pakiranja u blisteru sadrže 84 filmom obložene tablete, a višestruka pakiranja sadrže 252 (pakiranje za nastavak liječenja 3x84) filmom obložene tablete.

Svaka blister traka s filmom obloženim tabletama od 801 mg označena je sljedećim simbolima i skraćenicama imena dana u tjednu, kao podsjetnikom da dozu treba uzeti triput dnevno:



(svitanje; jutarnja doza)



(sunce; dnevna doza) i



(mjesec; večernja doza).

Pon. Uto. Sri. Čet. Pet. Sub. Ned.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
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, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.